自然科学研究機構

生理学研究所年報

第45巻

2024

（2023 年度業務報告書）

はじめに

生理学研究所年報第 45 巻をここに刊行し、2023（令和 5）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」としての役割を果してきました。2023（令和 5）年度の 5 月に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が緩和され、研究・共同研究をはじめ国際交流などオンサイトでの活動が回復しました。さらに、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、各種活動の効率化が進んでいます。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した。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・共同研究拠点等と推進していきます。2024（令和 6）年度には岡崎地区に新組織「スピン生命コア」が設置されます。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。

2024 年 8 月

生理学研究所　所長　鍋　倉　淳　一

生理学研究所年報

〔 目　　次 〕

職　員（2023 年度）…… i

研究活動報告

目　次…… 3
分子細胞生理研究領域…… 10
生体機能調節研究領域…… 19
基盤神経科学研究領域…… 29
システム脳科学研究領域…… 38
研究連携センター…… 46
脳機能計測・支援センター…… 50
行動・代謝分子解析センター…… 62
動物資源共同利用研究センター…… 66
技　術　課…… 69

研 究 発 表

ａ．発 表 論 文…… 79
ｂ．学 会 発 表…… 95

一般共同研究報告…… 127

計画共同研究報告（生理学研究所）…… 167

計画共同研究報告（動物資源共同利用研究センター）…… 195

生体機能イメージング共同利用実験報告…… 217

研究会報告…… 245

各種シンポジウム

第 53 回　生理研国際シンポジウム…… 455

トレーニングコース

第 34 回生理科学実験技術トレーニングコース…… 461

セミナー報告…… 465

大学院特別講義…… 485

職員（2023年度）

所　　長　鍋倉淳一

【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（2023.4.1～）
技術支援員	内藤知津江（2023.10.1～）

生体膜研究部門

教　　授	深田正紀（～2024.3.31）
准 教 授	深田優子（～2024.3.31）
助　　教	横井紀彦（～2024.3.31）
特任助教	宮崎裕理（～2023.5.31）
特別訪問研究員	宮崎裕理（2023.6.1～2024.3.31）
大学院生	江川孝彦（～2024.3.31）
〃	TEH, Zhi Hui
技術支援員	古川佐千子（～2024.3.31）
〃	原　早苗

生体分子構造研究部門

教　　授	村田和義
特任助教	宋　致弘（～2023.4.30）
〃	BURTON-SMITH, Raymond
研 究 員	陳　林（～2023.9.30）
〃	島田雄斗（2023.6.1～）
〃	平賀健太郎（2023.9.1～）
〃	LEE, Yuan-E（2023.10.1～）
大学院生	角田　潤（～2024.3.31）
〃	渡邉凌人（～2024.3.31）
技術支援員	肥田宗政
〃	香山容子
〃	池田　充
〃	横辻雅世（2023.4.1～）
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	大谷哲久（～2023.9.30）
〃	大橋正人
大学院生	NGUYEN, Thanh Phuong（～2023.9.30）
研 究 員	NGUYEN, Thanh Phuong（2023.10.1～2024.1.31）
技術支援員	古瀬京子

細胞生理研究部門

教　　授	富永真琴（～2024.3.31）
准 教 授	曽我部隆彰（～2024.3.31）
特任准教授	加塩麻紀子（～2024.3.31）
〃	丸山健太（～2023.7.31）
助　　教	齋藤　茂（～2023.6.30）
特任助教	佐藤翔馬（～2024.3.31）
〃	水藤拓人（2023.6.1～2023.11.30）
NIPS リサーチフェロー	水藤拓人（～2023.4.30）
〃	雷　晶（2023.5.1～2024.3.31）
研 究 員	水藤拓人（2023.5.1～2023.5.31）
〃	雷　晶（～2023.4.30）
〃	邓　香梅（2023.10.1～2024.3.31）
〃	齋藤くれあ（～2023.11.30）
大学院生	邓　香梅（～2023.9.30）
〃	ALIYU, Mudassir Magaji（～2024.3.31）
〃	山中陽なた（2023.4.1～2024.3.31）
技術支援員	福岡慶子（～2024.3.31）
〃	橋本照美（～2024.3.31）
〃	泉地真由美（～2023.10.31）
〃	小西深恵（2024.3.1～2024.3.31）
事務支援員	伊藤嘉美（～2024.3.31）

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（2023.12.1～）
〃	大　村　幸　恵（～2024.3.31）
〃	赤　司　育　子

生殖・内分泌系発達機構研究部門

教　　授	箕　越　靖　彦（～2024.3.31）
准 教 授	中　島　健一朗（～2024.3.31）
助　　教	近　藤　邦　生（～2024.3.31）
特 任 助 教	菊　地　晶　裕（～2024.3.31）
特別協力研究員	堀　尾　修　平（～2024.3.31）
日本学術振興会特別研究員	上　原　優　子（～2024.3.31）
大 学 院 生	RATTANAJEARAKUL, Nawarat（～2024.3.31）
〃	三　須　宏　武（～2024.3.31）
〃	YU, Long（～2024.3.31）
技術支援員	林　　めぐみ（～2024.3.31）
〃	乙　部　晶　代（～2024.3.31）

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
技術支援員	安　藤　奈央恵（2023.11.1～）

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
准 教 授	鳴　島　　円
〃　（兼任）	揚　妻　正　和
特任研究員	CHEUNG, Dennis Lawrence
〃	金　　叢　芸
技術支援員	市　橋　結　貴（～2023.9.30）
〃	小　林　知　子（～2023.11.30）
〃	石　田　順　子
事務支援員	小　林　文　絵（2023.6.1～）
〃	永　田　みづほ

視覚情報処理研究部門

教　　授	吉　村　由美子
助　　教	米　田　泰　輔（2023.5.1～）
〃	小野寺　孝　興（2024.3.1～）
特 任 助 教	米　田　泰　輔（～2023.4.30）
研　究　員	山　本　真理子（～2024.3.31）
特別共同利用研究員	伊　藤　圭　基（2023.5.1～）
大 学 院 生	入　佐　紘　司
技術支援員	石　神　久美子（～2023.9.30）
〃	池　江　亜希子
〃	比　賀　昌　子（2023.12.1～）

バイオフォトニクス研究部門

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
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（2023.4.1～）
日本学術振興会外国人特別研究員	LEE, Ming-Liang（～2023.9.30）
〃	CHANG, Ching Pu（2023.4.1～）
NIPS リサーチフェロー	安　宅　光　倫（2023.4.1～）
大 学 院 生	中　田　開　人（～2024.3.31）
〃	廣　　蒼　太（～2024.3.31）
技術支援員	土　屋　加　奈
〃	渡　邉　真　規
〃	河　内　美　輪
〃	下　村　未代子（2023.5.16～2024.3.31）
事務支援員	長　村　礼　花（2023.8.1～）

多細胞回路動態研究部門

教　　授	和　氣　弘　明
特別訪問研究員	加　藤　大　輔（2023.4.1～2024.3.31）
〃	杉　尾　翔　太（2023.4.1～2024.3.31）
〃	堀　内　　浩（2023.4.1～2024.3.31）
〃	竹　田　育　子（2023.4.1～2024.3.31）
〃	谷　隅　勇　太（2023.4.1～2024.3.31）

特別訪問研究員　山　中　章　弘
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　橋　本　明香里
（2023.6.13～2024.3.31）
特別共同利用研究員　郭　　中　天
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　進　藤　麻理子
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　高　橋　菜　々
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　深　津　紀　暁
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　岸　　絵　理
（2023.8.1～2024.1.31）
大学院生　TIRPATHI, Swati
（2023.10.1～2024.3.31）
〃　HOU, Aolin
（2023.10.1～2024.3.31）
特任専門員　杉　山　朋　美
（2023.11.1～2024.3.31）
技術支援員　泉　地　真由美
（2023.11.1～2024.3.31）
〃　安　藤　奈央惠
（2023.11.1～2024.3.31）

【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
助　　教　二　宮　太　平
〃　則　武　　厚
特任助教　植　松　明　子
〃　兼　子　峰　明（2023.4.1～）
特任専門員　柴　田　あゆみ（2023.11.1～）
〃　山　西　ユ　ミ（2023.10.1～）
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（2023.4.1～）
助　　教　岡　崎　由　香
特任助教　中　村　晋　也
（2023.4.1～2024.3.31）
〃　土　元　翔　平（2023.8.1～）
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
NIPS リサーチフェロー　羅　　俊　翔
〃　宮　田　季　和（2023.4.1～）
大学院生　田　熊　大　輝（2023.4.1～）
技術支援員　小　林　久美子
〃　庭　木　由　紀

【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

客員教授　高　田　昌　彦（～2024.3.31）
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
〃　鈴　木　陽　子（～2023.6.30）

NBR事業推進室

教　　授（併任）　磯　田　昌　岐
生理研研究員　南　部　　篤
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
日本学術振興会特別研究員
植　田　大　海
（2023.4.1～2024.3.31）
大学院生　長　澤　祐太郎
技術支援員　平　田　華　代
〃　野　村　千　草（2023.5.1～）

電子顕微鏡室

教　　授（併任）　古　瀬　幹　夫
特任教授（併任）　村　田　和　義
准　教　授　　窪　田　芳　之
特任助教　　石　原　義　久（～2024.3.31）
特任研究員　　KAMIJI, Nilton Liuji
〃　　宮　崎　隆　明
〃　　SIMANKOVA, Anna（2023.5.1～）
〃　　AHMED, Mohammed Youssef Saleh（2023.12.16～）
〃　　FU, Chih-Wei（2024.3.16～）
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
〃　　江　川　尚　美
〃　　渡　邉　晴　子（～2024.3.31）
〃　　TIRPATHI, Swati（～2023.9.31）
〃　　北　　啓　子（2023.10.1～）
〃　　兵　藤　智栄美（2023.10.1～）

生体機能情報解析室

特任教授　　福　永　雅　喜（2023.4.1～）
教　　授（兼任）　定　藤　規　弘（2023.4.1～）
客員教授　　乾　　幸　二
〃　　山　地　一　禎
准　教　授（兼任）　小　池　耕　彦（2023.5.1～）
助　　教　　郷　田　直　一
特任助教　　山　本　哲　也
特別共同利用研究員　伊津野　　巧（～2024.3.31）
大学院生　　綾　部　宏　明（～2024.3.31）
〃　　鳴　川　　紗
〃　　花　田　捺　美
特任専門員　　岩　瀬　　恵
〃　　木　村　玲　子（2023.10.1～）
技術支援員　　伊　藤　嘉　邦
〃　　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）　富　永　真　琴

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　　平　林　真　澄（～2024.3.31）
准　教　授（兼任）　小　林　俊　寛
特別共同利用研究員　井　出　美　涼（2023.4.1～2024.3.31）
技術支援員　　山　内　恵　子
〃　　大　西　皆　子（～2023.9.30）

多階層生理機能解析室

教　　授（併任）　西　島　和　俊
助　　教　　知　見　聡　美（2023.4.1～）
〃　　畑　中　伸　彦（2023.4.1～）

特別協力研究員　　山　肩　葉　子（2023.4.1～）
技術支援員　　林　　美　貴（2023.4.1～）

【情報処理発信センター】

センター長（併任）　北　城　圭　一（2023.4.1～）

アーカイブ室

医学生理学教育開発室

教　　授（併任）　富　永　真　琴（～2024.3.31）

ネットワーク管理室

【安全衛生管理室】

教　　授（併任）　富　永　真　琴（～2024.3.31）

【研究力強化戦略室】

教　　授（併任）　久　保　義　弘
〃　　（併任）　吉　村　由美子
〃　　（併任）　北　城　圭　一
〃　　（併任）　磯　田　昌　岐（2023.4.1～）
〃　　（併任）　西　島　和　俊（2023.4.1～）
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　　NARGIS, Akter（～2024.1.31）

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

【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（2023.4.1～）
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（2023.6.1～）
〃　小　林　明　子
〃　重　本　久　実
〃　新　関　奈央子
〃　中王子　百　萌（2023.6.1～）
〃　橋　本　　恵
〃　不　退　久　恵
〃　本　多　千　佳
〃　水　野　みどり
〃　山　本　美　華

【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

【生命創成探究センター】（生理学研究所関連）

創成研究領域

温度生物学研究グループ

細胞生理研究部門（兼務）

（ i 頁の細胞生理研究部門を参照）

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）

（ ii 頁の心循環シグナル研究部門を参照）

バイオフォトニクス研究グループ

バイオフォトニクス研究部門（兼務）

（ ii 頁のバイオフォトニクス研究部門を参照）

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）

認知ゲノム研究グループ

【技　術　課】

課　長　吉　村　伸　明（2023.4.1～）

研究領域技術班

課長補佐（班長）　戸　川　森　雄

分子細胞生理研究領域　技術係

係　長　山　本　友　美
主　任　稲　橋　宏　樹（2023.10.1～）

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（2023.4.1～）
〃　加　納　雄一朗（2023.10.1～）

基盤神経科学研究領域　技術係

係　長　髙　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
主　任　横　井　　功
特任専門員　岩　瀬　　恵

研究施設技術班

班　長　廣　江　　猛（2023.10.1～）

研究連携　技術係

係　長　吉　友　美　樹

脳機能計測･支援　技術第一係

係　長　石　原　博　美

脳機能計測･支援　技術第二係

係　長　髙　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

動物実験　技術係

主　任　神　谷　絵　美
〃　窪　田　美津子
〃　高　橋　伸　明（2023.4.1～）

主　　任　　山　中　　緑（2023.4.1～）

行動･代謝分子解析　技術係

係　　長　　三　寳　　誠

研究基盤　技術係

係　　長　　森　　将　浩

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

動物資源共同利用研究センター

特任専門員　　太　田　里　美（2023.4.1～）

技術支援員・事務支援員

技術支援員　　安　藤　奈央惠（2023.10.1～）

〃　　石　神　久美子（～2023.9.30）

〃　　市　橋　結　貴（～2023.9.30）

〃　　伊　藤　嘉　邦

〃　　犬　塚　小百合

〃　　岩　瀬　悦　子

〃　　梅　村　佳　子

〃　　浦　川　裕　乃

〃　　大　島　由　揮

〃　　大　西　皆　子（～2023.9.30）

〃　　奥　　留　美

〃　　畔　柳　美　里（2023.6.1～）

〃　　後　藤　美　穂（～2023.5.15）

〃　　小　林　明　子

〃　　佐　治　俊　幸

〃　　佐　藤　明　子

〃　　重　本　久　実

〃　　城　地　智　子

〃　　杉　本　由　美（2023.9.1～）

〃　　土　屋　加　奈

〃　　内　藤　知津江（2023.10.1～）

技術支援員　　中王子　百　萌（2023.6.1～）

〃　　永　田　　治

〃　　新　関　奈央子

〃　　庭　木　由　紀

〃　　橋　本　　恵

〃　　林　　めぐみ（2023.10.1～2024.3.31）

〃　　比　賀　昌　子（2024.2.1～）

〃　　肥　田　宗　政

〃　　福　岡　慶　子（～2024.3.31）

〃　　藤　森　仁　美（2023.12.1～）

〃　　不　退　久　恵

〃　　古　川　佐千子（2023.4.1～2024.3.31）

〃　　古　瀬　京　子（2023.4.1～）

〃　　本　多　千　佳

〃　　水　野　みどり

〃　　耳　塚　　果（～2023.12.8）

〃　　山　内　恵　子

〃　　山　本　美　華

〃　　横　辻　雅　世（2023.4.1～）

事務支援員　　菊　池　和　美

〃　　小　林　文　絵（2023.6.1～）

〃　　坂　本　　愛

〃　　柴　田　利　江（2023.8.1～）

〃　　手　嶌　直　子

〃　　長　尾　法　子

〃　　永　田　みづほ

〃　　藤　井　真　弓（～2023.12.31）

〃　　松　倉　さゆり

〃　　安　井　亜　紀（～2023.9.30）

【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‥‥‥

生体機能調節研究領域

細胞構造研究部門‥‥‥

基盤神経科学研究領域

生体恒常性発達研究部門‥‥‥

システム脳科学研究領域

認知行動発達機構研究部門 …… 38

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）
他者への報酬は脳内でどのように処理されるのか（植松明子，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）

神経ダイナミクス研究部門 …… 40

概　要
脳波位相同期ネットワークの準安定性と心理特性との関連（泉谷芽生，北城圭一）
動画視聴時の神経活動の一貫性とヒト大集団の選好との関連
星　朱香，平山祐哉，齋藤史洋，石黒達治，末谷大道，北城圭一

感覚認知情報研究部門 …… 41

概　要
複数同時スライス readout-segmented EPI 法を用いたヒト視神経を対象とする拡散強調 MRI 計測法の評価
（竹村浩昌，宮田季和，Wei Liu，栗林秀人，黄田育宏）
車椅子陸上競技アスリートにおける運動野半球間相互作用の研究
（守田知代，内藤栄一，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）
Cingulate Sulcus Visual Area (CSv)に近接する白質線維束の検討
（上﨑麻衣子，Michele Furlan，Andrew T. Smith，竹村浩昌）
畳み込みニューラルネットを用いたヒト脳視覚領域境界の予測
（Noah Benson，Bogeng Song, Jonathan Winawer，竹村浩昌，宮田季和）

研究連携センター …… 46

概　要

共同利用研究推進室 …… 46

概　要

学術研究支援室 …… 47

概　要

NBR 事業推進室 …… 48

概　要

先端プロジェクト推進室‥‥‥

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）
7 テスラ MR システムを用いた高空間分解能 3 次元位相コントラスト画像法による血行動態解析
（田嶋駿亮，長縄慎二，礒田治夫，小森芳秋，定藤規弘，福永雅喜）
脳卒中回復期の空間無視評価ツールとしての安静時 fMRI による機能的結合パターン
（恵飛須俊彦，福永雅喜，宮崎泰広，尾崎新平，岡田　務，村瀬智一，樋口敏宏，梅田雅宏）
四大精神疾患を含む 5549 人における大脳皮質構造の変化パターン
（松本純弥，三浦健一郎，橋本亮太，福永雅喜，根本清貴，岡田直大，Paul M Thompson，
Jessica A Turner）
四大精神疾患の皮質下容積変化：5604 人のメガアナリシス研究とデータ駆動型分類アプローチ
（岡田直大，福永雅喜，根本清貴，Paul M Thompson，Jessica A Turner，三浦健一郎，
松本純弥，橋本亮太）
MEG を用いた安静時脳磁場の全脳ネットワーク解析
（木田哲夫，柿木隆介，乾　幸二，田中絵実）
MEG を用いた神経振動の観察
（杉山俊介，谷口智哉，乾　幸二，木田哲夫）

時系列細胞現象解析室…… 60

概　要
皮質トップダウン入力による運動学習の制御機構（大塚　岳）
DYT12 ジストニアモデル *Atp1a3*$^{+/-}$の病態解析：熱ストレスの影響（佐竹伸一郎，池田啓子）

行動・代謝分子解析センター

ウィルスベクター開発室…… 62

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）
脳機能解析に有用なウィルスベクターシステムの開発（小林憲太，知見聡美，佐野裕美）
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…… 63

概　要
発生段階の異なる 2 種類のラット多能性幹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…… 63

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）
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）
セピアプテリン還元酵素欠損マウスにおけるパーキンソン病様症状の電気生理学的解析
（知見聡美，南部　篤，西島和俊，豊田　亮，一瀬　宏）
大脳基底核内情報伝達における D2 受容体の機能の解析
（知見聡美，南部　篤，西島和俊，齊藤奈英，笹岡俊邦）
パーキンソン病症状改善における抗コリン薬の作用機序
（知見聡美，畑中伸彦，南部　篤，西島和俊，林田悠希）
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）

動物資源共同利用研究センター…… 66

技術課…… 69

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　　（伊藤嘉邦，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，稲垣茉利子）

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）

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。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。さらに，生理研内外の研究室との共同研究により，遺伝子改変マウスの作成と行動解析，免疫組織化学的解析，赤外分光による膜タンパク質の構造変化の解析等も行っている。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。

THIK-1 チャネル遠位 C 末端領域によるチャネル活性制御の解析

立山充博，久保義弘

2 ポア型カリウム（K2P）チャネルの一つである THIK-1 チャネルは, 細胞内 C 末端領域中央部が caspase-8 により切断されると電流量増加を示すことから，C 末端領域がチャネル活性を制御する役割を持つと考えられている。そこで，紫外線照射により近傍のアミノ酸残基と反応する人工光クロスリンクアミノ酸（4-azido-phenylalanine, AzF）をチャネルの遠位 C 末端領域に位置する部位に導入し，紫外線照射による電流量の変化を調べた。実験では, アンバーコドンとこれに対応する tRNA を利用し任意の部位へ AzF 導入し，AzF 導入チャネルを CHO 細胞に発現させホールセルパッチクランプ法により電流を記録した。その結果，Leu398AzF と Thr400AzF にて紫外線照射による有意な電流増加を認めた。また，Leu398Ala 変異体では，基礎電流量が野生型より有意に大きかった。一方，AzF を第 2 あるいは第 4 膜貫通部位に位置するアミノ酸残基と置き換えた変異体には，紫外線照射による電流量変化を示すものがあるが，これらに Leu398Ala を導入すると，紫外線照射による反応が減弱あるいは反転するものが見られた。これらの結果は，THIK-1 チャネル遠位 C 末端領域が膜貫通部位の構造に影響を与えチャネル機能を制御することを示唆した。

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) は膜電位依存性カチオンチャネルの１種である。TPC は，６本の膜貫通ヘリックスからなるドメインが２回繰り返される分子構造を持つ。そのうち，ドメイン II の 4 番目のヘリックス（DII-S4）は膜電位感知に主要な役割を果たし，これが膜電位に応じて構造変化し，イオン透過孔のゲートを開閉している。

一方，ドメイン I には，ホスホイノシチド（PI）結合領域を持ち，これもゲートの開閉に影響する。これまで，おもに TPC3 を対象に, 膜電位固定化蛍光測定法（VCF）を用いて DII-S4 の動きについての解析を行ってきた。今回，本手法を TPC2 に応用し，同様にして DII-S4 の動きを調べることを狙った。TPC2 は通常膜電位感受性を持たないが，ある種のアゴニスト存在下では電位依存的にチャネルが開閉するという興味深い特徴を持つ。このことは，TPC2 においても，電位センサーである DII-S4 が何らかの役割を果たしていることを示唆している。

VCF を用いた TPC2 の解析を行うため，VCF が利用できるツメガエル卵母細胞発現系において各種アゴニストが TPC2 を活性化できるかを調べた。哺乳類培養細胞系において報告がある，２種の合成アゴニスト（A1-P および A1-N），およびこれらと化学構造が異なるデシプラミン，リルゾールなどを投与したところ, いずれも TPC2 を活性化できることを確認した。今後は，VCF 法により TPC2 の DII-S4 の動きの有無と動き方を詳細に調べ，それらがアゴニストにより影響されるかどうかを調べることで，DII-S4 の TPC2 における役割を明らかにすることを目指す。

光応答性非天然アミノ酸を利用したイオンチャネルの機能解析研究

下村拓史，山本友美，久保義弘

イオンチャネルの人為的な光感受化は，標的イオンチャネルの機能解析において，また，光遺伝学ツール作成法としての両面で有用である。本研究では，遺伝暗号拡張法を用い，光感受性官能基を側鎖として持つ非天然アミノ酸（lsUAA）を標的イオンチャネルに導入し，多様なイオンチャネルに光感受性を付与できるかどうかを検討した。標的として 2 種のカリウムチャネル（KcsA, Kv1.2）を用いた。膜電位依存性 K^+ チャネルである Kv1.2 の場合，膜電位センサーである S4 ヘリックスのアミノ酸残基を lsUAA 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。一方，KcsA は pH 感受性チャネルであり，pH センサー部位をチャネルのゲート付近に有する。このセンサー部位近傍に lsUAA を導入することで，光感受性を付与できることがわかった。特に，lsUAA 導入位置に応じて，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。今後はこれらの変異体を利用し，光刺激によるチャネルの詳細な機能・構造解析を行うことを目指す。

Structural determinants of M2R involved in inhibition by Sigma-1R

劉　暢 (Chang Liu)，久保義弘
Muruj Barri（School of Life Sciences, University of Sussex）
Ruth Murrell-Lagnado （School of Life Sciences, University of Sussex）
陳　以珊 (I-Shan Chen)（和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座）

Sigma-1 receptor (S1R) is a multimodal chaperone protein which is implicated in various pathophysiological conditions including drug addiction, Alzheimer’s disease and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). S1R interacts with various ion channels and receptors on endoplasmic reticulum or plasma membrane (PM). It has been reported that S1R colocalizes with the M2-muscarinic acetylcholine receptor (M2R) on the soma of motoneurons, although a functional interaction between these two proteins hasn’t been established. Here, we investigated the regulation of M2R signalling by S1R using electrophysiological recordings in HEK293T cells. We observed that S1R strongly inhibited the function of M2R, but the disease mutant linked to ALS, S1R E102Q, wasn’t able to inhibit M2R function. The inhibitory effect of S1R was selective for M2R and wasn’t seen when S1R was co-expressed with other $G_{i/o}$ coupled receptors including M4R. Chimeric and mutant receptors of M2R and

M4R were generated and analysed, and this highlighted Ala401 in the transmembrane 6 domain (TM6) of M2R and Glu172 as well as Glu175 in the extracellular loop 2 region of M2R, as essential for the inhibition by S1R. Co-immunoprecipitation confirmed the physical interaction between M2R and S1R. Immunocytochemical labelling of M2R and S1R expressed in HeLa cells and cultured hippocampal neurons, showed clear PM expression of M2R throughout the cell which was decreased by coexpression with S1R but was still apparent. Taken together, our results show that S1R interacts with M2R to reduce both its PM expression and function, and this involves TM6 and the extracellular loop 2.

Structural determinants of the direct inhibition of GIRK channels by Sigma-1R antagonist

劉　暢 (Chang Liu)，立山充博，久保義弘
陳　以珊 (I-Shan Chen)（和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座）

G-protein-gated inward rectifier K^+ (GIRK) channels play a critical role in the regulation of the excitability of cardiomyocytes and neurons and include GIRK1, GIRK2, GIRK3 and GIRK4 subfamily members. BD1047 dihydrobromide (BD1047) is one of the representative antagonists of multi-functional Sigma-1 receptor (S1R). In the analysis of the effect of BD1047 on the regulation of Gi-coupled receptors by S1R using GIRK channel as an effector, we observed that BD1047, as well as BD1063, directly inhibited GIRK currents even in the absence of S1R and in a voltage-independent manner. Thus, we aimed to clarify the effect of BD1047 on GIRK channels and identify the structural determinants. By electrophysiological recordings in *Xenopus oocytes*, we observed that BD1047 directly inhibited GIRK channel currents, producing a much stronger inhibition of GIRK4 compared to GIRK2. It also inhibited ACh-induced native GIRK current in isolated rat atrial myocytes. Chimeric and mutagenesis studies of GIRK2 and GIRK4, combined with molecular docking analysis, demonstrated the importance of Leu77 and Leu84 within the cytoplasmic, proximal N-terminal region and Glu147 within the pore forming region of GIRK4 for inhibition by BD1047. The activator of GIRK channels, ivermectin, competed with BD1047 at Leu77 on GIRK4. This study provides us with a novel inhibitor of GIRK channels and information for developing pharmacological treatments for GIRK4 associated diseases.

イソギンチャク近縁種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）

数多くの海洋性動物は毒素を有し，そのいくつかは古来より毒あるいは有用な薬として人類にも恩恵をもたらしてきた。本研究ではこれまで，複数の刺胞動物の粗抽出液を用いて，イオンチャネル電流に影響を与える毒素成分のスクリーニングを行ってきた。今回，19 種類のイソギンチャク近縁種について，その粗抽出液をツメガエル母細胞に投与し，2 電極膜電位固定電流測定法を用いて，イオンチャネル電流に影響を与える毒素のスクリーニングを行った。測定の結果，複数の粗抽出液において，異なる特性を示す電流が観察された。例えば，細胞膜に侵入しチャネルを形成するポア形成毒素と思われる応答や，卵母細胞に内在して発現するカルシウム活性化型クロライドチャネル電流を増大させるようなものなどが見られた。今後は，これらの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・精製を行い，再度の電流測定実験を行うことで，毒素成分の単離・同定を目指す。

生体膜研究部門

【概要】

生体膜研究部門では，脳高次機能の基本機能単位であるシナプス伝達を制御する分子機構，さらには脳病態におけるその破綻機構について研究を行っている。具体的には，脳の速い興奮性シナプス伝達の大部分を司る AMPA 型グルタミン酸受容体（AMPA 受容体）の制御機構に着目している。我々はこれまでに，特異性と定量性を重視した生化学的手法に基づいて，AMPA 受容体制御分子として，てんかん関連リガンド–受容体である LGI1–ADAM22 複合体を見出した。また，AMPA 受容体のシナプス局在を制御する足場タンパク質 PSD-95 のパルミトイル化酵素 ZDHHC タンパク質と脱パルミトイル化酵素 ABHD17 を見出してきた。そして，パルミトイル化酵素ライブラリー・スクリーニング法やパルミトイル化修飾の定量的解析法などの新しい実験手法を開発し，超解像イメージング，マウス遺伝学，電気生理学などを組み合わせて，これら AMPA 受容体制御分子の生理機能と病態機構を先導的に明らかにしてきた。現在，これら AMPA 受容体制御分子が，どのようにしてシナプス形成，成熟，可塑性を制御しているのか，さらにはマウス・ヒトの記憶，学習，認知機能に関与するのかを明らかにすることを目指し，研究を展開している。

知的発達症と関連する脳内分泌タンパク質 LGI3 の性状解析

宮﨑裕理，深田優子，深田正紀
大塚　岳（時系列細胞現象解析室）
三宝　誠，平林真澄（遺伝子改変動物作製室）
小林憲太（ウィルスベクター開発室）
佐野裕美（生体システム研究部門/藤田医科大学）
山肩葉子（多階層生理機能解析室）

LGI ファミリー（LGI1〜4）の遺伝子変異（バリアント）が中枢及び末梢神経系の異なる神経疾患を引き起こすことが見出されつつある。最近のヒト遺伝学的研究によって，LGI3 遺伝子変異と遺伝性神経疾患（知的発達症）の関連性が報告され，LGI3 が正常な脳活動に重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし，LGI3 の生理機能は十分に理解されていなかった。我々は LGI3 の機能解析のために LGI3 遺伝子にエピトープタグを付加したノックイン（KI）マウスおよびノックアウト（KO）マウスを作製した（平林グループとの共同研究）。この KI マウスを用いて，マウス脳内の LGI3 結合タンパク質の網羅的な同定を試み，LGI3 が ADAM22/23 ファミリータンパク質と相互作用することを見出した。さらに，LGI3 がオリゴデンドロサイトから分泌され，ADAM23 とともに軸索局所（傍パラノード ; juxtaparanode）に濃縮していること，LGI3 KO マウスにおいて，傍パラノードの Kv1 チャネルが減少していることを見出した。そして，電気生理学的に LGI3 KO によって軸索を伝わる活動電位が変化することを見出した（大塚博士との共同研究）。これらの発見は神経伝達の破綻によって引き起される知的発達症を含めた神経疾患発症メカニズムの解明に貢献すると共に，それらの疾患の治療戦略の創出にもつながることが期待される。

（Miyazaki et al. *Cell Rep* 2024, 43, 113634）

シナプス構成タンパク質と液-液相分離

Teh Zhi Hui，稲橋宏樹，宮崎裕理，横井紀彦，深田優子，深田正紀

神経シナプスでは，シナプス前部と後部が協調して作動して，神経細胞間の情報伝達が行われる。近年の超解像観察により，シナプス前部の神経伝達物質放出に関わるタンパク質とシナプス後部の受容体集積に関わるタンパク質は，シナプス膜局所でナノドメインを形成しており，これらがナノスケールで対面整列することが精緻なシナプス伝達に重要であることが分かってきた（シナプス-ナノカラム仮説）。一方，PSD-95 や SynGAP 等のシナプスタンパク質は試験管内で液-液相分離（相分離）を介して膜によらない区画（液滴）を形成するが，シナプス-ナノカラム構築における相分離の生理的意義は明らかではない。本研究では，（1）“種々のシナプス構成タンパク質が相分離を駆動し，ナノカラムを構築維持する”という仮説を検証し，（2）構成タンパク質の疾患変異がナノカラム形成と相分離に与える影響を明らかにすることを目的とした。2023 年度は，これまでに試験管内で見出してきたシナプス構成タンパク質の液-液相分離を培養細胞内や生体内で検証する実験系の構築を行った。

ZDHHC 酵素群欠損組織/細胞を用いたパルミトーム解析

横井紀彦，深田優子，深田正紀
小林憲太（ウィルスベクター開発室）
崎村建司，阿部　学（新潟大学）

パルミトイル化修飾は他の脂質修飾（プレニル化やミリストイル化）と異なる可逆的な翻訳後修飾で，タンパク質の局在や機能を制御している。PSD-95 は AMPA 受容体をシナプス後部膜にアンカリングする足場タンパク質であり，我々はこれまでに PSD-95 がパルミトイル化酵素 ZDHHC2 を代表とする複数のパルミトイル化酵素によって，パルミトイル化されることを報告してきた。そこで，新潟大学の崎村博士との共同研究で ZDHHC2 KO マウスを作製し，ZDHHC2 によるパルミトイル化の生理的意義を検証した。予想に反して，ZDHHC2 KO マウス脳においては, PSD-95 のパルミトイル化レベルは大きく変化しなかった。そこで，他の ZDHHC 酵素ファミリーによる機能的冗長性，相補性が考えられたため，培養神経細胞において，24 種類の ZDHHC タンパク質の中から複数の ZDHHC 酵素を Crisper/Cas9 法を用いて欠損させ，PSD-95 のパルイトイル化レベルを検証した。その結果，PSD-95 のパルミトイル化レベルを低下させる ZDHHC 酵素の組み合わせを見出すことに成功した。また，並行して，上述のパルミトイル化酵素群を欠損させた組織や細胞を用いたパルミトーム解析を行い，酵素特異的な基質の探索を進めた。

PSD-95 の脱パルミトイル化酵素 ABHD17 の性状解析

江川孝彦，横井紀彦，宮崎裕理，深田優子，深田正紀

足場タンパク質 PSD-95 は，興奮性シナプス後肥厚部（PSD）に濃縮し，AMPA 受容体など様々なシナプス膜タンパク質を裏打ちすることにより，シナプス伝達やシナプス形成の中核的な役割を果たす。PSD-95 が PSD に局在，濃縮するために，パルミトイル化脂質修飾が必要不可欠である。そして，パルミトイル化修飾が可逆反応であり，外界刺激に依存して変化することからその制御機構の解明が求められている。最近，我々は PSD-95 脱

パルミトイル化酵素として ABHD17A/B/C を同定した。しかし, ABHD17 の脳内発現, 細胞内局在, 基質特異性, 活性制御機構，生理機能については未だ不明である。本研究では ABHD17 にタグを挿入した KI マウスを用いて，ABHD17 に相互作用する分子の探索を行った。2023 年度は新たに見出した ABHD17 相互作用分子のパルミトイル化による局在制御の解析を進めた。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎に関連する juxtaparanode における抗 LGI4 自己抗体の同定

吉良潤一（国際医療福祉大学大学院）
深田優子，深田正紀

我々はこれまでに, 神経分泌タンパク質 LGI1 や $GABA_A$ 受容体に対する自己抗体が自己免疫性脳炎を引きおこすことを報告してきた。今回，国際医療福祉大学大学院の吉良潤一博士との共同研究で慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronicinflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP）の患者の血清を用いて, 血清に含まれる自己抗体がマウスの坐骨神経や後根神経節表面上のタンパク質を認識するのか調べた。その結果，133 人の患者の血清のうち，4 人の患者の血清に含まれる抗体が LGI4 を認識することを見出した。坐骨神経では傍パラノードにおいて，自己抗体の染色が認められた。本研究成果から, 抗 LGI4 抗体が CIDP の新規自己抗原の一つであることが示された。

（Zhang X et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023, 10, e200081）

てんかんに関連する ADAM22 変異による ADAM22-MAGUK 結合不全の解明

深田優子，深田正紀
Lenka Nosková，Stanislav Kmoch（プラハ･カレル大学）

てんかんは罹患率 1%ほどの頻度の高い脳神経疾患で, 脳の神経細胞や神経回路の異常興奮により引き起こされる。我々はてんかん原因遺伝子 LGI1 の受容体として ADAM22 を見出し, その変異とてんかん発症の関係について研究を進めてきた。本研究では，プラハ・カレル大学の Stanislav Kmoch 博士らとの共同研究で，ADAM22 の S905F 変異体について解析を進めた。この変異がホモ接合型である場合にはヒトでてんかんの症状が現れる。ADAM22 の S905F 変異は ADAM22 の PDZ 結合モチーフ内にあり，変異 ADAM22 は PSD-95 および他の MAGUK ファミリータンパク質への結合能が大幅に低下していることを見出した。興味深いことに，チェコ共和国とスロバキア共和国の健常なローマ人においては，ADAM22 S905F ヘテロ接合型の頻度が非常に高いことを見出した（~5.2 %；11/213）。本研究成果より, ADAM22-MAGUK 間の結合脳の低下が，ヒトのてんかん発症に寄与しうることが明らかになった。

（Nosková L, Fukata Y et al. *Brain Commun* 2023, 5 fcad295）

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，ウイ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ー試料作製装置（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）を通して合計 29 件が行われた。本研究部門では，これらの共同研究を遂行すると伴に，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。

回転式ナトリウムイオンポンプの６つの中間構造すべての立体構造解析

Raymond N Burton-Smith，ソン チホン，村田和義
飯野亮太（分子研）

腸球菌が持つ回転式ナトリウムイオンポンプがイオンを輸送する際に示す６つの中間構造すべてをクライオ電子顕微鏡を用いて明らかにした。本イオンポンプでは，これまで金ナノ粒子標識による 1 分子計測実験から，主となる３つの構造の各あいだにそれぞれ副となる構造が観測され，合計６つの中間構造のあることが予想されていたが，その実態は不明であった。また，動力部とポンプ部とをつなぐ細いシャフト（回転子）がこれよりもサイズの大きなナトリウムイオン輸送リングをどのように回転させているのかも謎であった。本研究により，回転子は固定子と一部構造的に干渉し合うことで不均一な回転挙動を示すこと，回転子が大きなイオン輸送リングの縁に結合しリングをかき混ぜるように回転させることがわかった。

これらの成果は，細菌から高等生物にまで広く偏在する回転式イオンポンプが，単純な構造からより複雑な構造に進化を遂げていく上での適応過程を示唆するとともに，阻害剤の開発や酵素の機能改変を行うための基礎となる構造的基盤を多く提供することができた。本成果をもとに，今後，本イオンポンプを対象にした創薬開発が大きく進むことが期待される。

Burton-Smith RN, Song C, Ueno H, Murata T, Iino R, Murata K (2023) Six states of Enterococcus hirae V-type ATPase reveals non-uniform rotor rotation during turnover. Comm Biol 6, 755.

蚊を媒介とするネゲウイルスの一種タナイウイルスの多様な構造変化をクライオ電子顕微鏡で解析

ソン チホン，宮崎直幸，村田和義
岡本健太（ウプサラ大学）

蚊を媒介するウイルスは，時に日本脳炎やデング出血熱，西ナイル熱など人獣に対して大きな被害をもたらすため，世界中で広く調査研究が行われている。その中で，ネゲウイルス科ウイルスは人畜への被害は報告されていないものの，蚊だけでなく植物からも発見され，そのいくつかは農作物に大きな被害をもたらすことが知られている。タナイウイルスは蚊から単離されたネゲウイルス科ウイルスの一つで，その特徴の一つとして植物由来のウイルスにはこれまでみられなかった糖タンパク質遺伝子を持っていることがわかった。しかし，タナイウイルス自身が蚊のみに感染するのか，植物にも感染するのかはまだわかっていない。

タナイウイルスは他のネゲウイルス科ウイルスと同様に膜タンパク質からなる楕円型の粒子構造をしており，さらにその一端に糖タンパク質からなる突起構造を持つことがこれまでの研究でわかっているが，その詳細は不明であった。そこで，本研究ではタナイウイルスを蚊の培養細胞を用いて培養し，その詳細な構造をクライオ電子顕微鏡を用いた解析により調べた。さらに，タナイウイルスを酸や界面活性剤で処理すると，弾丸型，チューブ型に粒子構造が大きく変化することを突き止め，その詳細な構造もクライオ電子顕微鏡トモグラフィー

などの手法を用いて明らかにした。

Okamoto K, Song C, Wang H, Sakaguchi M, Chalkiadaki C, Miyazaki N, Nabeshima T, Morita K, Inoue S, Murata K (2023) Structure and its transformation of elliptical nege-like virus Tanay virus. J Gen. Virol. 104(6).

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・グリア細胞の再生や脳機能の回復を賦活化する操作技術の開発 [4-7] を進めている。さらに，コモンマーモセットやブタなど他のモデル動物におけるニューロン新生を比較し，その制御機構の共通性，多様性を解析している [8,9]。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. Matsumoto et al., *J Neurosci* (2019) **39**: 9967-9988
3. Kurematsu et al., *J Exp Med* (2022) e20202304
4. Fujioka et al., *EBioMedicine* (2017) **16**: 195-203
5. Jinnou et al., *Cell Stem Cell* (2018) **22**: 128-137
6. Kaneko et al., *Science Adv* (2018) **4**: eaav0618
7. Ohno et al., *Biomaterials* (2023) **294**:122003
8. Akter et al., *Cereb Cortex* (2020) **30**: 4092-4109
9. Kaneko et al., *Mol Brain* (2020) **13**: 98.

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，生後脳における脳室下帯の細胞構築と新生ニ

ューロンの移動および接着制御の関係が明らかになった。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構築することに成功した。

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コア構造を構成する分子群を系統的に欠失させた培養上皮細胞の解析から，上皮細胞間結合の恒常性維持機構や細胞競合のメカニズム解明につながる研究が発展している。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が進展している。細胞内膜系の選別輸送に関する研究も行っている。

タイトジャンクションの膜タンパク質クローディンの機能解析

古瀬幹夫，中津大貴（東京工業大学），深澤有吾（福井大学），林　久由（静岡県立大学）

我々が樹立したクローディン欠失細胞は, イヌ腎臓上皮由来細胞株 MDCK 細胞から発現する主要なクローディンサブタイプ全てをゲノム編集により欠失させることによりタイトジャンクションを失った上皮細胞である。この細胞にクローディンファミリーの各サブタイプを再発現させることにより, 内在性に発現するクローディンの影響を受けずに当該サブタイプの機能を解析することが可能となった。この実験系を用いることにより，当初 MDCK 細胞から欠失させた 5 つのクローディンサブタイプはいずれも単独でタイトジャンクションを形成できること, 単独でタイトジャンクションを形成できないクローディンが存在すること, 傍細胞経路における電解質の選択的なチャネル（傍細胞チャネル）の形成に関与することが知られるクローディン 2，クローディン 10a，クローディ 10b，クローディン 15 が，いずれも他のクローディンとの相互作用を必要とせず, 単独で傍細胞チャネルを形成できることを示した。（Furuse et al.. Cell Struct Func.2023）

上皮細胞の細胞間接着構造の恒常性維持機構の解析

Thanh Phuong Nguyen，大谷哲久，
藤森俊彦（基礎生物学研究所），根本知巳，古瀬幹夫

上皮組織は外界と直接接する組織であるため，様々なストレスにさらされるが，その際にどのようにして上皮恒常性が保たれるのかは十分に理解されていない。私たちは，タイトジャンクションの膜タンパク質であるクローディンファミリー分子群と JAM-A および CAR を欠損した細胞において細胞間接着構造が力学ストレスに対

して著明に不安定化することを見出した。超解像顕微鏡を用いた解析の結果，正常細胞では ZO-1 は N 末端が細胞膜に向かって配向して開いた構造をとることが分かった。一方，クローディン・JAM-A・CAR 欠損細胞では ZO-1 の N 末端が細胞膜に配向せずにランダムな分子配向となった。これらの結果から，クローディン・JAM-A・CAR のタイトジャンクションの膜タンパク質群は ZO-1 の分子構造と配向を制御することにより力学的ストレスに対する細胞間接着構造の安定性を保つことが示唆された。

上皮バリアのホメオスタシスにおける細胞競合の役割の解析

大谷哲久，藤森俊彦（基礎生物学研究所），古瀬幹夫

上皮組織は体表に存在し，様々な化学ストレスや物理ストレスに常に晒される。これらのストレスはしばしば上皮バリアの破綻をもたらすが，上皮バリアの恒常性を保つ仕組みはほとんど明らかとされていない。我々は，モデル上皮細胞である MDCK 細胞において，上皮バリアが破綻した細胞株を樹立した。局所的な上皮バリアの損傷に対する上皮組織の応答を検討するために，この細胞と正常細胞を共培養したところ，バリア破綻細胞に選択的に細胞死が誘導されることによって上皮バリアが修復された。上皮バリアが破綻した細胞の除去機構を解析した結果，正常細胞における接着結合と Hippo シグナル伝達経路，また ROCK による張力の制御が異常細胞の除去に重要な役割を果たすことが分かった。さらに，遺伝学的解析により ROCK の下流で Hippo 経路が，Hippo 経路の下流で接着結合が働くことにより異常細胞が除去されることが明らかとなった。

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

atypical Protein Kinase C (aPKC) は，保存された細胞極性分子であるが，ショウジョウバエの腸管では，上皮バリアに関わるセプテートジャンクション（SJ）の構成分子の発現抑制で起こる腸管幹細胞の増殖亢進に関与することが示されている。我々は aPKC がどのような仕組みで腸管幹細胞の増殖に関わるかに注目し研究を進めている。まず，腸管上皮細胞で SJ 構成分子の発現を抑制すると腸管幹細胞の増殖が亢進し，aPKC を同時に抑制するとその増殖が低下した。次に，腸管における aPKC の動態を詳細に調べた。正常の腸管では，aPKC は腸管幹細胞と分化初期の上皮前駆細胞のアピカル領域に偏った局在を示すが，分化後期の上皮前駆細胞ではアピカル領域から失われることが分かった。一方，SJ 構成分子の発現を抑制した腸管では，aPKC のアピカル局在を伴う分化後期上皮前駆細胞が多く観察された。従って，上皮前駆細胞において aPKC の局在は SJ 構成分子により適切に制御されており，これがショウジョウバエ腸管上皮細胞及び幹細胞の恒常性維持に必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

古瀬幹夫，梅津守一郎（済生会横浜市東部病院），乾　あやめ（済生会横浜市東部病院）

上皮のトリセルラータイトジャンクションを構成する膜タンパク質アンギュリンファミリーには３つのサブタイプが存在し，肝実質細胞ではアンギュリン１（別名 LSR）が発現している。最近，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きた。患者

検体における遺伝子発現解析から，２つの変異アリルのうち片側だけが転写物として検出された。さらに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。このことは，変異アンギュリン１タンパク質の細胞内局在の異常が病態の原因となっていることを示唆する。肝臓機能におけるアンギュリン１の機能を個体レベルで明らかにするために，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て解析を進めている。

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，木下典行（基礎生物学研究所）

我々は，発生過程での個々の細胞と,その構築体である組織の三次元形態形成における，細胞内膜系の動態によるシグナル制御に注目し，その解明を進めている。これまでに，モデル細胞系と発生実験系を相補的に利用し，形態形成シグナルを制御する細胞内膜系タンパク質の候補を見出してきた。昨年度は,形態形成に関わるシグナル応答を,少量の細胞溶解液のウェスタンブロッティングにより定量的に検出する手法の工夫を進めた。本年度は,この手法を確立し,上述の,形態形成シグナルを制御する細胞内膜系タンパク質の候補の一つが,シグナル応答を実際に制御することを定量的に示した。

細胞生理部門

【概要】

細胞は，それを取り巻く環境の大きな変化の中で，その環境情報を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・組織によって細胞が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。それらセンサー蛋白質は環境の変化に応じてダイナミックに感受性や発現等を変化させてセンシング機構の変化からよりよい生存応答を導く機能を有している。これらのセンサー蛋白質は種々の化学的・物理的情報を受容し，センサー間の相互作用を行い，多くは最終的に核への情報統合を行う。そして，それは細胞の，組織の，さらには個体の環境適応をもたらす。したがって，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，個体適応の理解のための基本単位である「細胞の生存応答」を解明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イオンチャネル型のセンサー蛋白質の構造機能解析，活性化制御機構の解析を通して細胞感覚の分子メカニズムの解明を目指している。特に，侵害刺激，温度刺激，機械刺激の受容機構について TRP チャネルに焦点をあてて解析を進めている。また，センサーは進化の過程で環境変化に応じてその機能や発現を変化させて適応してきたと考えられ，センサー蛋白質の進化解析によっていかに生物が環境変化に適応してきたかも解析している。個体レベルでの研究対象として，主にマウス・ラット・カエル・ショウジョウバエを用いている。

皮膚表皮細胞の TRPV3 が温かい温度を感知していることの証明

Jin Lei，吉本怜子，松井　毅，天谷雅行，城戸瑞穂，富永真琴

皮膚表皮細胞には温かい温度を感知する TRPV3 と TRPV4 が発現しているが，それらが感知した情報が脳まで伝わっているかは明らかではなかった。TRPV3 ともう一つの膜蛋白質 TMEM79 を HEK293T 細胞に共発現させ

ると 2APB による TRPV3 電流が小さくなることが分かった。生化学的な解析で，TRPV3 が TMEM79 と形質膜で結合して，TRPV3 を細胞内へ移動させていることが分かった。細胞質内へ移動した TRPV3 はリソゾームで分解された。それと一致して TMEM79 を欠損するマウスの皮膚表皮細胞では TRPV3 の電流が大きかった。Thermal Gradient Ring を用いたマウスの温度依存性行動解析で，TMEM79 欠損マウスはよりすばやくより温かい温度帯に移動することが分かった。これは，マウスの皮膚表皮細胞に発現する TRPV3 が温かい温度を感知して行動を起こしていることを意味する。

（佐賀大学 城戸 瑞穂博士，吉本 怜子博士，慶応大学 天谷 雅行博士，東京工科大学 松井 毅博士との共同研究）

1) Lei J, Yoshimoto RU, Matsui T, Amagai M, Kido MA, Tominaga M. Involvement of skin TRPV3 in temperature detection regulated by TMEM79 in mice. Nat. Commun. 14: 4104, 2023.

糖尿病性神経症モデルマウスの温度感受性変化

笹島沙知子，近藤正樹，神谷英紀，富永真琴

Ca^{2+} 透過性の高い TRPV3 チャネルと Ca^{2+} 活性化クロライドチャネル anoctamin 1 の機能連関が HEK293 細胞とヒト皮膚表皮細胞で観察された。パッチクランプ法を用いた解析で細胞内外 NMDGCl の条件で，camphar 投与によるクロライド電流が観察され，共免疫沈降実験で，TRPV3 と anostamin 1 が複合体を形成していることが判明した。この電流はマウス皮膚表皮細胞でも観察された。ヒト皮膚表皮細胞を用いた wound heaking assay で，細胞の増殖/移動は anoctamin 1 阻害剤，TRPV3 阻害剤，低細胞外クロライド溶液で有意に抑制された。ヒト皮膚表皮細胞では，クロライドをくみ出すトランスポータ KCC2 が強く発現しており，クロライドダイ MQAE を用いた解析で細胞内クロライド濃度は約 6.8 mM と推定され，クロライドチャネルの開口はクロライドの細胞内への移動を引き起こすことが分かった。anoctamin 1 阻害剤 T16A の投与で p38 のリン酸化が有意に促進されることが分かった。そして，p38 のリン酸化は細胞周期 G0/G1 細胞の増加と S 期細胞の減少をもたらしたことから，anotamin 1 活性化が染色体 DNA の複製を促進しているものと考えられた。TRPV3 と anoctamin 1 の複合体形成を介した機能連関で，細胞増殖が進むものと考えられ，温かい刺激で傷の治りがよくなることの分子メカニズムであろうと考えられた。

（京都薬科大学 細木 誠之博士，京都府立医科大学/立命館大学 丸中 良典博士との共同研究）

1) Yamanoi Y, Lei J, Takayama Y, Hosogi S, Marunaka Y, Tominaga M. TRPV3-ANO1 interaction positively regulates wound healing in keratinocytes. Comms. Biol. 6: 88, 2023.

味覚，痛覚，嗅覚をトリプル刺激する新しい昆虫忌避剤の発見

佐藤翔馬，Aliyu Mudassir Magaji，富永真琴，曽我部隆彰

薬剤を用いた害虫対策においては殺虫剤と忌避剤の併用が重要ですが，害虫を近寄らせない忌避剤の開発は，昆虫の忌避（逃避）行動のメカニズムに関する知見の不足から遅れている。TRP チャネルは幅広い生物種において侵害刺激センサーとして働くことから，TRP チャネルを標的とした新たな活性化物質を探索し，マウス TRPA1 に作用する 2 メチルチアゾリン（2MT）がショウジョウバエの TRPA1 を活性化し，強力な忌避剤として働くことを明らかにした。2MT は低濃度では揮発して嗅覚受容体経由で作用し，高濃度では TRPA1 に作用して，複数の経路を介して忌避作用を起こすことを突き止めた。TRPA1 アイソフォームのうち，味覚および侵害刺激受容神経に発現した C および D 型が重要であることも示した。2MT は TRPA1 の 2 つのシステイン残基に共有結合して活性化することも明らかにした。TRPA1 の 2 つのシステインはショウジョウバエ以外にも蚊やゴキブリ，ウンカなどにも広く保存されており，2MT はこれらの衛生・農業害虫にも適用できる可能性を示した。

1) Sato S, Magaji AM, Tominaga M, Sokabe T. Avoidance of thiazoline compound depends on multiple sensory pathways mediated by TrpA1 and ORs in *Drosophila*. Front. Mol. Neurosci. 16: 1249715, 2023.

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，心筋虚血に対する酸化型グルタチオンの効果について検討を行った。グルタチオンは生体内に豊富に存在するトリペプチドであるが，これまで抗酸化能を持つ還元型グルタチオンの重要性のみが議論され，酸化型グルタチオンの役割についてはあまり注目されてこなかった。今回，酸化型グルタチオンはタンパク質のグルタチオン化修飾を介して，虚血性によって引き起こされる硫黄代謝依存的なミトコンドリア障害を改善することで心筋保護に寄与することを見出した。また，虚血性疾患に対する治療効果が複数の臨床試験から証明されている海洋天然物 Echinochrome A (Ech-A) は硫黄代謝を改善することで心保護作用を示すことを明らかにした。以下に各課題の概要を示す。

酸化型グルタチオンによる Drp1 グルタチオン化を介した心筋保護作用の解明

西村明幸，湯　肖康，三宝　誠，平林真澄，西田基宏

タンパク質のグルタチオン化修飾は最も重要なレドックス依存性翻訳後修飾の 1 つであり，様々なグルタチオン化修飾タンパク質が心筋細胞内で同定されているものの心不全との関連性は不明であった。今回，ミトコンドリア品質制御に関与する Drp1 のシステイン 644 番（Cys644）は酸化型グルタチオン（GSSG）によってグルタチオン化修飾されることで自身の活性を負に制御することを見出した。マウス心筋梗塞モデルに対して還元型グルタチオン（GSH）と GSSG をそれぞれ投与し心保護効果を検討したところ，抗酸化剤として知られる GSH 投与では心保護効果は確認されず，GSSG 投与でのみ Drp1 のグルタチオン化および心保護効果が確認された。Drp1 C644S 変異マウスでは GSSG による心筋保護効果が確認されなかったことから，GSSG による心筋保護効果における Drp1 Cys644 グルタチオン化の重要性が明らかとなった。

Echinochrome A による心筋保護作用の解明

西村明幸，湯　肖康，西田基宏

Echinochrome A (Ech-A) は主にウニから抽出される海洋天然物であり，虚血性疾患に対する治療効果が複数の臨床試験から証明されている。マウス心疾患モデルを用いて，Ech-A の作用機序の解明を行った。単離心筋細胞を用いた実験において，低酸素刺激による超硫黄分子から硫化水素への Sulfide catabolism は Ech-A 処置により改善されることを見出した。また，心筋梗塞処置 1 週後のマウスに Ech-A を 4 週間投与したところ，心臓非拘束領域での硫化水素の蓄積は抑制され，心機能の改善も確認できた。以上の結果から，Ech-A は低酸素ストレス時に起こる Sulfide

catabolism を抑制する作用を持つことが明らかとなった（図 1）。Ech-A は硫化水素と直接反応してその代謝を促進する活性を有することも明らかにしつつある。

Tang X et al., *Mar. Drugs.* (2023) **21**, 52

非アルコール性脂肪肝炎における P2Y6R の関与

西山和宏（大阪公立大学 獣医学部），加藤百合（九州大学 薬学研究院），
西村明幸，西田基宏

P2Y6R は炎症促進性の G タンパク質共役型受容体であり，腸炎症や心線維化に関与することをこれまでに見出してきた。今回，炎症と線維化を特徴とする非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に P2Y6R が関与するかについて検討を行った。ヒトゲノムデータベース解析から，NASH 患者では P2Y6R の発現が増加することが予想された。そこで，P2Y6R 欠損マウスと NASH 病態モデルを掛け合わせ，肝機能の評価を行った。しかしながら，野生型マウスと P2Y6R 欠損マウス間で肝機能に優位な変化が見られなかったことから，P2Y6R は NASH の進行に関与しないことが明らかとなった。

Nishiyama K et al., *Int. J. Mol. Sci.* (2023) **24**, 3800

超硫黄分子による NO 分解代謝制御を介した心保護機構

笠松真吾，井田智章（大阪公立大学 理学部），
守田匡伸，松永哲郎，緒方星陵，赤池孝章（東北大学　医学部），
西村明幸，西田基宏

アルコール脱水素酵素 5（ADH5）は NO シグナルを抑制する S-ニトロソグルタチオン（GSNO）還元酵素活性とホルムアルデヒドを無毒化するホルムアルデヒド脱水素酵素活性を併せ持つ二機能性酵素であるが，両酵素活性を制御する分子メカニズムは未だ不明である。今回，超硫黄分子は「超硫黄触媒反応」を介して ADH5 の GSNO 還元酵素活性を担っていることを明らかにした。この超硫黄触媒反応に関与するシステイン 174 番に変異を加えた Adh5 C174S マウスは NO の生物学的利用能が高まることで心機能が向上することを見出した。

Kasamatsu S et al., *Sci. Adv.* (2023) **9**, eadg8631

生殖・内分泌系発達機構研究部門

【概要】

本研究部門は，視床下部による摂食行動の調節と末梢組織における代謝調節機構の解明を目指して研究を行っている。視床下部は，摂食行動（エネルギー摂取）とエネルギー消費機構（栄養代謝）を巧みに調節することによって生体エネルギーを一定に保つ重要な働きを担う。しかし，近年，この調節機構の異常が肥満，糖尿病，高血圧など，生活習慣病の発症と密接に関連することが明らかとなってきた。当部門では，視床下部における生体エネルギー代謝の調節機構を分子レベルで解明し，その分子機構を通して生活習慣病など様々な疾患の原因・治療法を明らかにしたいと考えている。本年度実施した主たる研究課題は次の通りである。１）炭水化物と脂肪の嗜好性を制御する神経細胞の同定，２）脂肪の利用を制御する神経細胞の同定，３）空腹に伴い味覚を調節する神経ネットワークの解析。

グルコース飢餓において炭水化物食と高脂肪食の選択的摂取を引き起こす NPY ニューロンと α-MSH ニューロンの調節作用

Nawarat Rattanajearakul，中島健一朗，近藤邦生，箕越靖彦

室傍核に投射するニューロペプチド Y（NPY）ニューロンと α-MSH (melanocyte-stimulating hormone) ニューロンが 2-デオキシグルコース（2DG）による食物嗜好性効果にどのような作用を及ぼすかを調べた。PVH に投射する NPY 神経を探索したところ，室傍核に投射し 2DG によって活性化する NPY ニューロンは，延髄孤束核など複数の部位に存在した。室傍核に投射する NPY ニューロンを，各々活性化すると炭水化物嗜好性が上昇し，その後，ゆっくりと脂肪摂取が増加した。これに対して，室傍核に投射する視床下部弓状核 NPY ニューロンは脂肪摂取のみを亢進した。2DG による炭水化物嗜好性は，AMPK 制御型室傍核 CRH ニューロンを介することが分かった。弓状核 NPY ニューロンは，AgRP (aguti-related peptide) を共発現しており，α-MSH と拮抗して MC4R ニューロンを抑制することにより摂食を高める。そこで脂肪嗜好性に及ぼす室傍核 MC4R ニューロンの役割を調べたところ，MC4R ニューロンが脂肪嗜好性を制御していることが分かった。このことから室傍核に投射する NPY ニューロンとα-MSH ニューロンは，各々炭水化物と脂肪の食物嗜好性を調節することが明らかとなった。

視床下部室傍核 Nos1 ニューロンによる代謝調節作用

近藤邦生，中島健一朗，箕越靖彦

末梢組織のエネルギー代謝を制御する視床下部室傍核神経細胞の同定を行い，室傍核の Nos1 (nitric oxide synthase 1) 発現細胞（Nos1 ニューロン）が交感神経を介して，様々な末梢組織において, 脂肪の消費を調節することを見出した。

室傍核 Nos1 ニューロンの活性化すると，骨格筋などを含む様々な末梢組織の脂肪の利用が高まること, 白色脂肪組織の脂肪分解を促進し, 血中の遊離脂肪酸量を増加させること, 脂質代謝に関わる末梢組織の交感神経の活動を高めることを見出した。さらに, 室傍核 Nos1 ニューロンは，脂質消費の日周リズム形成，寒冷曝露，ストレスに伴う脂質利用の亢進, 食餌をケージから取り除いた時の脂質利用の速やかな亢進作用に必須であった。長期的に室傍核 Nos1 ニューロンの活動を抑制すると，同じ摂食量をであっても, 各組織中の脂肪量が増加して肥満することが分かった。以上の実験結果から，室傍核 Nos1 ニューロンは脂質利用の調節に必須であることが明らかとなった。

ビタミン B1 の脳内感知メカニズムの解明

中島健一朗，近藤邦生，箕越靖彦

食物には三大栄養素(糖・脂質・タンパク質)だけでなく微量必須栄養素も含まれる。このうち，代表的な成分であるビタミン B1 は全身のエネルギー代謝に必須だが，その脳による感知機構は不明であった。本研究では，マウスをモデルに B1 欠乏性食欲不振と B1 摂取による急速な食欲回復のプロセスに注目し，実験を実施した。その結果，B1 を欠乏したマウスが B1 を含む食餌を与えられると，急速に摂食量が回復すること，そのメカニズムには，迷走神経求心路が必須であることを見出した。また，この神経の接続先を探索したところ，扁桃体や視床下部の複数の部位への投射が見られたが，経路特異的な抑制実験を実施した結果，特に扁桃体中心核の活動を抑制することが食欲の回復に重要であること見出した。また，苦い餌を摂取した場合にも扁桃体内の B1 欠乏で活性化する神経が応答することから，この神経は不快な感覚を伝える役割があることが示唆された。

分子神経免疫研究部門

【概要】

私たちは，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）反射を発見した。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，NFkB 活性化機構である IL-6 アンプが誘導される。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，血中自己反応性 T 細胞など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ので，分子神経免疫研究部門では，新たな G 反射の発見と，既知の G 反射の詳細な神経回路を主体にその分子機構の解明を行っている。疼痛刺激が引き金となって神経炎症の再発を起こす「痛み G 反射」を 2015 年に報告したが，2023 年度は，当該 G 反射にて，病態再発のキーとなる血中から中枢神経系に侵入した CD11b＋MHCII+細胞の生存が CNS 血管由来の GM-CSF 依存性であるという論文，SNP 関連の疾患関連遺伝子が IL6-アンプを介してイヌとヒトの炎症性腸疾患（IBD）に関連するとの論文を発表した。後者では筆頭著者の山崎助教が愛知県わかしゃち奨励賞を獲得した。

痛み G 反射における血管内皮細胞由来 GM-CSF の役割

長谷部理絵，山崎剛士，松山詩菜（北海道大学），村上正晃

実験的自己免疫性脳脊髄炎では，第 5 腰髄（L5）の特定血管部から自己反応性 T 細胞が CNS に侵入し炎症病態を引き起こす。痛み G 反射では，症状寛解後に疼痛刺激を介する特定神経回路の活性化で，初発の中枢炎症時に L5 周囲に侵入した CD11b＋MHCII+細胞が腹側血管周囲に集簇して病態が再発する。MHCII+細胞は病態寛解期にも L5 周囲に長く生存したので，本研究では，その生存機構を解明することとした。MHCII+細胞は GM-CSF 受容体を高発現し，GM-CSF 処理にて抗アポトーシス因子 Bcl-xL を発現して細胞数が増加する一方，GM-CSF 経路阻害では細胞数が減少したので，GM-CSF が MHCII+細胞の生存因子であった。また，GM-CSF は CNS 血管内皮細胞に高発現し，MHCII+細胞はこの血管内皮細胞と隣接していた。寛解期マウスに抗 GM-CSF 抗体を髄腔内接種した後疼痛を与えると，MHCII+細胞の L5 腹側血管への集簇と病気の再発が抑制された。従って GM-CSF 経路は多発性硬化症などの再発を伴う神経炎症性疾患に対する治療標的となり得る（*J Immunol.* 2023. **211**:34-42.）。

イヌとヒトの炎症性腸疾患に共通する炎症誘導機構

山崎剛士，長谷部理絵，永田矩之（北海道大学），テオ ヤンビン（北海道大学），村上正晃

ミニチュアダックスフント（MD）など多くの犬種が近交系に近く，疾患関連遺伝子と病態の解析に利用できる。炎症性結直腸ポリープ（ICRP）は日本で大部分が MD に発生する。そこで，MD と対照犬の遺伝子を whole exome-sequencing で解析し，アミノ酸置換を伴う 31 の一塩基多型 (SNPs) を同定，*PLG, TG* などを ICRP 疾患関連遺伝子として選出した。*PLG* 遺伝子産物の plasminogen の解析を進めると ICRP の MD の腸管病変部では，IL-6 アンプ活性化（NFkB 過剰活性化）を起点として MMP9 にて plasminogen が分解され炎症増悪が生じた。この IL-6 アンプ-MMP9-plasminogen 経路は，ヒトの IBD 患者でも認められたため，イヌとヒトの IBD に共通して炎症誘導に

寄与する可能性がある（*Int Immunol*. 2023. **35**:313-326）。次に thyroglobulin をコードする *TG* 遺伝子の SNP を解析した。*TG* は IL-6 アンプの標的かつ正の調節因子で，この SNP が腸管での *TG* 遺伝子発現制御に関わること，腸管局所での thyroglobulin 発現が IL-6 アンプを介して発症リスクを増加することが示唆された（*Front Vet Sci*. 2023. **10**:1192888.）。これらの経路はイヌとヒトの IBD の診断・治療標的となる可能性がある。

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。

甲状腺乳頭癌の癌細胞核の 3 次元微細構造解析

大野伸彦

甲状腺乳頭癌の診断において，癌細胞の核形態が重要だが，その成因，三次元構造など，不明な点が多かった。本研究では SBF-SEM を用いて，甲状腺乳頭癌の三次元微細構造を解析した。その結果，癌細胞の核は正常甲状腺組織と比較して大きく複雑であることが判明した。また，核内封入体は，細胞質と接続する「開放型」と，接続しない「閉鎖型」に分類され，開放型には豊富なオルガネラが見られるが，閉鎖型には少ないことが示された。これらの結果から，「開放型」と「閉鎖型」という分類が明確になるとともに，封入体の形成過程などの異なる病態生理を反映することが示唆され，甲状腺乳頭癌の新たな診断基準などにつながる可能性が期待された。

CSF-cN の神経回路解析によるマウス脊髄の運動制御機構の解明

大野伸彦

これまで，ゼブラフィッシュやヤツメウナギの研究により，Cerebrospinal fluid-contacting neurons (CSF-cN) が姿勢や運動を制御する役割を持つことが示されていたが，哺乳類における構造や関連する神経回路接続，その機能については不明な点が多かった。本研究では，遺伝子改変マウスとウイルスベクターを用いて CSF-cN を標的とする方法を開発し，人工ペルオキシダーゼによる細胞標識を併用した SBF-SEM 観察も用いて，その神経回路ネットワークや機能を明らかにした。そして，CSF-cN が脊髄の運動ニューロンなどの神経細胞と接続し，適切な歩

行の制御に寄与することが示された。本研究は哺乳類における CSF-cN の構造と機能を明らかにする重要な一歩であり，将来的には神経疾患の治療法の開発にもつながることが期待される。

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)フェムト秒パスル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。

In Vivo 多光子顕微鏡を用いた大脳皮質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，記憶・情動時における Prefrontal　Cortex における神経回路活動の変化について，計算論手法を用いた解析も行っている。

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），竹田育子（名古屋大学 医学研究科），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

る大脳皮質感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こり，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，シナプス特性の電気生理学的解析を行っている。電気生理学的実験では，光遺伝学的手法を用いることで網膜または大脳皮質由来入力を選択的に刺激することに成功しており，ノルアドレナリンが上丘神経回路に与える影響と行動変化との関連について解析を行っている。

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開始している。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，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の解析を行っている。

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），石田順子，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・参照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なレベルまで到達した。今後は，さらなる最適化を行いつつ，個体の行動や脳機能に伴うイオン計測を進めていく。

カリウムークロライド共役担体の発現と運動機能回復

Dennis Chang，鍋倉淳一

神経細胞内クロールイオン調節分子であるカリウムークロライドイオン共役担体（KCC2）は障害によってその機能および発現が低下し，GABA の作用が正常細胞における過分客作用から脱分極作用に変化する。この変化が機能回復への影響について，脊髄前角運動神経細胞の軸索を障害させた運動神経損傷モデルを用いて検討した。KCC2 を強制発現させた遺伝子改変マウスでは，運動機能の回復が遅延した。その原因として，回復過程で同細胞への興奮性入力と抑制性入力の変化のバランスが不均衡になることが判明した。障害時に KCC2 の低下による GABA の脱分極性へのスイッチは機能回復には必要であることが判明した。

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目指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と中心とした神経回路特性と視覚反応の対応関係，２）発達期視覚野のシナプス可塑性と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，大脳皮質視覚野の興奮性錐体細胞と fast-spiking 型抑制性神経細胞サブタイプ間のシナプス強度を調整する発達メカニズムについて研究を進めた。また，大脳皮質視覚野の視覚反応可塑性の臨界期調節機構に関する研究を実施した。以下に本年度に行った研究内容の中で，2 テーマについての要約を記載する。

マウス一次視覚野 2/3 層における Fast spiking 抑制性細胞－錐体細胞間結合の活動依存的な調節

山本真理子，吉村由美子

脳が正常に機能するためには，興奮と抑制のバランスが重要であり，脳領域間，領域内等，様々なレベルで釣り合うように調整されている。大脳皮質においては，双方向性にシナプス結合する興奮性錐体細胞と Fast-spiking 型抑制性細胞（FS 細胞）ペアの興奮性・抑制性シナプス強度が釣り合っていることが報告されている。つまり，興奮性シナプスが強いペアでは抑制性シナプスも強い。我々は錐体細胞―FS 細胞間の興奮・抑制パランスの発達過程をマウス大脳皮質視覚野を対象に調べたところ，生後の未熟な時期から双方向性にシナプス結合する錐体細胞―FS 細胞ペアがみられるものの，その興奮性シナプスと抑制性シナプスの強度は相関しないことを見出した。その後の発達過程で興奮性・抑制性シナプス強度はバランスを保つよう調整されるが，暗室飼育による視覚入力遮断や薬理遺伝学を用いた過剰な興奮条件下ではその調整が障害される結果を得た。これらの結果は，視覚野内の錐体細胞―FS 細胞間の興奮・抑制バランスの調整には，生後の正常な視覚体験が必要であることを示唆する。

内因性カンナビノイドによる抑制性シナプスを介した臨界期時期の層特異的な制御

米田泰輔，亀山克朗，後藤隆浩，寺田慧子，高木正浩，吉村由美子，崎村建司，狩野方伸，畠　義郎

大脳皮質の機能成熟には，臨界期が適切な時期に始まることが重要である。臨界期のタイミングは抑制性神経回路の機能成熟によって規定されているが，抑制性回路の成熟が皮質層に共通の分子メカニズムによって調節されているかは不明である。

我々は，内因性カンナビノイド合成酵素の一つであるジアシルグリセロールリパーゼα(DGL-α) を欠損したマウス一次視覚野の２/３層と４層では，臨界期が早期に生じることを見出した。一方で５層の臨界期開始時期に違いは検出されなかった。また欠損マウスにおいて臨界期の早期開始がみられた層では，抑制性シナプス機能が早期に成熟していた。この臨界期の早期化は，４層においては $GABA_A$ 受容体の抑制により回復した。

以上の結果は，内因性カンナビノイドが，抑制性シナプス機能の発達を通じて，皮質層特異的に臨界期のタイミングを調節することを示す。

バイオフォトニクス研究部門

【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，レーザー科学技術，材料科学，画像解析技術を用いて，非線形光学や二光子励起過程による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。

特に，二光子顕微鏡の超解像化については，新規光技術や画像解析技術を用いて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，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 Ca^{2+} 動態などの基盤神経科学研究に加え，線虫の母胎中での初期胚の動態，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，植物細胞の染色体数の評価などといった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。

概日リズム，糖代謝，冬眠を制御する神経細胞~回路の光イメージング解析

榎木亮介，廣蒼太，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）

哺乳類の概日リズムの中枢は，視床下部領域にある視交叉上核に局在する。視交叉上核は約２万個の神経細胞とそれを取り巻くグリア細胞から構成され，ネットワーク全体としては正確でロバストな概日リズムを示すと考えられている。私たちはこれまでに長期間光イメージング計測法を確立し，視交叉上核の神経細胞における細

胞内カルシウムや膜電位の概日リズムを報告してきた。現在は，細胞内小器官内のカルシウムリズムの可視化解析の研究プロジェクトが進行中であり，核内と細胞質で同期するカルシウムリズムを報告した（Hiro S *et al., Frontiers in Neuroscience*, 2023）。また，学術変革領域（A）「冬眠生物学 2.0」の研究助成をうけて，低温環境下における概日リズム発振メカニズムの研究を推進しており，金尚宏博士および山口良文博士との共同研究では，様々な温度帯域においてマウスおよびハムスターにおける概日リズム中枢のリズムの可視法を確立し，低温環境により停止し，復温により位相リセットされる概日リズム中枢の特性を見いだした（Enoki R et al., iScience, 2023）。

またこれまでに，山手キャンパス建物内に冬眠実験室を設置し，シリアンハムスターの冬眠実験を可能とし，ハムスター脳内における産熱-温度感受メカニズムを探求している。さらに，熊本大学の戸田知得博士との共同研究では，冬眠様状態の動物におけるグルコース代謝の解析を行い，冬眠様状態を惹起させたマウスは糖尿病様フェノタイプを示すこと，また体温により全身のグルコース代謝が制御されることを見出した（Lee ML *et al., BioRxiv*, 2024）。現在はさらに体温とグルコース代謝の機能連関について探索している。

先端光技術を駆使した二光子高速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㈱）

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。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）。また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，STED が起こる最適条件を検討した。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ための液素子デバイスも新たに導入し，光学ファントムを用いた原理検証を進めた。超解像 3D イメージングでは光学収差を補正する技術の実装が肝要であり，東北大学 小澤教授と共同で，STED レーザー光の光学収差をセミオートで補正するスキームを確立した。さらに蛍光プローブに合わせて STED 波長を選択できる波長可変 STED 光源系の実装と原理検証を進めた。

一方，生体深部の *in vivo* イメージングにおいて，広範囲の 3 次元空間を高い時間分解能で可視化することは困難である。そこで，東北大学 佐藤教授，小澤教授との共同で，二光子励起発生領域が軸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 イメージングを可能とする技術開発を進めた（Chang *et al., Sci. Rep.* 2022; Kume *et al., Biomed. Opt. Express* 2024）。

高い二光子吸収断面積値を有する有機蛍光色素の探索

大友康平，石井宏和，渡我部ゆき，根本知己
喬琳（北海道大学 電子科学研究所）
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 e*t 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 and Pigments*, 2023）。そして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ている。

新規ケージド化合物の二光子励起分解特性の評価

石井宏和，渡我部ゆき，根本知己
菊地和也，蓑島維文，橋本龍（大阪大学 工学研究科）
加藤晃一，谷中冴子（生命創成探究センター，分子科学研究所）

ケージド化合物とは，生理活性分子に光分解性保護基を結合させて不活性化させた化合物である。顕微鏡下で生理活性分子を任意の場所・時間に局所投与し，活性化分子が関与する生命現象を時空間的に操作・可視化することができる。ただ，汎用的なケージド化合物は紫外光照射によりアンケージングを行うため，生細胞に対する光毒性が問題となる。神経科学においては，ケージドグルタミン酸（e.g. MINI-Glu）などを用いた二光子励起アンケージングにより単一シナプスの可塑性を誘導するという研究アプローチが広く浸透しているが，740 nm 程度の波長で二光子励起分解を誘起できる化合物しかないため，波長選択性が少ない，比較的深部到達性が低いといった問題がある。

本研究では，大阪大学 菊地教授らが新規開発した可視光応答型ケージドグルタミン酸（Sul-HTO-Glu）の二光子励起分解特性を評価した。Sul-HTO-Glu は緑色光照射でアンケージングされ, その分解効率は既存の緑色光応答型ケージド化合物の 2 倍以上といった優れた特性を有していた。我々は Sul-HTO-Glu の二光子励起分解特性を評価する実験系を生命創成探究センター加藤グループと共に確立した。その結果，Sul-HTO-Glu は波長 940 nm の超短パルスレーザー光で二光子励起分解されることがわかった。さらに波長 740 nm で MNI-Glu を同様に光照射した場合の結果と比較したところ, Sul-HTO-Glu の方がより効率的に光分解されることが示唆された。これらの結果を学術論文にまとめ公刊した（Hashimoto *et al., Chem. Sci.*, 2022）。

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
髙橋泰伽（東京理科大学）
小林健太郎（北海道大学 電子科学研究所）

Super Resolution Radial Fluctuation (SRRF) 法は, 2016 年に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（Gustafsson *et al., Nat. Commun.* 2016）。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。我々はこれまでに落射蛍光顕微鏡，共焦点顕微鏡など種々の市販蛍光顕微鏡における SRRF 法の適用条件の検証を行い，本手法に関して国内有数の知見を得てきた。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）の検証を実施している。本年度には，二光子顕微鏡での SRRF 適用条件の最適化を行い，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。これは画像解析による超解像顕微鏡法による *in vivo* 超解像イメージングの世界初の事例であり，この成果をまとめた学術論文が出版された（Tsutsumi M *et al., Front. Cell. Neurosci.*, 2023）。

二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の技術開発と生物学応用

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）
中山博史（横河電機㈱ ）

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の二光子顕微鏡より 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，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。また，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., in revision*）。さらに，*in vivo* イメージングのために本システムを正立顕微鏡光学系へ展開し，深さ（*z*）方向への連続走査機構を備えた *in vivo* 高速ボリュームイメージングシステムの技術開発を行った。結果，本システムを用いて，神経細胞集団の 3 次元的な配置とともに細胞レベルの分解能で Ca^{2+} 濃度変動を可視化できることを実証した（Ataka *et al., Biomed Opt Express,* 2024）。

高分子超薄膜のマウス脳 in vivo イメージング応用

髙橋泰伽，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，多くの細胞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)。最近，高分子ナノ薄膜と光硬化性樹脂を活用した頭蓋骨代替手法を考案した。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させるものである。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を実証し，特許出願を行った（特願 2023-188040）。

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，加藤大輔，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）。2023 年度は運動学習や異種感覚の可塑性におけるミクログリアの関与を進め，報告した（Hashimoto et al., 2023）。

(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）。2023 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，加藤大輔，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している（Okada et al., 2021）。2023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的理解を目指し，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新規の研究プロジェクトを本格的に始動させた。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，タスク遂行中に複数の脳領域から神経活動を同時計測し，必要に応じて標的神経回路の活動をウイルスベクターを用いて操作することで，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，標的神経回路の活動をウイルスベクターを用いて操作する前後において，自発的に表出する社会的相互交渉の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推定した。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

ヒト精神・神経疾患の霊長類モデル動物の開発のための認知ゲノミクス研究を推進した。国内マーモセット飼育施設の遺伝的多様性の減少が問題になっているため，海外施設マーモセットから精子や卵などの遺伝子資源を導入することで，持続的繁殖が可能なコロニーを確立する必要がある。そのため，米国 NIH から輸入した精子 2 個体と，顕微授精により産まれた産仔を含む 11 個体の全ゲノム解析を行った。その結果，海外から遺伝子資源を導入することで，遺伝的多様性が向上することを確認することができた。

また，バルプロ酸投与により作出した自閉症様マーモセットにおける 1 細胞遺伝子発現解析を行った。前頭前野および海馬から約 7 万細胞の遺伝子発現プロファイリングを行った結果，30 種類の超える細胞タイプを同定し，バルプロ酸投与による薬理学的摂動を加えた際の分子動態を定量化した。ヒト自閉症スペクトラム患者死後脳を用いた先行研究と比較解析を行い，ヒト患者の分子動体を基にした層別化を行うことで，マーモセットモデルの有用性および外挿性を検討した。

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

リズミカルな運動中には，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する。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，自身の運動に同期した神経活動だけでなく，相手の運動を観察することに関する神経活動がみられた。また，運動同調中の一次運動野では，運動が非同調であるときに比べて，より強く神経同期することも示された。

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

昨年に引き続き，ニホンザルを用い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。本年度は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）の，役割交替課題遂行中における活動について検討した。特に MPFC に関しては，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単一神経細胞活動を解析した。まず他者の動作が遮蔽された際の活動について検討したところ，PMv の多くの神経細胞の活動が減弱した一方で，MPFC は主に浅層で活動の減弱が観察された。また，他者の予想外の動作に対して活動が昂進する神経細胞は浅層に多く，自己または他者の動作に選択的に応答する神経細胞は深層に多かった。PMv および MPFC 浅層は，視覚情報に基づく動作や動作予測誤差の情報処理に，MPFC 深層は実行中の動作の agency の情報処理に関連している可能性がある。今後は，各脳領域の機能連関を考慮した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

社会的コンテキストにおける学習では，自己が実際に得た報酬と事前に予測した報酬の差である「自己報酬予測誤差」に加え，他者が実際に得た報酬と事前に予測した報酬の差である「他者報酬予測誤差」が重要であると考えられている。しかし，他者報酬予測誤差がどの脳領域でどのように処理されているのかは明らかにされていない。そこで，サル 2 頭を用いた社会的条件づけ下に内側前頭前野の単一神経細胞活動を計測・解析した結果，異なる神経細胞集団によって自己報酬予測誤差と他者報酬予測誤差が同時並行的に処理されることが明らかとなった。本研究の結果は，既存の強化学習理論を社会コンテキストに拡張し得ることを示すとともに，自己と他者それぞれを取り巻く外部環境の学習において内側前頭前野が重要な役割を果たすことを示唆するものである。

他者への報酬は脳内でどのように処理されるのか

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。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要因に着目して明らか

にする必要がある。実験では，対面した 2 頭のサルに対し，互いに様々なコンテキストで，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皮質下領域で，コンテキスト依存的な神経活動が記録できている。今後さらにデータを集めるとともに解析を進める。

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

霊長類大脳皮質では，自己と他者の行為を区別して表現する神経細胞群の存在が知られているが，これらのニューロン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。そこで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，マカクザルを対象とした認知行動課題の開発と神経活動記録を行った。視野をスクリーンで遮蔽することで直接自己身体を観察することができず，カメラ越しでのみ目視できる装置を作製して，上肢による到達運動課題を実施した。この時，視覚的フィードバックに時間的・空間的ずれを導入することで運動に伴う予測と実際に誤差を生じさせた。これまで 1 頭のサルに課題を訓練して，下頭頂小葉より細胞外神経活動記録を開始した。今後，内側前頭前野との同時記録を行い，時間的ずれや空間的ずれに伴う予測誤差の表現や自他特異的な身体動作神経表象の変調，及びそれらの相互作用を検証する。

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相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実験と数理モデルによる理解を進めている。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と同時に行い，脳と身体の連関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。非侵襲脳刺激手法と脳波計測を組み合わせた脳ダイナミクスの操作による因果性の理解を目指した研究も遂行している。

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。2023 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。2023 年度の成果の一部を下記に紹介する。

脳波位相同期ネットワークの準安定性と心理特性との関連

泉谷芽生，北城圭一

脳の神経活動の大域的な位相同期ダイナミクス，および，その切り替えは，脳情報処理において重要な役割を果たすと考えられる。本研究では安静時脳波の大域的な位相同期の準安定性を定量化する指標を開発し，定型発達者の心理的な個人特性との関連を調べた。具体的には，metastability index (MSI)，synchrony coalition entropy (SCE) の２つの準安定性指標を用いて，ASD 傾向を定量化する AQ スコアとの関連の検証を行った。MSI，SCE ともに，さまざまな周波数帯域において，異なる日の２回の計測間で test-retest reliability が確認されたことからこれらの準安定性指標は個人特性をロバストに捉えている可能性が示唆される。さらにこれらの指標で定量化した脳波位相同期ネットワークの準安定性の程度と，AQ スコアとの相関が周波数特異的に観察された。今後はクラスタベーストの統計手法により，ASD 傾向を説明する準安定性指標の空間，周波数構造の定量化を試みる。

動画視聴時の神経活動の一貫性とヒト大集団の選好との関連

星　朱香（キリン中央研究所），平山祐哉（理研 CBS），齋藤史洋（理研 CBS），
石黒達治（キリン中央研究所），末谷大道（大分大学），北城圭一（生理学研究所）

テレビコマーシャル動画の繰り返し視聴時の脳波をヒト小集団で計測し，脳波応答の一貫性と大集団での選好との関連に注目した研究を行った。脳波応答の時空間パターンの個人内，試行間での一貫性を正準相関分析に基づく独自手法を開発して定量化した。繰り返し同一コマーシャルを視聴する際の神経活動パターンに一貫性がみられ，人気が高いテレビコマーシャルの視聴中に見られる神経応答の時空間パターンとの類似性により，大規模な市場調査で得られた大集団の選好性を予測できることが明らかとなった。さらに，異なる刺激セットを視聴する 2 つの別々の参加者グループを含む 2 つのデータセットを使用した回帰モデルは交差検証において良好な予測性能を示した。これらの結果は，動画視聴時の小集団の脳波応答の一貫した時空間パターンが，動画に対する engagement や記憶と関連しており，大集団のヒトの選好を説明できることを示唆する。

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）を用いた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，ヒト健常成人を対象とした研究によって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。感覚認知情報研究部門は 2021 年 9 月に立ち上がったまだ設立から経過年数が短い部門であるため，以下の研究成果の一部は前職の情報通信研究機構在籍時に開始し，2023 年中に論文として成果を発表したものを含む。

複数同時スライス readout-segmented EPI 法を用いた ヒト視神経を対象とする拡散強調 MRI 計測法の評価

竹村浩昌，宮田季和
Wei Liu（Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd.），
栗林秀人（シーメンスヘルスケア㈱ ），黄田育宏（情報通信研究機構）

dMRI はヒト生体脳の白質線維束を非侵襲計測する唯一の方法である。通常の研究で行われる dMRI 計測では，シングルショット EPI (ssEPI)と呼ばれる手法が採用される。しかし ssEPI は，副鼻腔付近など磁場の不均一性が強い領域でアーチファクトが生じるという欠点があり，特に視神経を対象とした dMRI 計測に適さないと言う問題があった。このようなアーティファクトを軽減する計測法として readout-segmented EPI (rsEPI) 法が提案されてきたが，撮像時間が長いことが課題であった。近年 rsEPI と複数同時スライス（SMS）計測による撮像高速化法を組み合わせた SMS rsEPI 法が発表され（Frost et al., 2015），より短い計測時間で rsEPI 法による dMRI 計測を実施することが可能となった。この研究では，3T MRI（情報通信研究機構に設置）を用いて SMS rsEPI 法を用いた dMRI 計測実験を 11 名の健常成人を対象に実施し，視神経から得られる dMRI データの特性が従来法（SMS ssEPI 法）で得られたデータと異なるかを検討した。その結果，SMS rsEPI 法で計測された dMRI データは視神経付近における画像の歪みなどのアーチファクトが小さいこと，視神経から計測される拡散異方性の値が高いことが明らかになった。このことは SMS rsEPI 法がヒト視神経を対象とした dMRI 計測に有用な計測手法であることを示唆する。この成果を磁気共鳴医学分野の国際専門誌である Magnetic Resonane Imaging 誌に原著論文として発表した。

【参考文献】Takemura, H., Liu, W., Kuribayashi, H., Miyata, T. & Kida, I. (2023) Evaluation of simultaneous multi-slice readout-segmented diffusion-weighted MRI acquisition in human optic nerve measurements. Magnetic Resonance Imaging, 102: 103-114.

車椅子陸上競技アスリートにおける運動野半球間相互作用の研究

守田知代，内藤栄一（情報通信研究機構）
竹村浩昌

車椅子陸上競技は高度な両手協調運動を必要とする，主に下肢に障害のある競技者を対象としたパラスポーツである。これまで車椅子陸上競技を対象とした研究は主にスポーツ科学分野において盛んに行われてきたが，その背景となる神経機構に関する研究は十分行われてこなかった。この研究では，車椅子陸上競技において卓越した成績をもつアスリート 1 名を対象とした MRI 実験を行い，その脳機能・脳構造の特徴を分析した。得られた MRI データを健常対照群や陸上競技以外の車椅子を用いたパラスポーツの経験のある他の実験参加者と比較した結果，車椅子陸上競技のアスリートは両側の一次運動野手領域の間を連絡する白質線維束の微細構造（mean diffusivity）が健常対照群と大きく異なることが明らかになった。同様の傾向は，他の車椅子を使用している実験参加者から得られたデータには見られなかった。この研究は一例のアスリートのみを対象とした事例研究であり断定的な解釈には至らないが，このような結果が得られた理由の可能性の一つとして車椅子陸上競技のトレーニングなどの経験によって半球間の連絡を支える白質線維束に対して可塑的な変化が生じた可能性が考えられる。この成果を脳研究における国際専門誌 Brain Sciences において原著論文として発表した。

【参考文献】Morita, T., Takemura, H. & Naito, E. (2023) Functional and structural properties of interhemispheric interaction between bilateral precentral hand motor regions in a top wheelchair racing Paralympian. Brain Sciences, 13: 715.

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（Jülich Research Institute),
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，背側視覚野と腹側視覚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 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。特に昨年度と比べて，Harvard 大学の Hecht 博士の協力を得ることで，キツネ（*Vulpes vulpes*）脳から得られた dMRI データを解析対象に加えることができたのが主な進捗であった。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。この結果について Society for Neuroscience 2023 年年次大会で発表した（Takemura et al., 2023 Society for Neuroscience）。現在原著論文の執筆を進めており，2024 年中の論文発表を目指している。

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（健常成人 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提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。本研究の成果については，日本視覚学会 2023 年夏季大会（徳島）で発表した(羅ほか，2023)。2024 年は，本成果について国際会議での発表および原著論文の出版を行うことを目指す。

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。加えて, 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限局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をさらに理解することも目的とした。今年度は予備実験による検討を経て，15 名の健常成人を対象とした本実験の実施を完了した。また脳構造データに対して Benson らによるアトラス（Benson et al., 2014）を適用することで, 個人脳空間における視覚皮質の位置を求め, 関心領域を設定する解析作業を完了させた。今後 fMRI データの解析作業を進めることにより，2024 年中に国際会議での発表を実施することを目標としている。

Cingulate Sulcus Visual Area (CSv) に近接する白質線維束の検討

上﨑麻衣子（情報通信研究機構），Michele Furlan（Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati），
Andrew T. Smith（Royal Holloway, University of London），竹村浩昌

これまでの fMRI 研究により, ヒト脳の cingulate sulcus に自己運動情報に応答する Cingulate Sulcus Visual Area (CSv) と呼ばれる領域が存在することが明らかになっている（Wall & Smith, 2008）。CSv は，ヒト脳において視覚情報・前庭感覚情報および身体運動情報を統合する領域として重要な役割を果たしている可能性がある。CSv と他の脳領域の関係についてはこれまで MRI データを用いたコネクティビティにより検証されている(Smith et al., 2018)。しかしながら，CSv が解剖学的に定義された白質線維束とどのように関連しているのかは十分に明らかになってこなかった。この研究では Smith et al. (2018) における fMRI および dMRI データをアンサンブルトラクトグラフィー法（Takemura et al., 2016）および解剖学的基準による線維束同定法（Thiebaut de Schotten et al., 2011）を用いて再解析することで，CSv と隣接する白質線維束を求めることを明らかにした。その結果，SLF I と cingulum bundle と呼ばれる白質線維束が CSv と空間的に近接していることが明らかになった。SLF I は身体運動の企画に伴う感覚情報と身体運動情報の統合との関連が知られていることから（Makris et al., 2005），CSv が視覚情報・前庭感覚情報と身体運動情報の統合に重要な役割を果たしていることが支持された。また，cingulum bundle は記憶や意思決定など移動行動に関わる認知機能との関連が知られていることから（Kantarci et al., 2011），CSv が感覚運動統合に加え, ナビゲーションにおいても重要な役割を果たしている可能性が示唆された. この成果は, 国際誌 PLoS ONE において原著論文として受理された。

【参考文献】Uesaki, M., Furlan, M., Smith, A.T., & Takemura, H. (in press) White matter tracts adjacent to the human cingulate sulcus visual area (CSv). PLoS ONE.

畳み込みニューラルネットを用いたヒト脳視覚領域境界の予測

Noah Benson（University of Washington），Bogeng Song，Jonathan Winawer（New York University），
竹村浩昌，宮田季和

ヒト脳視覚皮質を対象とした fMRI 研究では一般に，fMRI による視野地図の計測データに対して手動で脳領域間の境界を引くことで関心領域を定義するという手続きが取られる。この手続きは計測時間・解析時間がかかるばかりでなく，熟練した解析者でないと解析を実行できないという問題がある。これまで，MRI 脳構造データに基づいてヒト視覚皮質における脳領域間の境界を予測する研究が行われてきたが，得られる成績は熟練した解析者による手動解析よりも劣ることが知られてきた。本研究では，ResNet18 をバックボーンとする U-Net 畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を用いることで，自動解析の精度が向上するかを検証した。その結果，CNN から得られた視覚皮質脳領域の同定性能は，従来の手法と比較して手動解析との一致率が高いことが明らかになった。この結果について，視覚研究の国際会議である MODVIS において発表した（Benson et al., 2023）。

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」のコア事務局として事業をの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 年度は，新たに Andrew Moorhouse 博士（ニューサウスウェールズ大学シドニー（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，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 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イルスベクター，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。2023 年度は日本生理学会第 101 回大会のホームページにおいて，バナー広告を行った。また，10 月 22 日（日）に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おいて，グッズの配布と研究所概要のポスター展示を行った。さらに，特設ホームページで，生理研の紹介動画の配信と一般公開の紹介を行った。

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。

・先端バイオイメージング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）「先端バイオイメージング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 年度より鍋倉淳一所長を代表として学術変革領域研究（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，会議や研究集会の案内，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。2023 年 4 月 27 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。

2023 年 10 月 25 日～27 日には，全世界規模でのバイオイメージングの国際連携ネットワークを進める Global BioImaging (GBI) の第 8 回年会に GBI 参加国代表として出席し，「How to Empower Imaging Scientists through Training」について議論した。また，2024 年 2 月 19 日～20 日には，ABiS シンポジウム「バイオイメージングの未来：モダリティを超えて」を開催した。

・「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。

・戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）

世界の国家的プロジェクトとの連携を強化し，我が国の，ひいては世界の脳科学研究の飛躍的な発展に貢献することを目的として，AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（国際脳）が 2018 年 6 月より開始された。また同年 11 月には，事業を機動的かつ円滑に運営し，戦略的な国際展開に資する成果創出の加速，さらには日本の脳科学研究における国際的なハブとなる研究推進支援を実施する中核的組織として生理学研究所が採択され，本室はその事務局を務めている。

最終年度となる今年度も，国際的な脳科学研究の枠組みである International Brain Initiative (IBI) に設置されている Data Standards & Sharing WG の全ての活動の実務を行った。本 WG の会議運営に加え，本 WG が企画した The CJK 2nd International Meeting のシンポジウム運営支援を行った。また，革新脳中核拠点と連携し，革新脳および国際脳のこれまでの研究成果を広く紹介し脳科学研究の将来展望を議論する機会として，両プロジェクト

合同主催による成果報告シンポジウムを 2023 年 10 月 19 日にハイブリッド形式で開催した。さらには，両プロジェクトのデータベースを紹介するために第 46 回日本神経科学大会にてブース出展を行った。また，2024 年 1 月 12 日に AMED 主催「オンライン研究進捗報告会」の運営補佐を担当した。2024 年 2 月 14 日に，研究の進捗と点検に関わる情報収集等を行うことを目的とする「プロジェクト推進会議」の庶務を務めた。革新脳，国際脳，さらに IBI 関係のニュースをまとめたホームページを革新脳事務局と連携して運営した。

なお，2024 年 3 月には，革新脳・国際脳の発展的後継事業である「脳神経科学統合プログラム（脳統合）」の中核拠点の公募が行われ，理化学研究所・脳神経科学研究センターを代表機関とする「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患病態の解明」が採択され， 2029 年度末まで実施されることとなった。生理学研究所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，国際対応を担当することとなった。

・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。

本事業の開始を受けて，運営体制整備の一環として各種会議体を設置し，運営委員会およびハブ会議を適宜開催した。また，Spin-L 共催によるセミナーを生命創成探究センターおよび生理学研究所でそれぞれ 1 件ずつ開催し，さらには，2024 年 1 月 18 日には岡崎コンファレンスセンターを会場として Spin-L キックオフ会議を企画・運営した。

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なって京都大学霊長類研究所（分担機関）と共同推進してきた。2017 年度からの第 4 期 NBRP「ニホンザル」は京都大学霊長類研究所（現ヒト行動進化研究センター）を代表機関，自然科学研究機構生理学研究所を分担機関とする新体制で本事業を推進している。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」は病原微生物学的にも安全かつ付加価値の高い実験用動物として繁殖育成し，国内の研究者を対象に安定して提供する事を目的としている。事業推進の柱として 2023 年度は以下 4 つの業務を行った。

（1）研究用ニホンザルの繁殖・育成体制の整備

ニホンザル繁殖事業の集約のために，年間 80～90 頭を生産して 70 頭を出荷する体制へ移行し，生理学研究所外部委託施設ではサル繁殖事業の停止を続けている。生理学研究所外部委託施設では 2023 年度末時点で繁殖母群 89 頭，育成仔ザル 3 頭を飼養保管している。

（2）研究用ニホンザルの提供事業の実施

新規として 29 件 114 頭の申請があり，全件が採択された。採択済みの 10 件 25 頭の簡易申請と合わせた応募総数は 39 件 139 頭であり，39 件 72 頭が代表機関から提供された。提供先機関は，国公立大学が 10 機関，私立大学が 2 機関，研究所が 6 機関，合計 18 機関である。

（３）研究用ニホンザルの組織試料提供の実施

NBRP「ニホンザル」事業がより広く周知されるに伴い，血液等の組織試料を要望する研究者からの問い合わせが増えたため，提供組織試料の確保や輸送方法など解決すべき課題は多くあるが，2014 年度から組織試料の提供を試験的に開始し，引き続き本格的な体制づくりに努めた。

（４）プロジェクトの総合的推進

１）委員会等の実施

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（メール会議を含む），提供検討委員会（メール会議を含む），合同会議（メール会議含む）の開催支援を行った。

２）ユーザーコミュニティとの連携

研究者コミュニティとの連携協力，情報の共有を図るために使用者会議を開催すると共に，情報伝達のためにホームページを活用した。また，実験動物使用者会議をオンラインにて開催し，ユーザーとの意見交換を行った。

３）事前講習会の開催

事前講習会を開催して，ニホンザル提供を希望する研究者に対して教育と指導を行った。今年度はオンラインにて 2 回開催した。

４）母群検討委員会

生理学研究所外部委託施設の繁殖母群について話し合うために，生理学研究所所長の諮問機関として設置された。科学的観点と社会的観点から慎重に検討している。

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パイロット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諮るために，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の新規融合組織を設置する。

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 2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を用いて研究を推進している。2 光子蛍光寿命イメージング顕微鏡を用いることで脳組織等の組織深部においても, 細胞やシナプス内で起こるシグナル伝達や分子間相互作用などの生化学反応を高空間分解能でイメージングすることができる。この方法を用いて，シナプス内の生化学反応を可視化することにより, シナプス可塑性機構を調べている。また，顕微鏡を軸とした最先端の光学技術に加え, 新規蛍光タンパク質や光制御可能なタンパク質分子などのプローブの開発も行っており, これらの技術を顕微鏡や電気生理学的手法と組合わせることで, 神経細胞およびグリア細胞の機能に関する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，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，このタイムスケール変換メカニズムを調べている。本研究では，特に FGD ファミリー（Cdc42 の活性化因子）に着目し，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（FGD1, FGD2, FGD3, FGD4, FGD5, FGD6）の海馬神経細胞での局在を明らかにした。今後はこのプローブを用いて海馬スライスのシナプスでの入力依存的なダイナミクスを解析する。

CaMKII 分子の高速 AFM イメージング

村越秀治，長澤裕太郎，辻岡尚太朗，鈴木大晴，松島啓介，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 CaMKIIα を高速 AFM で観察したところ，CaMKIIα 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 CaMKIIα 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。一方で，興味深いことに，ヒドラや線虫の CaMKII では，ラット由来のもので観察されたキナーゼドメイン集合体は観察されなかった。キナーゼ集合体との相関はないものの, ラットの CaMKII はヒドラや線虫のものと比較して脱リン酸化酵素への強い耐性を示した。なぜ異なる種でこのような耐性が生じるのかを調べることは今後の課題である。

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

RhoGEF (Rho guanine nucleotide exchange factors) は 80 種類存在し，アクチン制御分子である Rho GTPase を活性化し，細胞のシグナル伝達，形態形成，運動，増殖などに重要な役割を果たす。また，マクロなレベルでも記憶形成，神経変性疾患，心血管疾患，がんと関連している重要な分子である。しかしながら，RhoGEF の機能や Rho GTPase に対する活性特異性はその一部が明らかになっているのみで，多くは不明のままである。その理由は，80 種類ある RhoGEF の Rho GTPase（22 種類ある）に対する活性特異性を実験的に“正確に”調べることが極めて難しいからである。従来，RhoGEF の活性特異性は Pulldown アッセイによって調べられてきたが，実験的にステップ数が多いため再現性のある結果を得ることが難しい。そこで本研究では，2 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組み合わせた独自開発の新規手法を開発し，RhoGEF（80 種類）の Rho GTPase（RhoA, Cdc42, Rac1）に対する特異性を従来法よりはるかに高精度・短時間，しかも網羅的に計測している。

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，小杉貴洋

蛍光タンパク質は今や生物学分野において，生命現象を明らかにするためのなくてはならないツールとなっている。例えば，蛍光タンパク質を細胞に発現させることで分子局在をモニターすることができる。一方で，蛍光タンパク質が細胞内タンパク質に非特的に結合することによって，細胞機能を阻害することが知られている。そこで本研究では，細胞内タンパク質との非特異的結合を減少させた蛍光タンパク質の開発を進めている。緑色蛍光タンパク質である Clover を鋳型にして，側鎖が表面にあるアミノ酸をより親水性のものに置換することによって，非特異的結合を減らした新規蛍光タンパク質を作製した。今年度は，親水性化したタンパク質（super-soluble Clover: ssClover）には結合せず，Clover のみに非特異的に結合する細胞質タンパク質の同定を質量分析で進めた。

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，脳深部の神経細胞の観察を目指して豊田工大藤教授と連携して，新規ファイバー型レーザーの構築とそれを利用した 3 光子顕微鏡システムを構築している。現在多光子顕微鏡に利用される市販レーザーは 700-1000 nm のものが一般的であるが，水による吸収が比較的少ない波長 1900 nm 程度までは波長が長いほど組織による散乱が少ないと考えられている。現在までに 1850 nm のレーザー開発に成功し，3/4 光子イメージングにも成功している（Murakoshi et al. Biomedical Optics Express 2023）。本研究では 1750 nm のファイバー型レーザーを開発し多光子顕微鏡を構築することで脳組織深部の観察を試みている。具体的には，長波長領域において透過性の高いツリウムファイバーを用いて新規レーザーシステムの構築を進めた。

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-電顕相関解析法，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，記憶学習などを中心に研究をすすめている。

ラットの前頭皮質における視床前外側核（VL）由来神経終末のシナプスターゲット構造

窪田芳之，江川尚美，北　啓子，江藤智子，
倉本恵梨子（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科）

ラットの視床前原側核（VA）および視床外側核(VL)からの視床-皮質神経線維を AAV で GFP 標識した前頭皮質（第２次運動野）の組織の切片を，まず，ランドマークとして，血管を赤色蛍光レクチン標識，核を DAPI で標識し，共焦点顕微鏡で画像撮影した。組織処理し，樹脂に包埋した後，連続電顕切片を自動でテープに回収する Automated Tape Collecting Ultramicrotome (ATUMtome) を使って，1193 枚の連続超薄切片を作成した。ランドマークを手がかりとして，GFP 標識した VA からの遠隔投射軸索を大規模電顕データセットで見出した。１層，４層，５層において解析を進めた。大規模光顕電顕相関解析法により電顕画像データセットの解析作業を手作業によるセグメンテーションで進め，視床-皮質神経終末のターゲット神経構造を検討したところ，視床-皮質 VA 神経終末のターゲットはほぼ全てが（96％）が棘突起であった。また，視床外側核（VL）からの視床-皮質神経線維のターゲットに関しても検討を重ねた結果，神経終末のターゲットのほぼ全てが錐体細胞の棘突起であった。

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，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が普及し，神経組織などの生体微細構造解析に盛んに用いられるようになった。自動超薄切片テープ回収装置（ATUM）を導入し，走査型電顕で自動連続切片撮影法の開発を進めた。2022 年に，１立方 mm 程度の大容量電顕画像データセットの獲得を可能にする透過型電子顕微鏡をベースとした新しいハイスループット電子顕微鏡画像撮影システム（Blade-TEM）を導入し，大容量電顕画像データセットの画像処理技術の開発を進めている。AAV トレーサーを，マーモセット前頭前野に注入し，A9 野での神経回路の光・電子相関顕微鏡観察を実施した。1.1 mm x 1.6 mm の撮影エリアを高解像度電顕画像撮影を 1004 枚の連続切片で撮影し，合計で 430TB の EM 画像データを獲得し，目下，その画像処理と解析を行なっている。

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

Youssef Mohammed，柳川佑理，窪田芳之

我々は，マウス一次運動皮質（M1）の第 5 層錐体細胞のタフト樹状突起枝には，種掴み運動学習課題遂行に伴い，多くの新生スパインができることを証明し論文発表した（Sohnet al., 2022, Science Advances, 8(30): eabm0531）。8 日間の課題遂行，生体脳観察を実施し，灌流固定したマウスの M1 皮質を含む組織ブロックを ATUM で超薄切連続切片を作成し SEM で観察した。8 日間の運動課題中に M1 皮質で新たに観察された新生スパインと，8 日間に渡り観察された安定スパインを，光・電子相関顕微鏡分析により同定した。それらのスパインとシナプス周囲アストロサイト突起（PAPs）の近接度合を解析することを目標に研究を進めた。シナプス前終末，シナプス後スパイン，シナプス前終末，シナプス後スパイン，PAPs から構成される三者間シナプスにおいて，PAPs は，グルタミン酸のクリアランス，各種イオンの恒常性維持，シナプスの物理的隔離など，シナプス伝達に重要な役割を果たしている。PAPs 先端からシナプスまでの距離, PAPs の体積と表面積，PAPs 内ミトコンドリアの分布局在，分岐の複雑さなどの形態学的指標に着目し，シナプス周囲からの距離の関数（Villanueva et al., 2023, PNAS, 120(24), e2210719120）として計測し集計中である。

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，生体パラメーター収集のための新規計測法の開発を行っている。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学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 32 例），安静時 fMRI・拡散 MRI 実験（6 例），光遺伝学 fMRI 実験（延べ 33 例），化学遺伝学 fMRI 実験（延べ 25 例）等を他部門・他機関と共同で実施し，それらデータの解析およびパイプラインの改良・最適化（構造画像アーチファクト補正，機能画像機械学習デノイズ等）を進めた。また，前年度・本年度に収集したサル・ミニブタ構造 MRI データを対象とした集団テンプレート作成および縦断的脳形態変化解析，サル安静時 fMRI データを用いた結合性勾配マップ解析等に関する技術開発を進めた。

高品質な課題 fMRI オープンデータベース構築のための汎用的な時系列ノイズ除去手法の開発

山本哲也，定藤規弘，福永雅喜

利用価値の高い課題 fMRI オープンデータベース実現には，高品質なデータの提供が必要である。様々な目的で実施された課題 fMRI 実験の時系列データのノイズをいかに効率的に除去できるかが鍵となるが, 現在主流の独立成分分析とアンサンブル学習をベースとしたノイズ除去手法 FIX は，撮像パラメーターや課題内容が異なる fMRI 時系列データに対し, 十分な信号･ノイズ判別性能を有しない。汎用的に fMRI データのノイズ除去が可能な判別器の生成には, FIX の現行の機械学習アルゴリズムの置換が最善との前年度の分析結果を受け，今年度はこの候補として，random forest に深層学習的な概念を取り入れた deep forest を導入した。既存の FIX に対する判別性能を評価した結果，いずれのデータセットでも FIX と同等以上の確度を示したが, 真陽性率には若干の低下が見られることがあった。fMRI データは信号成分が非常に少なく，真陽性率の維持と更なる確度向上が今後の課題である。

リアルタイムでのアイコンタクトの神経基盤：Dual fMRI および Dual 脳波-fMRI を用いた研究

小池耕彦，小笠原香苗，定藤規弘

アイコンタクトとは単に他者の目の映像をみるという行動ではなく，実時間での情報交換により自他の行動が影響を与え合い二者が繋がれ，意図や注意の共有へと繋がる共同作業である。Dual fMRI を用いた研究により，目の映像を単に見ている条件とリアルタイムでのアイコンタクト条件という２つの条件があることに参加者は気が付かなかった。それにも関わらず，アイコンタクト条件に特異的に，参加者の瞬目のタイミングは他者のそれに強く影響を受けていることがわかった。また脳活動上では，小脳半球，前部帯状回，また島皮質などの活動パターンが，リアルタイムでのアイコンタクトに特徴的な変動を示した（Koike et al., 2020）。この結果を基に，より高時間解像度および簡便な手法でアイコンタクトの神経基盤を描出することを目指して，Dual 脳波-fMRI 計測を開始した。MRI 撮像と干渉せずに脳波計測ができる設定の検討をすすめた。同時計測されたデータのうち, fMRI データについて解析を進めた結果, 先行研究（Koike et al., 2020）の結果が再現され，小脳や前部帯状回，および島皮質がリアルタイムでのアイコンタクトに特徴的な活動を示した。脳波データについては，機械学習を適用した結果，リアルタイムアイコンタクト条件と遅延映像視聴条件のデータを，弁別可能なことが明らかになった。データ解析の過程で，脳波計測にともなうノイズが fMRI データに重畳していることが明らかとなったため，Human Connectome Project で用いられているノイズ除去手法を適用する処理を進めている。

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 を用いて検討している。データの収集は終了しており，現在,Human Connectome Project で用いられている方法を利用したデータ前処理および解析を進めている。

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，データ収集を継続している。

スムース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（Pickering & Garrod, 2004）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ス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。この会話のスムースさ向上と並行して，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。実験，解析はすべて終了しており，現在，論文投稿中である。

映像に対する意見交換が映像視聴に与える影響の検討：Dual fMRI を用いて

小池耕彦，Angela Zhang（McGill University），定藤規弘（立命館大学）

同じ映像を視聴するときに脳活動の二者間相関が存在することが知られており，これは脳への共通入力の効果である（Hasson et al., 2004）。加えて，友人間では映像視聴による二者脳活動相関が高いことが知られており，「友人は見方/考え方が類似しているから」と解釈されている（Parkinson et al., 2018）。我々は，この解釈の妥当性を直接的に検討するため，二者で同時に映画を視聴する場面を模した実験をおこなった。参加者らはハイパースキャニング fMRI 装置の中で同時に映画を見たあとに，その見どころや印象について語り合い，その後再び同じ映画を視聴する。このときに，語り合い前後での二者間脳活動相関の変化を検討した。解析の結果，右下前頭回において，語り合いの後の映画視聴中に二者脳活動相関が高まることが明らかになった。現在本研究内容は，論文投稿中である。

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（立命館大学），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，データ収集を継続している。

社会的報酬によるアンダーマイニング効果の神経基盤

綾部宏明，小池耕彦，定藤規弘

褒めは社会的報酬とよばれ，金銭的報酬と同様に私たちの行動を促す強化子である。金銭的報酬は課題や活動の面白さ（内発的動機づけ）を比較的頑健に弱体化させて自発的な行動を抑制する（アンダーマイニング効果）。そして，内発的動機づけの弱体化は，報酬系（線条体，中脳領域）の脳活動減少と対応づけて報告されている（Murayama et al., 2010）。一方で，社会的報酬はアンダーマイニング効果を生じないとされるが金銭的報酬と同様に報酬系脳活動を高める（脳内共通通貨仮説）。しかし，神経基盤における差異は未だ検討されていない。

本研究は先行研究を忠実に再現しつつ，社会的報酬に伴う神経基盤を検証可能なデザインによって実験を実施した。現在は行動および脳活動の解析を進め，結果に基づく検討を行っている。

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

花田捺美，吉岡　歩，土元翔平，定藤規弘，福永雅喜

裁判員の量刑判断は，被告人や被害者の同情情報に影響される。先行研究では，被告人の酌量事情を考慮して刑を軽減する際に，被告人への共感とネガティブな感情が対立することで葛藤が生じると推察されているが，実際に生起した感情は未検討である。そこで本研究は共感と怒りの感情に着目し，被告人の同情情報が各感情に与える影響，および量刑判断時の反応時間を通じて葛藤の有無を行動実験にて検討した。また，被害者の同情情報を提示する条件を設け，葛藤が被告人に対する感情対立を指すかどうかを検討した。実験参加者は，はじめに事件概要が提示され一度目の量刑判断および被害者・被告人への共感と怒りを評価した。続いて追加情報として被害者，被告人の同情的な情報，または一番初めに提示された事件概要が再度提示され，参加者はこれを受けて二度目の量刑判断と感情評価を行った。現在は，男性 7 名女性 13 名のデータを取得し，データ解析を継続している。

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

「ア」は大きく，「イ」は小さい印象を持つ。このように音が特定の印象を持つ現象を音象徴という。これまでの研究では，大きさ，鋭さ，硬さといった様々な印象が音から想起されることが示されてきた。音象徴は音と意味の繋がりが直接的であることから，言語とは異なる音象徴特異的な神経基盤により処理されていると考えられている。しかし，そもそも複数の種類に共通して行われている音象徴の処理があるのかは不明であった。本研究では被験者が日本語音節に対して，どのような印象を持ったかを判断している最中の脳活動を fMRI を用いて計測し，「大きさ」「鋭さ」「硬さ」の 3 つの印象判断に共通して活動する領域があるかを調べた。その結果，上後頭回が 3 つの音象徴に共通して関与する可能性が示された。現在は音象徴の強さを決める処理を調べるため，音の印象が強いときと弱いときに活動パターンが異なる領域を探す解析を進めている。

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。

不幸せな対人交流時の視点取得によるネガティブ感情の緩和は，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。相手視点を取得した前後の脳活動の変化と第三者視点を取得した前後の脳活動の変化の間に差は見られなかった。不幸せな状況において，相手視点から第三者視点を引いた脳活動の差分と感情の変化量の差分との相関を調べると，右の側頭頭頂接合部で負の相関を認めた。現在はさらなる解析を行っている。

7 テスラ MR システムを用いた高空間分解能 3 次元位相コントラスト画像法による血行動態解析

田嶋駿亮，長縄慎二（名古屋大学大学院医学系研究科）
礒田治夫（名古屋大学 脳とこころの研究センター）
小森芳秋（シーメンスヘルスケア）
定藤規弘，福永雅喜

頭蓋内動脈瘤の発生，成長，破裂において血行動態の理解は重要である。頭蓋内動脈瘤の血行動態解析には高い空間分解能および感度をもつ超高磁場 MR の応用が望まれる。本研究では，7 テスラ（7T）MR 装置で得たヒト脳血管ファントムおよびヒト健常者の 3 次元位相コントラスト画像（3D PC MRI）に基づく MR fluid dynamic (MRFD) 解析の精度を検証した。3T と 7T 装置で 3D PC MRI と 3D TOF MR アンギオグラフィを撮像し，前者より MRFD 解析を，後者より数値流体力学（CFD）に基づき，3 次元速度ベクトル場，角度類似度指数（ASI），大きさ類似度指数（MSI）を算出した。脳血管ファントムの MRFD では，3T では血管壁近傍にノイズ状ベクトルが観察されたが，7T ではそれらのノイズは観察されず，CFD と同様の結果が得られた。また健常者の MRFD で

は，7T で 3T より再現性が高く，ASI，MSI では両装置間で有意差を認め，7T の MRFD は，3T より高精度であることが示唆された。本研究は，Magn Reson Med Sci: 10. 2463/mrms. mp. 2023-0016 (2023) として発表した。

脳卒中回復期の空間無視評価ツールとしての安静時 fMRI による機能的結合パターン

恵飛須俊彦（関西電力医学研究所）
福永雅喜
宮崎泰広，尾崎新平，岡田　務（関西電力病院）
村瀬智一，樋口敏宏，梅田雅宏（明治国際医療大学）

安静時機能的 MRI（resting state fMRI: rsfMRI）より導出した機能的結合が, 脳卒中回復期の半側空間無視（HN）の評価ツールとして応用可能か検討した。右大脳半球に病巣を有する脳卒中患者 13 名と健常者 31 名を対象に rsfMRI を施行し，機能的結合スコアは，標的領域と右下頭頂小葉との相関として定義した。HN は行動的不注意テストを用いて測定した。その結果，右下頭頂小葉と右下前頭回の間および両側の下頭頂小葉の間の機能的結合は，HN を有する脳卒中患者で，HN のない患者より有意に低下し，行動的不注意スコアと有意に相関した。また，右下頭頂小葉と両側内側眼窩前頭皮質の間のネガティブな機能的結合は，HN では減少するのに対し，HN のない患者ではネガティブな結合が検出された。本知見は, rsfMRI による機能的結合マップが，脳卒中回復期の HN を評価するツールとしての応用の可能性を示唆した。本研究は，Magn Reson Med Sci: 10. 2463/mrms. mp. 2023-0016 (2023) として発表した。

四大精神疾患を含む 5549 人における大脳皮質構造の変化パターン

松本純弥,三浦健一郎,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）
福永雅喜
根本清貴（筑波大学）
岡田直大（東京大学国際高等研究所）
Paul M Thompson（南カリフォルニア大学），Jessica A Turner（オハイオ州立大学）

統合失調症，双極性障害，大うつ病性障害，自閉症スペクトラム障害などの精神疾患は, 症状に基づいて分類される。これらの精神疾患はその症状によって定義されるが，疾患間で症状の重複も見られる。そこで，これらの精神疾患の皮質構造に類似点と相違点が存在するという仮説を立てた。14 施設で収集された 5,549 人の T1 強調 MRI 画像から導出した皮質厚と表面積に対して, 各プロトコール内で線形回帰モデルを用いて効果量を決定し, これらの効果量をメタ解析した。その結果，4 つの主要な精神疾患で皮質厚と皮質表面積の変化のパターンが明らかになり, 皮質厚では，統合失調症，双極性障害，大うつ病性障害に共通する変化パターンが，皮質表面積では，統合失調症，大うつ病性障害, 自閉症スペクトラム障害に共通する変化パターンが示された。疾患横断的な脳画像研究は，精神疾患の病態や共通症状の理解に貢献できると考えられた。本研究は，Molecular Psychiatry 28:4915-23 (2023) として発表した。

四大精神疾患の皮質下容積変化：5604 人のメガアナリシス研究とデータ駆動型分類アプローチ

岡田直大（東京大学国際高等研究所）
福永雅喜
根本清貴（筑波大学）
Paul M Thompson（南カリフォルニア大学），Jessica A Turner（オハイオ州立大学）
三浦健一郎，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）

精神科診療の現場では，症状や徴候に基づく現在の診断体系による鑑別は困難な場合がある。従って，客観的なバイオマーカーを用いた新しい診断システムの構築が期待される。神経画像研究では，皮質下構造が様々な精神・行動機能のハブと報告されているが，認知・社会機能を反映するような，現在の診断システムの限界を克服するような神経画像データに診断基準は，現在まで存在していない。本研究では，5604 人の被験者（健常 3078 人，患者 2526 人）の T1 強調 MRI 画像を用いて，統合失調症，双極性障害，大うつ病性障害，自閉症スペクトラム障害の皮質下容積と側性化変化の大規模多施設共同研究を行い，疾患特異的な容積変化を観察した。また，皮質下容積に基づいて，データ駆動型のクラスタリングにより 4 つの Biotype 分類が認知・社会機能と関連していることが示された。本研究は，生物学的データに基づいた新しい精神科診断基準の作成につながる可能性があり，予後予測や治療法の選択への応用が期待される。本研究は，Molecular Psychiatry 28:5206-16 (2023) として発表した。

MEG を用いた安静時脳磁場の全脳ネットワーク解析

木田哲夫，柿木隆介，乾　幸二
田中絵実（名古屋大学）

安静時脳磁場（rs-MEG）の全脳網羅的ネットワーク解析結果をご紹介します。脳磁計を用いて約 3 分間の開眼安静状態で磁場活動を計測しました。空間フィルタ法を用いて磁場信号を δ（1-4 Hz），θ（4-8 Hz），α（8-12 Hz），β（12-30 Hz），low-γ 帯域（30-50 Hz），high-γ（65-115 Hz）の 6 帯域で信号源空間に再構築し，位相ベースおよび振幅ベースの機能結合を計算しました。位相ベースの機能結合には，バイアス除去，重み付けありの位相差尺度（dwPLI）を，振幅ベースの機能結合には，振幅包絡線相関（AEC）を用いました。機能結合行列に対して，グラフ理論解析を適用し，次数，クラスター係数，媒介中心性を求め，脳マッピングしました。本研究ではアトラスベースの解析ではなく,脳に 2000 個程度のボクセルを任意に配置して再構築したデータを用いました。binary グラフの検証において問題となる閾値の設定について，相対閾値とコンジャンクション解析を用いた手法を適用しました。また，媒介中心性への次数の影響を考慮するため，標準化した媒介中心性を求めました。最後にグラフ指標と年齢との相関を評価しました。

位相ベースおよび振幅ベースのネットワークハブは重複する一方で，一部異なる脳領域を含み,これらはいわゆるデフォルトモードネットワークの中核と重複することがわかりました。年齢との相関を解析したところ，後頭葉や側頭葉の一部において年齢と次数との間に有意な相関を認めましたが，これは次数の空間的ピークとは異なる部位にありました。本研究は，安静時脳磁場による全脳網羅的ネットワーク解析の可能性を示すものです。

Hum Brain Mapp 2023, 44(9), 3519-3540

MEG を用いた神経振動の観察

杉山俊介（岐阜大学），谷口智哉（名古屋大学）
乾　幸二，木田哲夫

MEG 共同研究グループで 2023 年に発表した神経振動活動を対象とした研究を二つ紹介します。一つ目は聴覚誘発定常反応で，6.7〜40 Hz の振幅変調音で誘発される 40 Hz 定常反応（40 Hz ASSR）を観察しました。興味深い結果としては，13.3 Hz と 20 Hz の刺激で，刺激周波数の振動活動はわずかであるのに，40 Hz の活動が明瞭であることが観察されました。40 Hz の回路が特別な応答性を持つことを支持しました（Front Neurosci 2023）。

もう一つは侵害刺激による神経振動活動です。腓腹神経を連続して電気刺激した際の Wind-up と合致する神経振動があるかを検討しました。その結果，対側第一次体性感覚野と両側弁蓋部の β 帯域事象関連脱同期が，痛みや反射強度と相関することがわかりました。神経振動の観察は痛みのメカニズムを解明する上で有用と思われます（Cereb Cortex 2023）。

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，運動学習に関連して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，DYT12 ジストニアモデルマウス *Atp1a3*$^{+/-}$において，熱刺激が引き起こす神経回路の動作変化を追究し，小脳 GABA 作動性シナプス伝達の減弱がストレス誘発性運動障害の神経基盤であることを示唆する結果を得た。

皮質トップダウン入力による運動学習の制御機構

大塚　岳

脳の高次機能を担う大脳皮質は機能的に分化した様々な領野から構成されており，領野間で情報伝達・処理を行っている。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。本年度は，M2 のトップダウン入力による運動学習の制御について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解析した。学習中に M2 錐体細胞サブタイプ特異的に M1 へのトップダウン入力を抑制し学習への効果を検討した結果，新規学習と学習後に異なるパタンを学習させた場合で異なる錐体細胞サブタイプが関与していることがわかった。チャネルロドプシンを M2 錐体細胞サブタイプ選択的に発現させ，光刺激によって誘発されるシナプス入力についてスライス標本を用いて検討した結果，M1 では抑制性介在細胞への結合特異性がみられた。これらの結果は，M2 から M1 へのトップダウン入力は M2 錐体細胞サブタイプに依存して異なる抑制性介在細胞を介して新規学習と学習の更新を制御していることを示唆する。

DYT12 ジストニアモデル *Atp1a3*$^{+/-}$ の病態解析：熱ストレスの影響

佐竹伸一郎，池田啓子（東京工業大学）

ヒト Na ポンプ α3 サブユニット（Na,K-ATPase α3）遺伝子 *ATP1A3* の変異は，身体に高熱など物理的負荷がかかると，DYT12 ジストニア（急性発症ジストニアパーキンソニズム，小児交代性片麻痺，CAPOS 症候群）を引き起こす。こうした症状が外部ストレスを引き金に誘発・固定化される現象は, Na ポンプ関連疾患においてしばしば指摘される特徴の一つである。これまでに，α3 サブユニット遺伝子ヘテロ欠損マウス *Atp1a3*$^{+/-}$ は, 熱刺激や拘束といった身体的・精神的ストレスが加わると，DYT12 の患者に見られるような運動障害やけいれんなどの神経症状を呈することを報告している。

身体ストレスが引き起こす「神経回路の動作変化」をシナプスレベルで理解するため，温風に暴露したマウスから作製した小脳スライス標本において，分子層介在神経 - プルキンエ細胞間の GABA 作動性シナプス伝達を野生型と *Atp1a3*$^{+/-}$ の間で比較した。ガラス電極を用いて分子層を局所的に刺激し，プルキンエ細胞（V_H = －30 mV）から記録される抑制性シナプス後電流（IPSC）の刺激強度依存性（定電流 10-500 μA/100 μs）を評価した。刺激強度と IPSC 振幅の相関曲線は 100 μA/100 μs で飽和し，野生型と *Atp1a3*$^{+/-}$ の間で飽和 IPSC の振幅に有意な違いは認められなかった。しかし，*Atp1a3*$^{+/-}$ から記録した IPSC の振幅は，弱い刺激範囲（40-100 μA）において野生型よりも著しく減弱していた。この結果は，小脳抑制性シナプス伝達の動作変異がストレス誘発性運動障害の神経基盤であることを示唆している。

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 207 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。

脳機能解析に有用なウィルスベクターシステムの開発

小林憲太，知見聡美，佐野裕美（藤田医科大学）

脳機能解析を行う上で，特定神経路において高効率な逆行性遺伝子導入を可能にするウイルスベクターシステムは，強力なツールとなる。現在，齧歯類と霊長類の様々な神経路に適用出来る高効率な逆行性 AAV ベクターシステムの改良に取り組んでいる。

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，症状改善の傾向が認められたので，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。

発生段階の異なる２種類のラット多能性幹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。今から約 10 年前，マウスにおいて多能際幹細胞から精子・卵子の元となれる始原生殖細胞（PGC）の誘導が報告され，以来，試験管内で生殖細胞を作製する研究が加速度的に進んできた。受精能および個体発生能をもつ機能的な生殖細胞の作製はマウス以外の動物種では達成されていなかったが，我々はラットにおいて ES 細胞から PGC 様細胞を誘導することに成功した。誘導された PGC 様細胞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）。さらに最近，我々は着床後ラット胚における多能性細胞であるエピブラストを培養し，エピブラスト幹（EpiS）細胞として安定的に樹立・培養するための方法を開発した。樹立されたラット EpiS 細胞は着床前の内部細胞塊から樹立される ES 細胞とは異なり，由来となったエピブラストに近い特徴を持つ。また BMP の刺激により直接的に機能的な PGC 様細胞が誘導できることが明らかになった（Iwatsuki et al., 2023）。

以上より，ラットにおいて由来の異なる２つの多能性状態を反映した幹細胞の利用とそこから機能的な PGC 様細胞を分化誘導が可能になった。これらの利用は遺伝子改変動物作製だけでなく，初期発生における多能性状態の変遷を理解する上でも有用であると期待される。

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，および，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，バーンズ迷路，Y 字迷路，3 チャンバ―社会性など）。エネルギー消費の計測（担当：生殖・内分泌系発達機構研究部門，箕越教授），自由行動下における体温，脈拍数，血圧の計測（担当：細胞生理研究部門，富永教授），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），円形温度グラジェント装置によるマウス温度嗜好性解析（担当：細胞生理研究部門，富永教授）。

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。

2023 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 3 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と社会連携トレーニングコースを実施し，大学院生 4 名と 2 企業研究者 2 名を対象に実習・指導を行った。

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 IIα（CaMKIIα）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 CaMKIIα 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。恐怖条件づけの 1 回刺激，高架式十字迷路，明暗テストでは恐怖・不安反応の低下が観察された。一方，オープンフィールドでは中央部での滞在時間が低下し，一見，不安反応の増大が示唆されたが，このマウスにおける強度の空間認識障害により，手がかりを求めて周辺部を移動する傾向が増大する可能性が考えられた。

セピアプテリン還元酵素欠損マウスにおけるパーキンソン病様症状の電気生理学的解析

知見聡美，南部　篤（NBR 事業推進室），西島和俊
豊田　亮（東京工業大学），一瀬　宏（東京工業大学）

テトラヒドロビオプテリンの合成に必要な酵素の 1 つであるセピアプテリン還元酵素 (SPR) の遺伝子をノックアウトしたマウス（*Spr* KO マウス）は，無動や振戦などのパーキンソン病様症状を示す。本研究では，*Spr* KO マウスの大脳基底核の神経活動を記録し，自発発火様式と大脳皮質の電気刺激に対する応答を調べた。野生型マウスの淡蒼球外節および淡蒼球内節のニューロンは，大脳皮質の電気刺激に対して「早い興奮－抑制－遅い興奮」という 3 相性の応答を示すが，*Spr* KO マウスでは，淡蒼球外節における皮質由来の遅い興奮が著しく増強し，淡蒼球内節における抑制が減弱していることがわかった。これらの応答様式は，パーキンソン病モデルマウスおよびサルにおいて観察されたものと同様であった。また，自発活動を調べてみると，7 Hz の周期的活動が観察され，振戦の発現に関与している可能性が示唆された。

大脳基底核内情報伝達における D2 受容体の機能の解析

知見聡美，南部篤，西島和俊
齊藤奈英（新潟大学），笹岡俊邦（新潟大学）

大脳基底核内情報伝達におけるドーパミンD2受容体の機能を明らかにするため，D2 受容体のコンディショナルノックダウンマウスを作製し，大脳基底核の神経活動を記録した。D2 受容体が発現している状態において，淡蒼球外節のニューロンは大脳皮質の電気刺激に対して，野生型マウスと同様に「早い興奮－抑制－遅い興奮」という 3 相性の応答を示した。ドキシサイクリンを投与して D2 受容体の発現を抑制すると，3 相性応答のうちの遅い興奮が増強した。遅い興奮の増強は，パーキンソン病モデルマウスやサルの淡蒼球外節ニューロンで観察された応答様式と同様であった。また，D2 受容体の発現を抑制している期間，マウスの自発運動量は低下していた。今後，大脳基底核の出力部である淡蒼球内節のニューロンについても同様の解析を行い，大脳基底核内情報伝達における D2 受容体を介するドーパミン神経伝達と運動制御における機能について明らかにする予定である。

パーキンソン病症状改善における抗コリン薬の作用機序

知見聡美，畑中伸彦，南部　篤，西島和俊
林田悠希（名古屋市立大学）

抗コリン薬はパーキンソン病の治療薬として使われているが，その正確な作用機序はわかっていない。本研究では，ドーパミン神経毒 MPTP を投与することによって作製したパーキンソン病モデルサルの大脳基底核の神経活動を記録し，抗コリン薬ビペリデンを全身投与した際の変化について解析した。健常なサルにおいて，大脳基底核の出力部である淡蒼球内節のニューロンは，大脳皮質の電気刺激に対して「早い興奮－抑制－遅い興奮」という 3 相性の応答を示すが，パーキンソン病サルでは 3 相性応答のうち運動の惹起に必要な「直接路」を介する抑制が減弱していた。ビペリデンを投与すると自発発火頻度が低下するとともに，抑制が長くなることがわかった。抗コリン薬は線条体のコリン作動性介在ニューロンから投射ニューロンへの抑制性入力を弱め，直接路を介する神経伝達を回復させることによって，運動の開始が困難になる「無動」の症状を改善すると考えられる。

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（ウイ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において，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，症状改善効果について検討を進めている。

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，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 2,672 匹，ラット 0 匹，ウサギ 4 匹，魚類 9,400 匹，両生類 76 匹，サル類 35 頭であった。年間入館者数は延べ 3,124 人（センター職員を除く），登録者数は 109 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 2,747 匹，ラット 362 匹，魚類 4,130 匹，両生類 209 匹であった。年間入館者数は延べ 4,733 人（センター職員を除く），登録者数は 121 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 部門（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 部門（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。水生動物の利用状況は，明大寺地区では 4 部門（生理研 1 部門，基生研 3 部門），山手地区では 3 部門（生命創成探究センター3 部門）が水槽を利用した。

3. 微生物学的品質管理

（1）齧歯類の微生物モニタリング項目

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を定期的に行った。検査項目は，ウイルス性感染症：Mouse hepatitis virus, Sendai virus, Ectromelia virus, Lymphocytic choriomeningitis virus, Sialodacryoadenitis virus, Hantavirus；細菌性感染症：*Mycoplasma pulmonis*, *Salmonella spp.*, *Clostridium piliformis*, *Pasteurella pneumotropica*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Citrobacter rodentium*, *Corynebacterium kutscheri*, *Helicobacter hepaticus*, *Helicobater bilis*；内部寄生虫：Giardai muris，Spironucleus muris, Trichomonads etc., Pinworms と外部寄生虫とした。

（2）齧歯類の微生物モニタリング検査体制

3 ヶ月に 1 回の割合で，センターにおける自家検査により，齧歯類の微生物モニタリングを行った。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。なお，自家検査による成績の正確性を維持することを目的として，継続して ICLAS モニタリングセンターでの研修を受けており，2023 年 10 月 24 日～25 日に受講した。

（3）微生物検査の件数

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 173 件，山手地区ではマウス 116 件とラット 24 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 289 件，ラット Hantavirus 24 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。2023 年度はニホンザル 11 頭の検疫検査を実施した。サルの定期的健康診断においては，全頭（47 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 ウイルス抗体検査，サルレトロウイルス（SRV）抗体検査・核酸検出，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・融解・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 42 件の導入と 85 件の供与があった。このうちの一部について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 10 件，クリーンアップ兼受精卵凍結保存 6 件，受精卵融解・移植 11 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

・チラー2 号機コンプレッサーの交換修理
・チラー3 号機 U ベント配管の修理
・高温排水槽満水センサーフロートの交換修理
・弱酸性水配管コックの交換修理
・万能洗浄機庫内シールの交換修理
・ケージ洗浄機配管の交換修理
・IVC 飼育ラック給排気装置風量センサーの交換修理
・洗濯機回転軸の交換修理
・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
・一般飼育室扉の調整

（2）明大寺地区動物棟 2

・冷温水発生機冷却水ポンプの交換修理
・蒸気ボイラー制御盤の交換修理
・サル自動給餌器の修理
・サル飼育室 231 室の自動洗浄機の修理

（3）山手地区

・蒸気ボイラー1 号機の電磁弁と缶体の修理
・蒸気ボイラー2 号機ブロー電磁弁の交換
・蒸気ボイラー3 号機蒸気漏れ，給水配管の修理，UV センサーと遠隔保守モデムの交換修理
・蒸気ボイラー1，2，3 号機の表示ボードの交換修理
・空調用熱交換機蒸気配管の修理
・空調機 ACU-5A，4A，3A 用スターデルタの交換修理
・定風量装置 5 台の交換修理
・リボイラー配管給水ポンプの交換修理
・オートクレーブ 1 号機及び 3 号機タッチパネルの交換修理
・オートクレーブ 2 号機記録計，液晶パネル，コンプレッサーの交換修理，EOG 滅菌装置の清掃，修理
・オートクレーブ 3 号機モーターバルブ，コンプレッサーの交換修理
・オートクレーブ用上水配管，水配管バルブの交換修理
・洗浄室洗濯機 2 台の更新
・熱感知器の交換
・給水瓶作製用配管コックの交換修理
・SPF 更衣室照明スイッチの交換修理
・旧 RI 改修工事への対応
・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，明大寺地区，山手地区共に記録用 HDD，空気ボンベを設置し，デモ実験を行った。

動物棟 2 のマカクザルの自動給餌器の整備と自動制限給水装置の設置を進めるとともに，暗期には観察しづらかったリモートカメラに LED 照明を設置した。

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囮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。

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，応募のあった計画共同研究についてセンター内で審議を行った。その後に運営委員会での審議，生理研共同利用研究部会での審議を経て承認された（32 件を採択）。

2. 先端モデル生物作製室

・研究所外 13 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開催した。新型コロナ禍であったため，利用者講習会の開催回数を減らし，オンラインでの開催とした。実務講習会は実地で行ったが，密を避けるために人数を制限した。利用者講習会には明大寺地区で 13 名，山手地区で 10 名，実務講習会には明大寺地区で 11 名，山手地区で 10 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の方を対象として, 3R 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的な手技を習得するための実技講習会を計画したが，新型コロナ禍のために中止した。

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「遺伝子改変マウスの基本的手技と学習･記憶行動解析入門」を実施予定であったが，コロナ禍のために現地での開催は中止となった。

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. 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，日本学術会議，日本実験動物技術者協会，同協会東海北陸支部，東洋大学動物実験委員会，ジェイテクト，実験動物中央研究所（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，顧問，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。

2. 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，日本学術会議（実験動物分科会・機能医科学分科会・ICLAS 分科会），全国医学部長病院長会議との打合せを行った。

3. 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。

4. 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。

5. 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，大河原浩技術課長の定年退職に伴い，吉村伸明班長が技術課長へ昇任した。また，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，廣江猛係長を班長に，山中緑係員，高橋伸明係員，平山祐哉係員，加納雄一朗係員，稲橋宏樹係員の 5 名を主任に昇任させた。なお，技術職員の定年の段階的引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などの検討を行った。

昨年度に引き続き，ネットワーク管理および情報セキュリティ管理の強化，動物飼育および実験技術向上を図るため，技術職員の採用に向けた活動を行った。

課の研究活動への寄与と貢献を一層進めるため下記の事業を実施した。

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，実施している生理科学実験技術トレーニングコースで，『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。3 名の若手研究者の受講があり，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 46 回を，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 2024 年 2 月 15 日－16 日の 2 日間にわたりハイブリッド型式で開催した。会では，一般口演が 8 題，ポスター発表が 34 題あり，研修講演として『AI が拓く生命科学の探求と展望』（渡辺 英治 准教授，基礎生物学研究所 超階層生物学センター AI 解析室）を行った。これらの報告を『生理学技術研究会報告（第 46 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 18 回の報告会（2024 年 2 月 16 日）を 5 演題で行った。この報告を『生理学技術研究会報告（第 46 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 17 回を 2023 年 6 月 22 日に分子科学研究所でオンライン開催した。会では，12 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 17 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，本年は機械コース，複合領域コースが企画された。技術課からは今年度の受講者はなかった。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（オンライン 2 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，KEK 技術職員シンポジウム（茨城 1 名），KEK 技術研究会（茨城 1 名，オンライン 3 名），KEK 技術セミナー（オンライン 1 名），実験・実習技術研究会（オンライン 1 名），天文学に関する技術シンポジウム（オンライン 1 名），先端光技術を基軸としたバイオイメージング研究会（宮城 1 名），日本実験動物技術者協会総会（福島 1 名），日本実験動物技術者協会 関西支部春季大会（オンライン 1 名），京都大学ヒト行動進化研究センター技術部セミナー（オンライン 1 名），動物生殖工学基礎講座（オンライン 2 名），微生物モニタリング研修（神奈川 1 名 2 回），国立大学法人等情報化発表会（オンライン 2 名），共同利用機関におけるセキュリティワークショップ（オンライン 2 名），技術系・英語研修 in 岡山（岡山 1 名），情報システム統一研修「プロジェクト管理基礎」（オンライン 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 7 回）などに参加し，業務の研究技術力および支援力の強化を図った。

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，技術課からの受講はなかった。

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が，より広く活用され，即時的に発信するために，優れた成果をデータベース化する事業を技術課が研究部門と進め，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，閲覧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，優れたデータベース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お願いし，意見を求めることとしている。

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），危険物取扱者保安講習（愛知 1 名）に参加した。また，防火防災体制を強化するため，自衛消防業務再講習（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，問題点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　職場体験の受入れ等

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，岡崎市近郊の中学校生徒（1 中学校，1 名）の職場体験を受入れ，細胞生理研究部門および機器研究試作室の技術職員が指導した。また，せいりけん市民講座，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）

伊藤嘉邦，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されている。

生理学研究所には，独シーメンス社の 3T-MRI 装置 2 台と 7T-MRI 装置 1 台の計 3 台が共同利用実験装置として設置されている。その内訳は，2010 年度に導入された 2 台の 3T-MRI Verio で構成された世界初の Dual fMRI 実験装置および 2015 年度に導入された 7T-MRI 装置である。7T-MRI 装置は，3T-MRI に比べてより高解像度で脳の断層画像の撮影を行うことが可能であり，脳機能画像計測においても新たな研究領域への貢献が期待されている。また，2023 年度末に，新たにシーメンス社の最新型となる 3T-MRI Cima.X が導入された。今後，試験運用を経て共同利用実験に使用する予定である。

各 MRI 装置の保守は，3 ヶ月毎にシーメンスによる定期点検が行われている。また，実験用の PC を含む実験装置の保守や更新などの技術系のサポートは生体機能情報解析室の技術支援員伊藤が，事務系のサポートは生体機能情報解析室の特任専門員岩瀬が担当している。

その他，今年度は MRI 実験で得られる大量のデータ解析に対応するために，データ解析用 PC クラスタおよび大容量ファイルサーバー等を収容する大規模データ解析室を新たに整備した。

7T-MRI は，2023 年 6 月に冷凍機とコールドヘッドの交換及び真空引き，ヘリウム補充等の作業を行った。

また，2024 年 2 月に Verio A の冷凍機とコールドヘッドの交換作業を行った。この作業時にクエンチがおき，

傾斜地場コイル等が破損したため，2024 年 3 月にコイルの交換，調整作業を行った。Verio に関しては，シーメンス社のメンテナスの関係から，2025 年度末で使用を停止することが決まっている。

それぞれの MRI 装置ごと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 は単体でも実験に使用しているため，便宜上 Verio-A，Verio-B として個々の稼働率を算出している。

2023 年度　磁気共鳴装置稼働率

Verio-A

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	
2023 年 4 月	30	10	2	18	6	0	1	
5 月	31	11	1	19	5	0	1	
6 月	30	8	1	21	52	0	11	
7 月	31	11	2	18	25	0	4.5	定期保守
8 月	31	9	1	21	38	0	8	
9 月	30	10	1	19	32	1	5	
10 月	31	10	1	20	90	0	18	
11 月	30	10	1	19	89	0	17	定期保守
12 月	31	11	1	19	89	1	16	
2024 年 1 月	31	12	1	18	67	0	12	
2 月	29	10	8	11	73	0	8	冷凍機交換　液体ヘリウム補充 空調機修理
3 月	31	11	6	14	93	1	12	定期保守　傾斜地場コイル交換
計	366	123	26	217	54	3	113.5	

Verio-B

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	
2023 年 4 月	30	10	1	19	5	0	1	
5 月	31	11	2	18	17	0	3	定期保守
6 月	30	8	2	20	10	0	2	
7 月	31	11	2	18	11	0	2	
8 月	31	9	2	20	10	0	2	
9 月	30	10	1	19	26	0	5	定期保守
10 月	31	10	1	20	80	0	16	
11 月	30	10	1	19	74	2	12	
12 月	31	11	0	20	65	2	11	
2024 年 1 月	31	12	1	18	67	1	11	定期保守
2 月	29	10	2	17	79	0.5	13	空調機修理
3 月	31	11	2	18	89	1	15	
計	366	123	17	226	44	6.5	93	

7T-MRI

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	
2023 年 4 月	30	10	5	15	67	2	8	
5 月	31	11	2	18	61	0	11	
6 月	30	8	7	15	67	0	10	定期保守　冷凍機交換 コールドヘッド交換 真空引き　液体ヘリウム補充
7 月	31	11	2	18	39	0	7	
8 月	31	9	3	19	37	2	5	
9 月	30	10	2	18	94	6	11	定期保守
10 月	31	10	2	19	87	5.5	11	
11 月	30	10	1	19	79	2	13	
12 月	31	11	0	20	88	1.5	16	
2024 年 1 月	31	12	2	17	59	1	9	空調機の修理
2 月	29	10	1	18	61	0	11	
3 月	31	11	4	16	88	1	13	定期保守
計	366	123	31	212	69	21	125	

*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, 今年度も幾つかの機器においてトラブルが発生したが, 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，試運転で一部不具合が見つかり，メーカーによる調整を行っている。

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られ, 今後の故障対応が難しくなると予想されたため, 新しく電子顕微鏡室に移管された電子顕微鏡（日立製 HT7700）を後継機とすべく三年前から準備を進め，一昨年度より保守契約を開始した。JEM1010 から HT7700 への利用者の移行を促す目的で, 今年度は JEM1010 の試料ホルダーと仕様が似ているワンタッチ式試料ホルダーを HT7700 に導入した。

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, こちらもできるだけ長い運用を目指している。そのために，今年度は山手地区と明大寺地区の JEM1010 に付属する CCD カメラのオーバーホールを行った。

走査型電子顕微鏡（Zeiss 製 Normal-SEM）については，故障していた反射電子検出器の交換を今年度行い, 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。

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ほとんどの機器で利用があり，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。

2023 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	4 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）	6 名
基礎生物学研究所					
環境光生物学研究部門	3 名	進化ゲノミクス研究室	3 名	発生進化研究部門	2 名
生物進化研究部門	1 名	新規モデル開発室	1 名	バイオイメージング解析室	1 名
所外					
京都大学	1 名	千葉大学	1 名	群馬大学	1 名
名古屋大学	1 名	国立遺伝学研究所	1 名		

(3) 機器研究試作室（生理研・基生研共通施設）

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。

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きたが，本年度の受講希望者はいなかった。また，生理科学実験技術トレーニングコースの受講者は 2 名を受け入れた。

金工室のエアー源であるコンプレッサーのピストンが焼き付き動作不良となった。静音型のエアーコンプレッサーと交換した。また，アクリル樹脂板の切り出しに重宝しているレーザーカッターでは，50 W のレーザー発振管は消耗品で，既に使い始めて 3 年を経過し出力が急に落ちてきたので，新しい発振管に交換した。

この 2 台は比較的新しい機器であったが，他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言え，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。

2023 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	65	動物センター	9	感覚認知情報	2	心理生理	1
神経ダイナミクス	1	生体システム	1				

基生研			
進化発生　2			

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	3	9	0	0	3	9
5	6	28	0	0	6	28
6	10	27	1	1	11	28
7	5	6	0	0	5	6
8	6	15	1	1	7	16
9	6	8	0	0	6	8
10	7	8	0	0	7	8
11	9	18	0	0	9	18
12	3	3	0	0	3	3
1	9	14	0	0	9	14
2	7	12	0	0	7	12
3	8	9	0	0	8	9
合計	79	157	2	2	81	159
前年度実績	*66*	*94*	*8*	*21*	*74*	*115*

機器研究試作室　依頼製作品例

機械工作	マウス　トレッドミル	MRI 内使用の足首運動機	電気泳動用コーム
電気工作	光センサー駆動マウスロボット	シェーカー修理	赤外線投光器
レーザー加工	チューブ乾燥台	のうくんキーホルダー	小型魚固定用隔壁

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，稲垣茉利子

【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や機構 CSIRT（両組織に当室の技術職員 1 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 66 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。今年度は，導入済みの Google Workspace とは別に，自然科学研究機構が基軸とするクラウドサービスとして Office365 を新たに導入し，昨年度より開始した CaptivePortal 認証と同一の認証基盤にて全職員が利用できるようにした。

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 338 名。WWW 登録者が 92 名。LAN の端末数が 2,054 台。WWW は 5,800 IP／日の端末から 27,000 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

【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 ではウサギ・サル類を，山手地区では主に SPF 齧歯類を飼育している。

動物棟 1 内のバリア施設は改修し，2021 年 3 月からマウスの飼育を開始した。まだ初期不良による不具合はあるものの，運用面では軌道に乗せることができた。

動物棟 2 は竣工から 30 年が経過しており，空調機器類の経年劣化による不具合が続発した。現在は，修繕をしながら運用しているが，早期の全面改修が望まれる。

山手地区の施設は竣工から 22 年が経過し，空調機器類の経年劣化，バリア構築の根幹である高圧蒸気滅菌機で不具合が起きており，修繕をしながら運用している。特に空調機器においては，早期の根本的な対策が必要である。

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 10 件，クリーニング後の個体化兼受精卵凍結保存 6 件，凍結受精卵の融解・移植 11 件を実施した。齧歯類微生物検査では，マウス 260 件，ラット 24 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検査を 19 件，個体導入の際の検疫囮動物検査を 10 件実施した。サル類では，ニホンザル 11 頭，ミドリザル 3 頭の検疫を行い導入した。また，ニホンザル 47 頭の定期検診を行い，体調不良および治療経過観察による検査を 6 件，死因究明のための検査を 1 件行った。マーモセットのトリコモナス検査を 2 件行った。

陸生動物部門別・動物種別搬入数（2023 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		5								
生体膜	156							92		
時系列細胞現象解析室								46	34	
生体システム	108						6			
認知行動発達							5			
電子顕微鏡室								17		
生殖内分泌系	372									
生体恒常性発達	484									
多光子顕微鏡室	85									
動物資源共同利用研究センター	291							126	24	
視覚情報処理	169							65		
細胞生理								169	7	42
遺伝子改変動物作製室								224	229	
心循環シグナル	52							434	39	
細胞構造								7		
バイオフォトニクス								152		
多細胞回路動態	746									
分子神経免疫	1,126									
合計	3,589	5					11	1,332	333	42

【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 80
生体膜研究部門 80
生体分子構造研究部門 80
神経発達・再生機構研究部門 81
細胞構造研究部門 81
細胞生理研究部門 82
心循環シグナル研究部門 83
生殖・内分泌系発達機構研究部門 83
分子神経免疫研究部門 84
超微形態研究部門 85
生体恒常性発達研究部門 86
視覚情報処理研究部門 86
バイオフォトニクス研究部門 86
多細胞回路動態研究部門 87
認知行動発達機構研究部門 88
神経ダイナミクス研究部門 88
感覚認知情報研究部門 88
多光子顕微鏡室 89
生体機能情報解析室 89
ウィルスベクター開発室 91
遺伝子改変動物作製室 92
多階層生理機能解析室 93
動物資源共同利用研究センター 93

発　表　論　文

《神経機能素子研究部門》

1)　英文原著論文

1. Tateyama M, Kubo Y (2023) Regulation of the two-pore domain potassium channel, THIK-1 and THIK-2, by G protein coupled receptors. PLoS One 18: e0284962. doi: 10.1371/journal.pone.0284962.
2. Tsukamoto H, Kubo Y (2023) A self-inactivating invertebrate opsin optically drives biased signaling toward Gβγ-dependent ion channel modulation. Proc Natl Acad Sci USA 120: e2301269120. doi: 10.1073/pnas.2301269120.
3. Hori S, Tateyama M, Shirai T, Kubo Y, Saitoh O (2023) Two single-point mutations in Ankyrin Repeat one drastically change the threshold temperature of TRPV1. Nature Commun 14: 2415. doi: 10.1038/s41467- 023-38051-1.

2)　その他

1. Kubo Y, Kohl P (2023) Congratulations, celebrations, invitations! J Physiol 601:1047. doi: 10.1113/JP284355.

《生体膜研究部門》

1)　英文原著論文

1. Nosková L, Fukata Y, Stránecký V, Šaligová J, Bodnárová O, Giertlová, Fukata M, Kmoch S. (2023) ADAM22 ethnic-specific variant reducing binding of membrane-associated guanylate kinases causes focal epilepsy and behavioural disorder. Brain Commun 5: fcad295. doi: 10.1093/braincomms/fcad295.
2. Miyazaki Y, Otsuka O, Yamagata Y, Endo T, Sanbo M, ano 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)　研究関係著作

1. 横井紀彦, 深田優子, 深田正紀(2023) てんかん発症を抑制するための LGI1 – DAM22 タンパク質複合体の量的制御機構. 生化学 95(3):384-388

《生体分子構造研究部門》

1)　英文原著論文

1. Zhang R, Takemura M, Murata K, Ogata H (2023) “Mamonoviridae”, a proposed new family of the phylum Nucleocytoviricota. Arch Virol 168(3), 80. doi: 10.1007/s00705-022-05633-1.
2. Ishii A, Shan J, Sheng X, Kim E, Watanabe A, Yokono M, Noda C, Song C, Murata K, Liu Z, Minagawa J (2023) The photosystem I supercomplex from a primordial green alga Ostreococcus tauri harbors three light-harvesting complex trimers. Elife 12, e84488. doi: 10.7554/eLife.84488.
3. Fukuda T, Furukawa K, Maruyama T, Yamashita SI, Noshiro D, Song C, Ogasawara Y, Okuyama K, Alam JM, Hayatsu M, Saigusa T, Inoue K, Ikeda K, Takai A, Chen L, Lahiri V, Okada Y, Shibata S, Murata K, Klionsky DJ, Noda NN, Kanki T (2023) The mitochondrial intermembrane space protein mitofissin drives mitochondrial fission required for mitophagy. Mol. Cell 83(12), 2045-2058.e9. doi: 10.1016/j.molcel. 2023.04.022.
4. Okamoto K, Song C, Wang H, Sakaguchi M, Chalkiadaki C, Miyazaki N, Nabeshima T, Morita K, Inoue S, Murata K (2023) Structure and its transformation of elliptical nege-like virus Tanay virus. J Gen. Virol. 104(6). doi:

10.1099/jgv.0.001863.

5. Burton-Smith RN, Song C, Ueno H, Murata T, Iino R, Murata K (2023) Six states of Enterococcus hirae V-type ATPase reveals non-uniform rotor rotation during turnover. Comm Biol 6, 755. doi: 10.1038/s42003-023-05110-8.

2)　英文総説

1. Burton-Smith RN, Murata K (2023) Cryo-electron Microscopy of Protein Cages. Methods Mol Biol. 2671, 173-210. doi: 10.1007/978-1-0716-3222-2_11. PMID: 37308646.

3)　研究関係著作

1. ソン・チホン，村田和義(2023) 自然科学研究機構におけるクライオ電子顕微鏡支援　クライオ電子顕微鏡ハンドブック(難波啓一，加藤貴之，牧野文信監修), pp.381-383 (株) エヌ・ティー・エス ISBN 978-4-86043-804-3 C3047
2. レイモンド・バートンスミス，村田和義(2023) 巨大ウイルスの構造解析　クライオ電子顕微鏡ハンドブック(難波啓一，加藤貴之，牧野文信　監修), pp.189-196 (株) エヌ・ティー・エス ISBN 978-4-86043-804-3 C3047
3. 宋致弘, 村田和義(2023)「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析」，タンパク質構造解析手法と In silico スクリーニングへの応用事例, pp.83-94 技術情報協会 ISBN 978-4-86104-971-2

《神経発達・再生機構研究部門》

1)　英文原著論文

1. Sawada M, Hamaguchi A, Mano N, Yoshida Y, Uemura A, Sawamoto K (2023) PlexinD1 signaling controls domain-specific dendritic development in newborn neurons in the postnatal olfactory bulb. Front Neurosci 17, 1143130.
2. Wen C, Matsumoto M, Sawada M, Sawamoto K, Kimura KD (2023) Seg2Link: an efficient and versatile solution for semi-automatic cell segmentation in 3D image stacks. Sci Rep 13: 7109.
3. Ieda N, Sawada M, Oguchi R, Itoh M, Hirakata S, Saitoh D, Nakao A, Kawaguchi M, Sawamoto K, Yoshihara T, ori Y, Nakagawa H (2023) An optochemical oxygen scavenger enabling spatiotemporal control of hypoxia. Angew Chem Int Ed Engl 62(20) : e202217585. doi:10.1002/anie.202217585.
4. Ohno Y, Nakajima C, Ajioka I, Muraoka T, Yaguchi A, Fujioka T, Akimoto S, Matsuo M, Lotfy A, Nakamura S, Herranz-Perez V, Garcia-Verdugo JM, Matsukawa N, Kaneko N, Sawamoto K (2023) Amphiphilic peptide-tagged N-cadherin forms radial glial-like fibers that enhance neuronal migration in injured brain and promote sensorimotor recovery. Biomaterials 294: 122003.

2)　研究関係著作

1. 中島徳彦，澤田雅人，澤本和延. ニューロンの移動と再生を促進する足場. 細胞 55:16-19 (2023)
2. 榑松千紘, 澤本和延. 大人の神経細胞を接続する「シナプス」の数を調節するしくみ. 生化学 95 (4): 537-540 (2023)
3. 大野雄也，藤岡哲平，澤本和延. 内在性神経再生機構による脳梗塞治療にむけて. Medical Science Digest 49: 274-275 (2023)

《細胞構造研究部門》

1)　英文原著論文

1. Furuse M, Nakatsu D, Hempstock W, Sugioka S, Ishizuka N, Furuse K, Sugawara T, Fukazawa Y, Hayashi H (2023) Reconstitution of functional tight junctions with individual claudin subtypes in epithelial cells. Cell Struct Funct. 48(1):1-17. doi: 10.1247/csf.22068.
2. Higashi T, Saito AC, Fukazawa Y, Furuse M, Higashi AY, Ono M, Chiba H (2023) pCAM proteolysis and release of complexed claudin-7 repair and maintain the tight junction barrier. J Cell Biol. 222(1):e202204079. doi: 10.1083/jcb.202204079.
3. Seo E, Ohishi K, Imaizumi-Ohashi Y, Yokoi-Hayakawa M, Yamaguchi T, Seo Y (2023) Foot extension and retraction in the clam Calyptogena okutanii without any

Keber’s valve: an inflatable fastener bag model. J Exp Biol 226(1):jeb244857. doi: 10.1242/jeb.244857.
4. Miyazaki S, Otani T, Sugihara K, Fujimori T, Furuse M, Miura T (2023) Mechanism of interdigitation formation at apical boundary of MDCK cell. iScience. 26(5):106594. doi: 10.1016/j.isci.2023.106594.
5. Koyama H, Okumura H, Ito AM, Nakamura K, Otani T, Kato K, Fujimori T (2023) Effective mechanical potential of cell–cell interaction explains three-dimensional morphologies during early embryogenesis. PLOS Comp Biol. 19(8): e101130. doi: 10.1371/journal.pcbi.1011306.
6. Jonusaite S, Oulhen N, Izumi Y, Furuse M, Yamamoto T, Sakamoto N, Wessel G, Heyland A (2023) Identification of the genes encoding candidate septate junction components expressed during early development of the sea urchin, Strongylocentrotus purpuratus, and evidence of a role for Mesh in the formation of the gut barrier. Dev Biol. 495:21-34. doi: 10.1016/j.ydbio.2022.12.007.

《細胞生理研究部門》

1)　英文原著論文

1. Otsuka Saito K, Fujita F, Toriyama M, Utami RA, Guo Z, Myrakami M, Kato H, Suzuki Y, Okada F, Tominaga M, Ishii KJ (2023) Roles of TRPM4 in immune responses in keratinocytes and identification of a novel TRPM4-activating agent. Biochem. Biophys. Res. Commun. 654: 1-9. doi: 10.1016 /j.bbrc.2023.02.062.
2. Shimizu T, Fujii T, Hanita K, Shinozaki R, Takamura Y, Suzuki Y, Kageyama T, Kato M, Nishijo H, Tominaga M, Sakai H (2023) Polycystic kidney disease 2-like 1 channel contributes to the bitter aftertaste perception of quinine. Sci. Rep. 13 (1): 4271. doi: 10.1038/s41598-023-31322-3.
3. Matsumoto K, Kamide M, Uchida K, Takahata M, Shichiri R, Hida Y, Taniguchi Y, Ohishi A, Tominaga M, Nagasawa K, Kato S (2023) Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in Taste Nerve Contributes to the Sense of Sweet Taste in Mice. Biol Pharm Bull. 46(7): 939-945. doi: 10.1248/bpb.b23-00091.
4. Lei J, Yoshimoto RU, Matsui T, Amagai M, Kido MA, Tominaga M (2023) Involvement of skin TRPV3 in temperature detection regulated by TMEM79 in mice. Nat. Commun. 14 (1): 4104. doi: 10.1038/s41467- 023-39712-x.
5. Sato S, Magaji AM, Tominaga M, Sokabe T (2023) Avoidance of thiazoline compound depends on multiple sensory pathways mediated by TrpA1 and ORs in Drosophila Front. Mol. Neurosci. Doi: 10.3389/fnmol. 2023.1249715
6. Takayama Y, Tominaga M (2024) Phosphorylated TRPV1 and ANO1/TMEM16A interaction induced by low concentration of capsaicin or innocuous heat stimulation. Pain Res. 39: 1-8. doi: org/10.11154/pain.39.1
7. Ohnishi K, Sokabe T, Miura T, Tominaga M, Ohta A, Kuhara A (2024) Thermosensitive G protein-coupled receptor determines temperature acclimatization of Caenorhabditis elegans. Nat. Commun15. (1): 1660. doi: 10.1038/s41467-024-46042-z.

2)　英文総説

1. Kashio M, Tominaga M (2023) Role of novel de novo gain-of-function TRPM3 mutations in a spectrum of neurodevelopmental disorders. Cell Calcium 110: 102704. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102704.
2. Ujisawa T, Lei J, Kashio M, Tominaga M (2024) Thermal Gradient Ring for analysis of temperaturedependent behaviors involving TRP channels in mice. J. Physiol. Sci. 74: 9. doi: 10.1186/s12576-024-00903-w.

3)　研究関係著作

1. 富永真琴(2023) Piezo チャネル，TRP チャネルの発見　肥満研究 29 (1): 8-12.
2. 富永真琴(2023) 肝をひやすとは？　CLINICAL NEUROSCIENCE 41 (7): 975.
3. 富永真琴(2023) 侵害受容体 TRPV1 麻酔 72: S105-S110
4. 富永真琴(2023) Medical Science Digest 50 (1): 3-5. 特集「温度応答性と生命現象」
5. 加塩麻紀子(2023)Medical Science Digest 50 (1): 10-13. 温度感受性 TRP チャネルによる外界温・体温の受容と生理機能
6. 富永真琴(2024) 生物の科学遺伝 78 (2): 96-98. 特集「温度・機械刺激受容の最前線」総論「温度感受性

TRP チャネルと機械刺激受容体の piezo チャネルの発見と研究の進歩」

7. 加塩麻紀子(2024) 生物の科学遺伝 78 (2): 99-104. 「温度感受性 TRP チャネル」
8. 曽我部隆彰(2024) 生物の科学遺伝 78 (2): 112-117. 「ショウジョウバエから見つかってきた新たな温度受容メカニズム」

《心循環シグナル研究部門》

1)　英文原著論文

1. Ogawa A, Ohira S, Kato Y, Ikuta T, Yanagida S, Mi X, Ishii Y, Kanda Y, Nishida M, Inoue A, Wei FY(2023) Activation of the urotensin-II receptor by remdesivir induces cardiomyocyte dysfunction. Commun Biol, 6(1), 511 doi: 10.1038/s42003-023-04888-x.
2. Tang X, Nishimura A, Ariyoshi K, Nishiyama K, Kato Y, Vasileva EA, Mishchenko NP, Fedoreyev SA, Stonik VA, Kim HK, Han J, Kanda Y, Umezawa K, Urano Y, Akaike T and Nishida M (2023) Echinochrome Prevents Sulfide Catabolism-Associated Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction in Mice., Mar. Drugs, 21(1), 52 doi: 10.3390/md21010052.
3. Nishiyama K, Ariyoshi K, Nishimura A, Kato Y, Mi X, Kurose H, Kim SG and Nishida M (2023) Knockout of Purinergic P2Y6 Receptor Fails to Improve Liver Injury and Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis. Int. J. Mol. Sci., 24(4), 3800 doi: 10.3390/ijms24043800.
4. Kasamatsu S, Nishimura A, Alam MM, Morita M, Shimoda K, Matsunaga T, Jung M, Ogata S, Barayeu U, Ida T, Nishida M, Nishimura A, Motohashi H and Akaike T (2023) Supersulfide catalysis for nitric oxide and aldehyde metabolism., Science Adv., 9(33), eadg8631 doi: 10.1126/sciadv.adg8631.

2)　英文総説

1. Barayeu U, Sawa T, Nishida M, Wei F-Y, Motohashi H, Akaike T (2023) Supersulfide biology and translational medicine for disease control. Br J. Pharmacol. https://doi.org/10.1111/bph.16271.

3)　研究関係著作

1. 西村明幸，西田基宏，有機水銀による心機能変調と超硫黄制御，メディカル・サイエンス・ダイジェスト，49，686-689，2023
2. Katsuda Y, Kamura T, Kida T, Saeki T, Itsuki Y, Kato Y, Nakamura T, Nishida M, Kitamura Y, Ihara T, Hagihara M, Sato S (2023) In Vivo mRNA Hacking with Staple Oligomers Prevents Myocardial Hypertrophy. bioRxiv. 10.1101/2023.04.18.537290.

《生殖・内分泌系発達機構研究部門》

1)　英文原著論文

1. Rashid M, Kondoh K, Palfalvi G, Nakajima K-I, Minokoshi Y (2023) Inhibition of high-fat diet-induced inflammatory responses in adipose tissue by SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus. Cell Rep 42(6):112627. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112627.

1)　研究関係著作

1. 箕越靖彦(2023) 視床下部によるエネルギー代謝・炎症制御と代謝疾患発症機構. 特集　「代謝」生体の科学 74(5):430-4312
2. 箕越靖彦(2023) 序にかえて　-生体内のバタフライエフェクトを捉える.「神経が司る代謝・炎症制御と生体恒常性」(箕越靖彦，近藤邦生，中島健一朗編集) 実験医学増刊(羊土社)41(20): ページなし
3. 岡本士毅，益崎裕章，箕越靖彦(2023) 摂食行動制御を司る新規神経回路と肥満における変化.「神経が司る代謝・炎症制御と生体恒常性」(箕越靖彦，近藤邦生，中島健一朗編集) 実験医学増刊(羊土社)41(20):3321-3328

《分子神経免疫研究部門》

1)　英文原著論文

1. Zhai T, Mitamura T, Wang L, Kubota SI, Murakami M, Tanaka S, Watari H (2023) Combination therapy with bevacizumab and a CCR2 inhibitor for human ovarian cancer: An in vivo validation study. Cancer Med 12:9697-9708. doi: 10.1002/cam4.5674.
2. Naim F, Hasebe R, Hojyo S, Shichibu Y, Ishii A, Tanaka Y, Tainaka K, Kubota SI, Konishi K, Murakami M (2023) In situ Microinflammation Detection Using Gold Nanoclusters and a Tissue-clearing Method. Bio Protoc 13:e4644. doi: 10.21769/BioProtoc.4644.
3. Matsuyama S, Yamamoto R, Murakami K, Takahashi N, Nishi R, Ishii A, Nio-Kobayashi J, Abe N, Tanaka K, Jiang JJ, Kawamoto T, Iwanaga T, Shinohara Y, Yamasaki T, Ohki I, Hojyo S, Hasebe R, Kubota SI, Hirata N, Kamimura D, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M (2023) GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation. J Immunol 211:34-42. doi: 10.4049/jimmunol.2200567.
4. Kida H, Jiang JJ, Matsui Y, Takahashi I, Hasebe R, Kawamura D, Endo T, Shibayama H, Kondo M, Nishio Y, Nishida K, Matsuno Y, Oikawa T, Kubota SI, Hojyo S, Iwasaki N, Hashimoto S, Tanaka Y, Murakami M (2023) Dupuytren's contracture-associated SNPs increase SFRP4 expression in non-immune cells including fibroblasts to enhance inflammation development. International immunology 35:303-312. doi: 10.1093/intimm/dxad004.
5. Yamasaki T, Nagata N, Atsumi T, Hasebe R, Tanaka Y, Ohki I, Kubota S, Shinohara Y, Bin Teoh Y, Yokoyama N, Sasaki N, Nakamura K, Ohta H, Katsurada T, Matsuno Y, Hojyo S, Hashimoto S, Takiguchi M, Murakami M (2023) Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients. International immunology 35:313-326. doi: 10.1093/intimm/dxad006.
6. Teoh YB, Jiang JJ, Yamasaki T, Nagata N, Sugawara T, Hasebe R, Ohta H, Sasaki N, Yokoyama N, Nakamura K, Kagawa Y, Takiguchi M, Murakami M (2023) An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in miniature dachshunds. Front Vet Sci 10:1192888. doi: 10.3389/fvets.2023.1192888.
7. Senjo H, Harada S, Kubota SI, Tanaka Y, Tateno T, Zhang Z, Okada S, Chen X, Kikuchi R, Miyashita N, Onozawa M, Goto H, Endo T, Hasegawa Y, Ohigashi H, Ara T, Hasegawa Y, Murakami M, Teshima T, Hashimoto D (2023) Calcineurin inhibitor inhibits tolerance induction by suppressing terminal exhaustion of donor T cells after allo-HCT. Blood 142:477-492. doi: 10.1182/blood.2023019875.
8. Yamamoto R, Yamada S, Atsumi T, Murakami K, Hashimoto A, Naito S, Tanaka Y, Ohki I, Shinohara Y, Iwasaki N, Yoshimura A, Jiang JJ, Kamimura D, Hojyo S, Kubota SI, Hashimoto S, Murakami M (2023) Computer model of IL-6-dependent rheumatoid arthritis in F759 mice. International immunology 35:403-421. doi: 10.1093/intimm/dxad016.
9. Murakami K, Kubota SI, Tanaka K, Tanaka H, Akabane K, Suzuki R, Shinohara Y, Takei H, Hashimoto S, Tanaka Y, Hojyo S, Sakamoto O, Naono N, Takaai T, Sato K, Kojima Y, Harada T, Hattori T, Fuke S, Yokota I, Konno S, Washio T, Fukuhara T, Teshima T, Taniguchi M, Murakami M (2023) High-precision rapid testing of omicron SARS-CoV-2 variants in clinical samples using AI-nanopore. Lab Chip 23:4909- 4918. doi: 10.1039/d3lc00572k.
10. Inoue T, Shinnakasu R, Kawai C, Yamamoto H, Sakakibara S, Ono C, Itoh Y, Terooatea T, Yamashita K, Okamoto T, Hashii N, Ishii-Watabe A, Butler NS, Matsuura Y, Matsumoto H, Otsuka S, Hiraoka K, Teshima T, Murakami M, Kurosaki T (2023) Antibody feedback contributes to facilitating the development of Omicron-reactive memory B cells in SARS-CoV-2 mRNA vaccinees. The Journal of experimental medicine 220 (2): e20221786. doi: 10.1084/jem.20221786.

2)　英文総説

1. Akabane K, Murakami K, Murakami M (2023) Gateway reflexes are neural circuits that establish the gateway of immune cells to regulate tissue specific inflammation. Expert Opin Ther Targets 27:469-477. doi: 10.1080/14728222.2023.2225215.

2. Tanaka H, Hasebe R, Murakami K, Sugawara T, Yamasaki T, Murakami M (2023) Gateway reflexes describe novel neuro-immune communications that establish immune cell gateways at specific vessels. Bioelectron Med 9:24. doi: 10.1186/s42234-023-00126-1.

《超微形態研究部門》

1)　英文原著論文

1. Battulga B, Shiizaki K, Miura Y, Osanai Y, Yamazaki R, Shinohara Y, Kubota Y, Hara T, Kuro-O M, Ohno N. (2023) Correlative light and electron microscopic observation of calcium phosphate particles in a mouse kidney formed under a high-phosphate diet. Sci Rep 13 :852. doi: 10.1038/s41598-023-28103-3.
2. Yamazaki R, Osanai Y, Kouki T, Huang JK, Ohno N (2023) Pharmacological treatment promoting remyelination enhances motor function after internal capsule demyelination in mice. Neurochem Int Mar 164:105505. doi: 10.1016/j.neuint.2023.105505.
3. Saitoh S, Takaki T, Nakajima K, Wo B, Terashima H, Shimo S, Nguyen HB, Thai TQ, Kumamoto K, Kunisawa K, Nagao S, Tojo A, Ohno N, Takahashi K (2023) Treatment of tubular damage in high-fat-diet-fed obese mice using sodium-glucose co-transporter inhibitors. PLoS One 18:e0281770. doi: 10.1371/journal. pone.0281770.
4. Nakamura Y, Kurabe M, Matsumoto M, Sato T, Miyashita S, Hoshina K, Kamiya Y, Tainaka K, Matsuzawa H, Ohno N, Ueno M (2023) Cerebrospinal fluid-contacting neuron tracing reveals structural and functional connectivity for locomotion in the mouse spinal cord. Elife 12:e83108. doi: 10.7554/eLife.83108.
5. Inoue T, Ohno N, Oishi N, Mochizuki K, Katoh R, Kondo T (2023) Three-dimensional structural analysis of papillary thyroid carcinoma nuclei with serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM). Pathol Int 73:341-350. doi: 10.1111/pin.13329.
6. Mursalimov S, Matsumoto M, Urakubo H, Deineko E, Ohno N (2023) Unusual nuclear structures in male meiocytes of wild-type rye as revealed by volume microscopy. Ann Bot mcad107. doi: 10.1093/aob/mcad107.
7. Mantani Y, Ohno N, Haruta T, Nakanishi S, Morishita R, Murase S, Yokoyama T, Hoshi N (2023) Histological study on the reginal difference in the localization of mucosal enteric glial cells and their sheath structure in the rat intestine. J Vet Med Sci 85:1034-1039. doi: 10.1292/jvms.23-0266.
8. Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, Yoshimaru D, Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi H, Okano H, Ohno N, Suematsu M, Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Tanaka KF (2023) Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia. Cell Rep Med 4:101208. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101208.
9. Hatsuda A, Kurisu J, Fujishima K, Kawaguchi A, Ohno N, Kengaku M (2023) Calcium signals tune AMPK activity and mitochondrial homeostasis in dendrites of developing neurons. Development 150: dev201930. doi: 10.1242/dev.201930.
10. Onai T, Adachi N, Urakubo H, Sugahara F, Aramaki T, Matsumoto M, Ohno N (2023)　Ultrastructure of the lamprey head mesoderm reveals evolution of the vertebrate head. iScience 26: 108338. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108338.

2)　英文総説

1. Hayashi S, Ohno N, Knott G, Molnar Z (2023) Correlative light and volume electron microscopy to study brain development. Microscopy (Oxf) 72 :279-286. doi: 10.1093/jmicro/dfad002.

《生体恒常性発達研究部門》

1)　英文原著論文

1. Cheung DL, Toda T, Narushima M, Eto K, Takayama C, Ooba T, Wake H, Moorhouse AJ, Nabekura J (2023) KCC2 downregulation after sciatic nerve injury enhances motor function recovery. Sci Rep. 2023 May 15;13(1):7871. doi: 10.1038/s41598-023-34701-y.
2. Agetsuma M, Sato I, Tanaka YR, Carrillo-Reid L, Kasai A, Noritake A, Arai Y, Yoshitomo M, Inagaki T, Yukawa H, Hashimoto H, Nabekura J, Nagai T (2023) Activity-dependent organization of prefrontal hub-networks for associative learning and signal transformation. Nat Commun. 2023 Oct 6;14(1):5996. doi:10.1038/s41467-023-41547-5.
3. Luis Carrillo-Reid, Masakazu Agetsuma, Emilio Kropff (2023) Editional: Reconfiguration of neuronal ensembles throughout learning. Front Syst Neurosci. 2023; 17: 1161967. doi: 10.3389/fnsys.2023.1161967.

2)　和文原著論文

1. 岸本卓大,揚妻正和,星野歩子,高橋英俊(2023) シリコーンオイルとパリレン膜を内蔵した低侵襲計測のための針型圧力センサ. 電気学会論文誌Ｅ. 2023.7 143 巻 7 号 148 ～155. doi:https://doi.org/10.1541/ieejsmas.143.148.

3)　研究関係著作

1. 鍋倉淳一, 竹田育子。慢性疼痛とシナプス再編–グリア細胞制御による治療法を目指して。 Brain Nerve. 2023 Mar;75(3):207-216. doi: 10.11477/mf.1416202310.
2. 揚妻正和, 西村勇姿, 竹丸ひかり, 嶋田泰佑, 岩竹真弓, 湯川博(2023) ナノ量子センサーイメージング技術と医学応用. 光学. 2023, 8 月発行,52 巻 8 号 p338 ～345.
3. 揚妻正和(2023)「化学掲示板」コーナーに掲載. 化学. 2023 年 12 月号.

《視覚情報処理研究部門》

1)　英文原著論文

1. Kawamura N, Osuka T, Kaneko R, Kishi E, Higuchi R, Yoshimura Y, Takahiro Hirabayashi T, Yagi T, Tarusawa E. (2023) Reciprocal Connections between Parvalbumin-Expressing Cells and Adjacent Pyramidal Cells Are Regulated by Clustered Protocadherin γ. eNeuro 27 October 2023, 10 (10) NEURO.0250-23.2023 doi:10.1523/ENEURO.0250-23.2023
2. Yoneda T, Hayashi K, Yoshimura Y (2023) Experience-dependent functional plasticity and visual response selectivity of surviving subplate neurons in the mouse visual cortex. PNAS. 120(9): e2217011120. doi:10.1073/pnas.2217011120.
3. Young TR, Yamamoto M, Kikuchi SS, Yoshida AC, Abe T, Inoue K, Johansen JP, Benucci A, Yoshimura Y, Shimogori T (2023) Thalamocortical control of cell-type specificity drives circuits for processing whiskerrelated information in mouse barrel cortex. Nat. Commun.14. Article number: 6077. doi:10.1038/s41467-023-41749-x.

《バイオフォトニクス研究部門》

1)　英文原著論文

1. Ramon AF, Wada Y, Ishii H, Watakabe Y, Tsutsumi M, Jang K, Otomo K, Qiao L, Fujii Y, Tsujino H, Tsutsumi Y, Nemoto T, Arisawa M (2023) Absorption, Fluorescence, and Two-Photon Excitation Ability of 5-Phenyl-13-arylisoindolo[2,1-a]quinolines Prepared by One-Pot Reaction of Ring-Closing Metathesis and 1,3-Dipolar Cycloaddition. Dyes Pigm. 212:111118, doi: 10.1016/j.dyepig.2023.111118.
2. Tanikawa S, Ebisu Y, Sedlacik T, Semba S, Nonoyama T, Kurokawa T, Akira Hirota A, Takahashi T, Yamaguchi K, Imajo M, Kato H, Nishimura T, Tanei Z, Tsuda M, Nemoto

T, Gong JP, Tanaka S (2023) Engineering of an electrically charged hydrogel implanted into a traumatic brain injury model for stepwise neuronal tissue reconstruction. Sci Rep 13:2233, doi: 10.1038/s41598-023-28870-z.

3. Ishii H, Otomo K, Chang CP, Yamasaki M, Watanabe M, Yokoyama H, Nemoto T (2023) All-synchronized picosecond pulses and time-gated detection improve the spatial resolution of two-photon STED microscopy in brain tissue imaging. PLoS One 18: e0290550, doi:10.1371/journal.pone.0290550.
4. Tsutsumi M, Takahashi T, Kobayashi K, Nemoto T (2023) Fluorescence radial fluctuation enables twophoton super-resolution microscopy. Front Cell Neurosci 17:1243633. doi: 10.3389/fncel.2023.1243633
5. Enoki R, Kon N, Shimizu K, Kobayashi K, Hiro S, Chang CP, Nakane T, Ishii H, Sakamoto J, Yamaguchi Y, Nemoto T (2023) Cold-induced suspension and resetting of Ca^{2+} and transcriptional rhythms in the suprachiasmatic nucleus neurons. iScience 26:108390, doi: 10.1016/j.isci.2023.108390
6. Hiro S, Kobayashi K, Nemoto T, Enoki R (2023) In-phasic cytosolic-nuclear Ca^{2+} rhythms in suprachiasmatic nucleus neurons. Frontiers in Neuroscience. 17. doi: 10.3389/fnins.2023.1323565.

2)　英文総説

1. Otomo K, Ishii H, Nemoto T (2023) Improving two-photon excitation microscopy for sharper and faster biological imaging. Biophys. Physicobiol. 20: e200009, doi:10.2142/biophysico.bppb-v20.0009.

3)　研究関係著作

1. 大友康平，石井宏和，根本知己(2023) 多次元生体イメージングを実現する二光子顕微技術開発. 分光研究 72(1):30-39
2. 坂本丞，石井宏和，根本知己(2023) 光学顕微鏡を用いた生体蛍光イメージング技術の進歩. 医学のあゆみ. 286(5):312-317
3. 岡村陽介，高橋泰伽，根本知己(2023) 生体組織・細胞を美しくイメージングするための高分子ナノ薄膜. バイオマテリアル 41(4):284-289
4. 榎木亮介，根本知己(2023) 極低温下における概日時計中枢のリズム発振機構. 月刊「細胞」特集「極限環境下での生物応答」, 2023 年 12 月号 (Vol.55 No.14 通巻 743 号) P.32-35(1130-1133)

《多細胞回路動態研究部門》

1)　英文原著論文

1. Hashimoto A, Kawamura N, Tarusawa E, Takeda I, Aoyama Y, Ohno N, Inoue M, Kagamiuchi M, Kato D, Matsumoto M, Hasegawa Y, Nabekura J, Schaefer A, Moorhouse AJ, Yagi T, and Wake H (2023) Microglia Enable Cross-Modal Plasticity by Removing Inhibitory Synapses. Cell Rep 2023 Apr 21; doi: 10.1016/j.celrep.2023.112383.
2. Kato D, Aoyama Y, Nishida K, Takahashi Y, Sakamoto T, Takeda I, Tatematsu T, Go S, Saito Y, Kunishima S, Cheng J, Hou L, Tachibana Y, Sugio S, Kondo R, Eto F, Sato S, Moorhouse AJ, Yao I, Kadomatsu K, Setou M and Wake H (2023) Regulation of lipid synthesis in myelin modulates neural activity and is required for motor learning. Glia 2023 July 3 doi: 10.1002/glia.24441.
3. Nguyen TD, Ishibashi M, Sinha AS, Watanabe M, Kato D, Horiuchi H, Wake H, Fukuda A (2023) Astrocytic NKCC1 inhibits seizures by buffering Cl^- and antagonizing neuronal NKCC1 at GABAergic synapses. Epilepsia 1 October 2023 doi: https://doi.org/10.1111/epi.17784
4. Yoshida K, Kato D, Sugio S, Takeda I, Wake H (2023) Activity-dependent oligodendrocyte calcium dynamics and their changes in Alzheimer's disease. Front Cell Neurosci 31 October 2023. https://doi.org/10.3389/fncel. 2023.1154196.

2)　研究関係著作

1. 竹田育子　一次体性感覚野アストロサイトの活動制御による痛み関連行動の治療　The Neuroscience News 2023 No.2 April　2023/4/10
2. 和氣弘明，加藤大輔，的場修　ホログラフィック光学技術を駆使した神経回路研究　医学のあゆみ 2023/7/29
3. 和氣弘明，橋本明香里，加藤大輔，竹田育子　ミクログリアによる脳機能制御と病態時の変化　日本薬理学雑誌 158 巻 5 号　2023

《認知行動発達機構研究部門》

1)　英文原著論文

1. Tomatsu S, Isoda M (2023) Tuning in to real-time social interactions in macaques. Proc Natl Acad Sci USA 120: e2301614120. doi: 10.1073/pnas.2301614120.
2. Noritake A, Ninomiya T, Kobayashi K, Isoda M (2023) Chemogenetic dissection of a prefrontal-hypothalamic circuit for socially subjective reward valuation in macaques. Nat Commun 14: 4372. doi: 10.1038/s41467-023-40143-x.
3. Ito K, Go Y, Tatsumoto S, Usui C, Mizuno Y, Ikami E, Isozaki Y, Usui M, Kajihara T, Yoda T, Inoue KI, Takada M, Sato T (2023) Gene expression profiling of the masticatory muscle tendons and Achilles tendons under tensile strain in the Japanese macaque Macaca fuscata. PLoS One 18: e0280649. doi:10.1371/journal.pone.0280649.
4. Oshima K, Hinoki A, Uchida H, Tanaka Y, Okuno Y, Go Y, Shirota C, Tainaka T, Sumida W, Yokota K, Makita S, Takimoto A, Kano Y, Sawa S (2023) Single-cell RNA sequencing of intestinal immune cells in neonatal necrotizing enterocolitis. Pediatr Surg Int 39: 179. doi: 10.1007/s00383-023-05461-7.
5. Yamahira K, Kobayashi H, Kakioka R, Montenegro J, Masengi KWA, Okuda N, Nagano AJ, Tanaka R, Naruse K, Tatsumoto S, Go Y, Ansai S, Kusumi J (2023) Ghost introgression in ricefishes of the genus Adrianichthys in an ancient Wallacean lake. J Evol Biol 36: 1484-1493. doi: 10.1111/jeb.14223.
6. Bond DM, Ortega-Recalde O, Laird MK, Hayakawa T, Richardson KS, Reese FCB, Kyle B, McIsaac- Williams BE, Robertson BC, van Heezik Y, Adams AL, Chang WS, Haase B, Mountcastle J, Driller M, Collins J, Howe K, Go Y, Thibaud-Nissen F, Lister NC, Waters PD, Fedrigo O, Jarvis ED, Gemmell NJ, Alexander A, Hore TA (2023) The admixed brushtail possum genome reveals invasion history in New Zealand and novel imprinted genes. Nat Commun 14: 6364. doi: 10.1038/s41467-023-41784-8.

2)　研究関係著作

1. Isoda M (2023) Decoding social rewards via inter-areal coordination frequency in the brain. Trends Cogn Sci 27: 888-889. doi: 10.1016/j.tics.2023.07.010.

《神経ダイナミクス研究部門》

1)　英文原著論文

1. Hoshi A, Hirayama Y, Saito F, Ishiguro T, Suetani H, Kitajo K (2023) Spatiotemporal consistency of neural responses to repeatedly presented video stimuli accounts for population preferences. Scientific Reports, 13, 5532, doi: 10.1038/s41598-023-31751-0.
2. Wei Y, Wang Y, Okazaki YO, Kitajo K, So RHY (2023) Motion sickness resistant people showed suppressed steady-state visually evoked potential (SSVEP) under vection-inducing stimulation. Cognitive Neurodynamics, doi: https://doi.org/10.1007/s11571-023-09991-7, 2023.
3. Yokoyama H, Kitajo K (2023) A data assimilation method to track excitation-inhibition balance change using scalp EEG. Communications Engineering, 2, 92, doi: 10.1038/s44172-023-00143-7.

《感覚認知情報研究部門》

1)　英文原著論文

1. Morita T, Takemura H & Naito E (2023) Functional and structural properties of interhemispheric interaction between bilateral precentral hand motor regions in a top wheelchair racing Paralympian. Brain Sciences, 13: 715. doi: 10.3390/brainsci13050715.
2. Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Miyata T & Kida I (2023) Evaluation of simultaneous multi-slice readout-

segmented diffusion-weighted MRI acquisition in human optic nerve measurements. Magnetic Resonance Imaging, 102: 103-114. doi: 10.1016/j.mri.2023.05.001.

2)　その他

1. Takemura, H (2023) Investigating human visual cortex variability. Nature Reviews Neuroscience, 24: 270. doi: 10.1038/s41583-023-00686-w

《多光子顕微鏡室》

1)　英文原著論文

1. Murakoshi H, Ueda HH, Goto R, Hamada K, Nagasawa Y, and Fuji T (2023) In-vivo three- and four-photon fluorescence microscopy using a 1.8 μm femtosecond fiber laser system. Biomedical Optics Express, 14(1), 326-334. doi: 10.1364/BOE.477322.
2. Tsujioka S, Sumino A, Nagasawa Y, Sumikama T, Flechsig H, Puppulin L, Tomita T, Baba Y, Kakuta T, Ogoshi T, Umeda K, Kodera N, Murakoshi H, Shibata M (2023) Imaging single CaMKII holoenzymes at work by high-speed atomic force microscopy. Science Advances, 9(26), eadh1069. doi: 10.1126/sciadv.adh106.

2)　英文総説

1. Nagasawa Y, Ueda HH, Kawabata H, and Murakoshi H (2023) LOV2-based photoactivatable CaMKII and its application to single synapses: Local Optogenetics. Biophysics and Physicobiology, 20, e200027. doi: 10.2142/biophysico.bppb-v20.0027.

《生体機能情報解析室》

1)　英文原著論文

1. Matsumoto J, Miura K, Fukunaga M, Nemoto K, Koshiyama D, Okada N, Morita K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Ito S, Hasegawa N, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R (2023) Association Study Between White Matter Microstructure and Intelligence Decline in Schizophrenia. Clin EEG Neurosci, 54(6): 567-573. doi:10.1177/15500594211063314.
2. Boen R, Kaufmann T, van der Meer D, Frei O, Agartz I, Ames D, Andersson M, Armstrong NJ, Artiges E, Atkins JR, Bauer J, Benedetti F, Boomsma DI, Brodaty H, Brosch K, Buckner RL, Cairns MJ, Calhoun V, Caspers S, Cichon S, Corvin AP, Facorro BC, Dannlowski U, David FS, de Geus EJC, de Zubicaray GI, Desrivières S, Doherty JL, Donohoe G, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fisher SE, Forstner AJ, Uyà LF, Frouin V, Fukunaga M, Ge T, Glahn DC, Goltermann J, Grabe HJ, Green MJ, Groenewold NA, Grotegerd D, Hahn T, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Henskens FA, Holmes AJ, Haberg AK, Haavik J, Jacquemont S, Jansen A, Jockwitz C, Jonsson EG, Kikuchi M, Kircher T, Kumar K, Le Hellard S, Leu C, Linden DE, Liu J, Loughnan R, Mather KA, McMahon KL, McRae AF, Medland SE, Meinert S, Moreau CA, Morris DW, Mowry BJ, Muhleisen TW, Nenadić I, Nöthen MM, Nyberg L, Owen MJ, Paolini M, Paus T, Pausova Z, Persson K, Quidé Y, Marques TR, Sachdev PS, Sando SB, Schall U, Scott RJ, Selbæk G, Shumskaya E, Silva AI, Sisodiya SM, Stein F, Stein DJ, Straube B, Streit F, Strike LT, Teumer A, Teutenberg L, Thalamuthu A, Tooney PA, Tordesillas-Gutierrez D, Trollor JN, Ent DV', van den Bree MBM, van Haren NEM, Vazquez-Bourgon J, Volzke H, Wen W, Wittfeld K, Ching CRK, Westlye LT, Thompson PM, Bearden CE, Selmer KK, Alnæs D, Andreassen OA, Sonderby IE (2023) Beyond the Global Brain Differences: Intraindividual Variability Differences in 1q21.1 Distal and 15q11.2 BP1-BP2 Deletion Carriers. Biol Psychiatry. S0006-3223(23)01530-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.08.018.
3. Yoshioka A, Tanabe HC, Nakagawa E, Sumiya M, Koike T, Sadato N (2023) The Role of the Left Inferior Frontal Gyrus in Introspection during Verbal Communication. Brain Sci. 13(1):111. doi: 10.3390/brainsci13010111.
4. Sugiyama S, Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Ohi

K, Shioiri T, Nishihara M, Inui K (2023) The 40-Hz auditory steady-state response enhanced by beta-band subharmonics. Front Neurosci 17: 1127040. doi: 10.3389/fnins.2023.1127040.

5. Schijven D, Postema MC, Fukunaga M, Matsumoto J, Miura K, de Zwarte SMC, van Haren NEM, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ayesa-Arriola R, Ortiz-García de la Foz V, Tordesillas-Gutierrez D, Vázquez-Bourgon J, Crespo-Facorro B, Alnæs D, Dahl A, Westlye LT, Agartz I, Andreassen OA, Jönsson EG, Kochunov P, Bruggemann JM, Catts SV, Michie PT, Mowry BJ, Quidé Y, Rasser PE, Schall U, Scott RJ, Carr VJ, Green MJ, Henskens FA, Loughland CM, Pantelis C, Weickert CS, Weickert TW, de Haan L, Brosch K, Pfarr JK, Ringwald KG, Stein F, Jansen A, Kircher TTJ, Nenadić I, Krämer B, Gruber O, Satterthwaite TD, Bustillo J, Mathalon DH, Preda A, Calhoun VD, Ford JM, Potkin SG, Chen J, Tan Y, Wang Z, Xiang H, Fan F, Bernardoni F, Ehrlich S, Fuentes-Claramonte P, Garcia-Leon MA, Guerrero-Pedraza A, Salvador R, Sarró S, Pomarol-Clotet E, Ciullo V, Piras F, Vecchio D, Banaj N, Spalletta G, Michielse S, van Amelsvoort T, Dickie EW, Voineskos AN, Sim K, Ciufolini S, Dazzan P, Murray RM, Kim WS, Chung YC, Andreou C, Schmidt A, Borgwardt S, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, du Plessis S, Luckhoff HK, Scheffler F, Emsley R, Grotegerd D, Lencer R, Dannlowski U, Edmond JT, Rootes- Murdy K, Stephen JM, Mayer AR, Antonucci LA, Fazio L, Pergola G, Bertolino A, Díaz-Caneja CM, Janssen J, Lois NG, Arango C, Tomyshev AS, Lebedeva I, Cervenka S, Sellgren CM, Georgiadis F, Kirschner M, Kaiser S, Hajek T, Skoch A, Spaniel F, Kim M, Kwak YB, Oh S, Kwon JS, James A, Bakker G, Knöchel C, Stäblein M, Oertel V, Uhlmann A, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Diaz-Zuluaga AM, Pineda-Zapata JA, López-Jaramillo C, Homan S, Ji E, Surbeck W, Homan P, Fisher SE, Franke B, Glahn DC, Gur RC, Hashimoto R, Jahanshad N, Luders E, Medland SE, Thompson PM, Turner JA, van Erp TGM, Francks C (2023) Large-scale analysis of structural brain asymmetries in schizophrenia via the ENIGMA consortium. Proc Natl Acad Sci U S A. 120:e2213880120. doi: 10.1073/pnas.2213880120.
6. Kida T, Tanaka E, Kakigi R, Inui K (2023) Brain-wide network analysis of resting-state neuromagnetic data. Hum Brain Mapp 44: 3519-3540. doi: 10.1002/hbm.26295.
7. Taniguchi T, Kinukawa T, Takeuchi N, Sugiyama S, Nishihara M, Kida T, Nishiwaki K, Inui K (2023) Cortical activity during the wind-up of flexion reflex and pain: a magnetoencephalographic study using time-frequency analysis. Cerebral Cortex 33: 7678-7687. doi: 10.1093/cercor/bhad071
8. Matsumoto J, Ito S, Yamazaki R, Nemoto K, Fukunaga M, Kodaka F, Takano H, Hasegawa N, Miura K, Hashimoto R (2023) No changes in cerebral cortical and subcortical structures before and after SARS-CoV- 2 infection: Case reports of a patient with schizophrenia and a patient with major depressive disorder. Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports, 2(2)e108. doi: 10.1002/pcn5.108.
9. Sakai T, Hata J, Shintaku Y, Ohta H, Sogabe K, Mori S, Miyabe-Nishiwaki T, Okano HJ, Hamada Y, Hirabayashi T, Minamimoto T, Sadato N, Okano H, Oishi K (2023) The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository of high-resolution postmortem magnetic resonance imaging: The second phase of the archive of digital records. Neuroimage, 273:120096. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120096.
10. Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Okada N, Hashimoto N, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ito S, Yamazaki R, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Miyata J, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, Yoshimura R, Abe O, van Erp TGM, Turner JA, Jahanshad N, Thompson PM, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R (2023) Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. Mol Psychiatry. doi: 10.1038/s41380-023-02224-7.
11. Okada N, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Matsumoto J, Hashimoto N, Kiyota M, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R,

Kawashima T, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, van Erp TGM, Jahanshad N, Yoshimura R, Abe O, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Turner JA, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R (2023) Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. Mol Psychiatry.
doi: 10.1038/s41380-023-02141-9.

12. Narukawa S, Nishimura M, Kuze I, Ohno I, Fukunaga M, Kobayasi I. K & Murai AS (2023) Corticostriatal activity associated with fidget spinner use: an fMRI study. Scientific Reports, 13:15860. doi:10.1038/s41598-023-43109-7.
13. Sugawara SK, Yamamoto T, Nakayama Y, Hamano YH, Fukunaga M, Sadato N, Nishimura Y (2023) Premovement activity in the mesocortical system links peak force but not initiation of force generation under incentive motivation. Cereb Cortex. 33:11408-11419.
doi: 10.1093/cercor/bhad376.

2)　英文総説

1. Nakamura NH, Oku Y, Fukunaga M (2023) “Brain-breath” interactions: respiration-timing-dependent impact on functional brain networks and beyond. Reviews in the Neurosciences, 35:165-182.
doi:10.1515/ revneuro-2023-0062.

3)　研究関係著作

1. 福永雅喜(2023)56 コネクトーム，鬼塚俊明・橋本亮太(編) 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード 100！1-2。新興医学出版社，pp.138-139. ISBN 9784880028866.
2. 福永雅喜(2023)60 安静時脳機能 MRI，鬼塚俊明・橋本亮太(編) 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード 100！ 1-2。新興医学出版社, pp.146-147. ISBN 9784880028866.

4)　その他

1. 梅田雅宏，福永雅喜(2023)ISMRM2023 における青木伊知男先生および田岡俊昭先生の Senior Fellow 選出を記念して。　日本磁気共鳴医学学会雑誌 43:89-93. doi:10.2463/jjmrm.2023-1796

《ウィルスベクター開発室》

1)　英文原著論文

1. Masukawa D, Kitamura S, Tajika R, Uchimura H, Arai M, Takada Y, Arisawa T, Otaki M, Kanai K, Kobayashi K, Miyazaki T, Goshima Y (2023) Coupling between GPR143 and dopamine D2 receptor is required for selective potentiation of dopamine D2 receptor function by L-3,4-dihydroxyphenylalanine in the dorsal striatum. J Neurochem 165:177-195. doi: 10.1111/jnc.15789.
2. Ishino S, Kamada T, Sarpong GA, Kitano J, Tsukasa R, Mukohira H, Sun F, Li Y, Kobayashi K, Naoki H, Oishi N, Ogawa M (2023) Dopamine error signal to actively cope with lack of expected reward. Sci Adv 9:eade5420. doi: 10.1126/sciadv.ade5420.
3. Koga K, Kobayashi K, Tsuda M, Kubota K, Kitano Y, Furue H (2023) Voltage-gated calcium channel subunit α 2 δ -1 in spinal dorsal horn neurons contributes to aberrant excitatory synaptic transmission and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury. Front Mol Neurosci 16:1099925. doi: 10.3389/fnmol. 2023.1099925.
4. Katada Y, Kunimi H, Serizawa N, Lee D, Kobayashi K, Negishi K, Okano H, Tanaka KF, Tsubota K, Kurihara T (2023) Starburst amacrine cells amplify optogenetic visual restoration through gap junctions. Mol Ther Methods Clin Dev 30:1-13. doi: 10.1016/j.omtm.2023.05.011.
5. Nakamura NH, Furue H, Kobayashi K, Oku Y (2023) Hippocampal ensemble dynamics and memory performance are modulated by respiration during encoding. Nat Commun 14:4391. doi: 10.1038/s41467-023-40139-7.
6. Katada Y, Yoshida K, Serizawa N, Lee D, Kobayashi K, Negishi K, Okano H, Kandori H, Tsubota K, Kurihara T (2023) Highly sensitive visual restoration and protection via ectopic expression of chimeric rhodopsin in mice. iScience 26:107716. doi: 10.1016/j.isci.2023.107716
7. Atsumi Y, Oisi Y, Odagawa M, Matsubara C, Saito Y,

Uwamori H, Kobayashi K, Kato S, Kobayashi K, Murayama M (2023) Anatomical identification of a corticocortical top-down recipient inhibitory circuitry by enhancer-restricted transsynaptic tracing. Front Neural Circuits 17:1245097. doi: 10.3389/fncir.2023.1245097.

8. Obara K, Ebina T, Terada SI, Uka T, Komatsu M, Takaji M, Watakabe A, Kobayashi K, Masamizu Y, Mizukami H, Yamamori T, Kasai K, Matsuzaki M (2023) Change detection in the primate auditory cortex through feedback of prediction error signals. Nat Commun 14:6981. doi: 10.1038/s41467-023-42553-3

《遺伝子改変動物作製室》

1)　英文原著論文

1. Nagae M, Yamada K, Enomoto Y, Kometani M, Tsuchida H, Panthee A, Nonogaki M, Matsunaga N, Takizawa M, Matsuzaki S, Hirabayashi M, Inoue N, Tsukamura H, Uenoyama Y (2023) Conditional Oprk1- dependent Kiss1 deletion in kisspeptin neurons caused estrogen-dependent LH pulse disruption and LH surge attenuation in female rats. Sci Rep 13:20495. doi: 10.1038/s41598-023-47222-5.
2. Irie N, Lee SM, Lorenzi V, Xu H, Chen J, Inoue M, Kobayashi T, Sancho-Serra C, Drousioti E, Dietmann S, Vento-Tormo R, Song CX, Surani MA (2023) DMRT1 regulates human germline commitment. Nat Cell Biol 25:1439-1452. doi: 10.1038/s41556-023-01224-7.
3. Castillo-Venzor A, Penfold CA, Morgan MD, Tang WW, Kobayashi T, Wong FC, Bergmann S, Slatery E, Boroviak TE, Marioni JC, Surani MA (2023) Origin and segregation of the human germline. Life Sci Alliance 6:e202201706. doi: 10.26508/lsa.202201706.
4. Yamada K, Nagae M, Mano T, Tsuchida H, Hazim S, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H (2023) Sex difference in developmental changes in visualized Kiss1 neurons in newly generated Kiss1-Cre rats. J Reprod Dev 69:227-238. doi: 10.1262/jrd.2023-019.
5. Iwatsuki K, Oikawa M, Kobayashi H, Penfold CA, Sanbo M, Yamamoto T, Hochi S, Kurimoto K, Hirabayashi M, Kobayashi T (2023) Rat post-implantation epiblast-derived pluripotent stem cells produce functional germ cells. Cell Rep Methods 3:100542. doi: 10.1016/j.crmeth.2023.100542.
6. Matsumura T, Katagiri K, Yao T, Ishikawa-Yamauchi Y, Nagata S, Hashimoto K, Sato T, Kimura H, Shinohara T, Sanbo M, Hirabayashi M, Ogawa T (2023) Generation of rat offspring using spermatids produced through in vitro spermatogenesis. Sci Rep 13:12105. doi: 10.1038/s41598-023-39304-1.
7. Nishie T, Ohta Y, Shirai E, Higaki S, Shimozawa N, Narita K, Kawaguchi K, Tanaka H, Mori C, Tanaka T, Hirabayashi M, Suemori H, Kurisaki A, Tooyama I, Asano S, Takeda S, Takada T (2023) Identification of TEKTIN1-expressing multiciliated cells during spontaneous differentiation of non-human primate embryonic stem cells. Genes Cells 28:516-525. doi: 10.1111/gtc.13031.
8. Albert JR, Kobayashi T, Inoue A, Monteagudo-Sánchez A, Kumamoto S, Takashima T, Miura A, Oikawa M, Miura F, Takada S, Hirabayashi M, Korthauer K, Kurimoto K, Greenberg MVC, Lorincz M, Kobayashi H (2023) Conservation and divergence of canonical and non-canonical imprinting in murids. Genome Biol 24:48. doi: 10.1186/s13059-023-02869-1.
9. Kobayashi H, Takemoto K, Sanbo M, Hirabayashi M, Hirabayashi T, Hirayama T, Kiyonari H, Abe T, Yagi T (2023) Isoform requirement of clustered protocadherin for preventing neuronal apoptosis and neonatal lethality. iScience 26:105766. doi: 10.1016/j.isci.2022.105766.
10. Goto T, Yogo K, Hochi S, Hirabayashi M (2023) Characterization of homozygous Foxn1 mutations induced in rat embryos by different delivery forms of Cas9 nuclease. Mol Biol Rep 50:1231-1239. doi: 10.1007/s11033-022-08054-0.

《多階層生理機能解析室》

1)　英文原著論文

1. Sano H, Nambu A (2023) Behavioral effects of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. Front Aging Neurosci 15:1221341. doi: 10.3389/fnagi.2023.1221341.
2. Rios A, Nonomura S, Kato S, Yoshida I, Matsushita N, Nambu A, Takada M, Hira R, Kobayashi K, Sakai Y, Kimura M, Isomura Y (2023) Reward experience uniformly modifies action-related activity and diversely modifies outcome-related activity in topographic nigral and striatal systems. Commun Biol 6 (1):914 doi: 10.1038/s42003-023-05288-x
3. Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, Yoshimaru D, Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi H, Okano H, Ohno N, Suematsu M, Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Kenji F. Tanaka KF (2023) Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia. Cell Rep Med 4(10) 101208. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101208.

2)　英文総説

1. Nambu A, Chiken S, Sano H, Hatanaka N, Obeso JA (2023) Dynamic Activity Model of Movement Disorders: The Fundamental Role of the Hyperdirect Pathway. Mov Disord 38: 2145-2150. (doi: 10.1002/mds.29646)
2. Nambu A, Chiken S (2023) External segment of the globus pallidus in health and disease: Its interactions with the striatum and subthalamic nucleus. Neurobiol Dis, in press. (doi: 10.1016/j.nbd.2023.106362)

《動物資源共同利用研究センター》

1)　英文原著論文

1. Nishijima K, Saito R, Ohno T, Tanaka S (2023) Effects of Aging and Reproductive History on Bone Parameters of Common Marmoset (Callithrix jacchus) Mandibles. Exp Anim 72(2): 193-198, doi: 10.1538/expanim. 22-0110.

b.　学会発表

〔 目　　次 〕

神経機能素子研究部門 96
生体膜研究部門 97
生体分子構造研究部門 97
神経発達・再生機構研究部門 98
細胞構造研究部門 100
細胞生理研究部門 100
心循環シグナル研究部門 102
生殖・内分泌系発達機構研究部門 105
分子神経免疫研究部門 106
超微形態研究部門 107
生体恒常性発達研究部門 107
視覚情報処理研究部門 108
バイオフォトニクス研究部門 109
多細胞回路動態研究部門 110
認知行動発達機構研究部門 113
神経ダイナミクス研究部門 115
感覚認知情報研究部門 116
多光子顕微鏡室 116
電子顕微鏡室（窪田グループ） 116
生体機能情報解析室 118
時系列細胞現象解析室 121
ウィルスベクター開発室 121
遺伝子改変動物作製室 122
多階層生理機能解析室 123
動物資源共同利用研究センター 123

学　会　発　表

神経機能素子研究部門

1. Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo (2023.3.14)　The transmembrane domains of THIK-1 channel play critical roles in the regulation of the channel activity.　日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
2. Takushi Shimomura, Kiichi Hirazawa, Yoshihiro Kubo (2023.3.14) A switching mechanism of PIP_2- and voltage-gating modes depending on the conformations of the second S4 helix in two-pore channels.　日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
3. Kiichi Hirazawa, Takushi Shimomura, Yoshihiro Kubo (2023.3.14) Analysis of the dynamic structure of voltage-gated cation channels using transition metal ion Förster resonance energy transfer.　日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
4. Chang Liu, I-Shan Chen, Ruth Murrell-Lagnado, Yoshihiro Kubo (2023.3.15) Structural determinants of the inhibition of M2 by Sigma-1 receptor. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
5. Takushi Shimomura (2023.5.17) Contribution of the 2nd S4 helix for switching PIP_2- and voltage-gating modes in two-pore channels. Ion Channel Modulation Symposium 2023（東京）
6. Chang Liu, I-Shan Chen, Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo (2023.5.17) Structural determinants of the direct inhibition of GIRK channels by Sigma-1R antagonist. Ion Channel Modulation Symposium 2023（東京）
7. Yoshihiro Kubo (2023.8.11) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G protein-gated inwardly rectifying K^+ channel. The 10th Annual Meeting of the Mongolian Neuroscience Society (Ulaanbaatar, Mongolia)
8. Yoshihiro Kubo (2023.9.8) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G-protein gated inwardly rectifying K^+ channel. The Center for Synthetic Biology TU Darmstadt International Symposium “Understanding and Building Ion Channels” (Darmstadt, Germany)
9. Yoshihiro Kubo (2023.10.16) A novel ion conducting route besides the central pore in an inherited mutant of G protein-gated inwardly rectifying K^+ channel. The 9th International Ion Channel Conference (Nanjing, China)
10. Chang Liu, I-Shan Chen, Michihiro Tateyama, Yoshihiro Kubo (2023.10.14) Structural determinants of the direct inhibition of GIRK channels by Sigma-1R antagonist. The 9th International Ion Channel Conference (Nanjing, China)
11. Yoshihiro Kubo (2023.11.29) Structure-function relationship study of ion channels: Looking back and seeing ahead. In The 1st Conference of East African Society of Physiological Sciences (EASPS) in collaboration with African Association of Physiological Sciences (ASPS) (Dar es Salaam, Tanzania)
12. 立山充博，久保義弘（2023.10.21）THIK-1 チャネル活性化における第 2 および第 4 膜貫通部位の役割　第 70 回中部生理学会大会（浜松）
13. Takushi Shimomura, Kiichi Hirazawa, Yoshihiro Kubo (2023.11.3) An intermediate state in the 2nd voltage sensor domain is related to the PIP_2-gating mode in two-pore channels. The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress（Daegu, Korea）
14. 堀翔　悟，立山充博，白井　剛，久保義弘，齊藤修(2023.5.27) 侵害センサーTRPV1 の高温感受性を決定する四肢動物共通のメカニズム　第 69 回日本生化学会近畿支部例会（京都）
15. 堀翔　悟，白井　剛，立山充博，久保義弘，齊藤修(2023.9.7) TRPV1 の第一アンキリンリピートは開口温度の動物種差に寄与する　第 94 回日本動物学会大会（山形）
16. 堀翔　悟，立山充博，白井　剛，久保義弘，齊藤修(2023.12.10) 有尾両生類の生息地選択と侵害高温センサーTRPV1 の機能　第 62 回日本爬虫両棲類学会大会（千葉）

生体膜研究部門

1. 深田正紀（2023・4・15）シナプス機能制御とシナプス病態の理解を目指して．第 72 回「脳の医学・生物学研究会」（名古屋）
2. 深田正紀（2023・5・10）Synaptic function and synaptic disorders．名古屋大学大学院医学系研究科プレミアムレクチャー（名古屋）
3. 深田優子 野田展生（2023・7・5）脂質膜と相分離が創り出す多様な反応場の理解．第 23 回日本蛋白質科学会年会（名古屋）座長
4. 深田正紀（2023・10・6）シナプスの制御機構とシナプス疾患の病態機構．神戸大学医学研究科 CMX リトリート「若手道場」（淡路）
5. 深田正紀（2023・12・7）シナプスの制御機構とシナプス疾患の病態機構．精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト進捗報告会（東京、オンライン）
6. 深田優子（2023・12・22）脳機能・病態における液−液相分離．多次元相分離研究会（札幌）

生体分子構造研究部門

1. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2023.6.11-16）Post Acquisition Super Resolution．Gordon Research Conference “3DEM”（ME, USA）
2. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2023.6.26-28）Post Acquisition Super Resolution．日本顕微鏡学会第 79 回学術講演会（松江）
3. 渡邉凌人，ソン チホン，武村政春，村田和義（2023.6.26-28）Medusavirus の新規カプシド構造と粒子形成過程に伴う構造変化。日本顕微鏡学会第 79 回学術講演会（松江）
4. Lin Chen, Chihong Song, Kazuyoshi Murata（2023.6.26-28）In situ クライオ電子断層撮影によるアカントアメーバの高解像度構造解析。日本顕微鏡学会第 79 回学術講演会（松江）
5. Ryoto Watanabe, Chihong Song, Masaharu Takemura, Kazuyoshi Murata (2023.9.10-15) Focused structural analysis of Medusavirus shows structural changes during viral particle formation．IMC20（Busan, Korea）
6. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata (2023.9.10-15) Post-Acquisition Super Resolution．IMC20（Busan, Korea）
7. 陳　林，島田雄斗，村田和義（2023.9.15-17）自然科学研究機構における Cryo-FIB-SEM の活用事例。医学生物学電子顕微鏡技術学会第 39 回学術講演会（松江）
8. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2023.9.28）Post-acquisition super resolution (and breaking other limits too) in cryo-electron microscopy．PF 研究会：クライオ電顕実験棟の完成披露シンポジウム（つくば）
9. 渡邉凌人，ソンチホン，武村政春，村田和義（2022.9.30）Medusavirus の新規カプシド構造と粒子形成過程に伴う構造変化。第 13 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（岡崎）
10. Ray Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2022.9.30）Post-Acquisition Super Resolution for cryo-EM．第 13 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（岡崎）
11. 島田雄斗, 陳 林, 村田和義（2023.11.11-12）自然科学研究機構における Cryo-FIB-SEM の活用事例。日本顕微鏡学会 第 66 回シンポジウム（高崎）
12. Ryoto Watanabe, Chihong Song, Masaharu Takemura, Kazuyoshi Murata（2023.11.14-16）Medusavirus の新規カプシド構造と粒子形成過程に伴う構造変化。日本生物物理学会第 61 回年会（名古屋）
13. Raymond Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2023.11.14-16）Post-acquisition super resolution for cryo-EM．日本生物物理学会第 61 回年会（名古屋）
14. Kentaro Hiraka, Raymond N. Burton-Smith, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata（2023.11.28）Single particle analysis of an infectious form of Human Astrovirus type 4．生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）

15. Kentaro Hiraka, Raymond N. Burton-Smith, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata （ 2023.11.28 ） Single particle analysis of an infectious form of Human Astrovirus type 4. 生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）
16. Yuan-E Lee, Ray Burton-Smith, Akihiro Otomo, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata（2023.11.28）Cryo-EM structure of the nanodisc-reconstituted c-ring of Enterococcus hirae V-type ATPase. 生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）
17. Raymond Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2023.11.28）Post acquisition super resolution for cryo-EM. 生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）
18. 島田雄斗，武村政春，村田和義（2023.11.28）Hokutovirus 感染により集群化した アメーバ同士の接着要因の解明。生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）
19. 渡邉凌人，ソン チホン，武村政春，村田和義（2023.11.28）Medusavirus の新規カプシド構造と粒子形成過程に伴う構造変化。生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」（岡崎）
20. Kentaro Hiraka, Raymond N. Burton-Smith, Kazuhiko Katayama, Kazuyoshi Murata （ 2024.1.22 ） Single particle analysis of an infectious form of Human Astrovirus type 4. 第6回ExCELLSシンポジウム（岡崎）
21. Yuan-E Lee, Ray Burton-Smith, Akihiro Otomo, Ryota Iino, Kazuyoshi Murata（2024.1.22）Cryo-EM structure of the nanodisc-reconstituted c-ring of Enterococcus hirae V-type ATPase. 第 6 回 ExCELLS シンポジウム（岡崎）
22. Raymond Burton-Smith, Kazuyoshi Murata（2024.1.22）Post acquisition super resolution for cryo-EM. 第 6 回 ExCELLS シンポジウム（岡崎）
23. 島田雄斗，武村政春，村田和義（2024.1.22）Hokutovirus 感染により集群化した アメーバ同士の接着要因の解明。第 6 回 ExCELLS シンポジウム（岡崎）

神経発達・再生機構研究部門

1. Masato Sawada, Ayato Hamaguchi, Naomichi Mano, Yutaka Yoshida, Akiyoshi Uemura, Kazunobu Sawamoto（2023・12・9）PlexinD1 signaling controls domain-specific dendritic development in newborn neurons in the postnatal olfactory bulb. 名古屋大学脳とこころの研究センター第8回東海地区連携拡大ワークショップ（愛知県名古屋市）
2. 澤本和延（2023・12・6）損傷した脳の修復過程における新生ニューロンの移動機構. 第 1 回脳修復研究会（東京都文京区）
3. 大野雄也, 中嶋智佳子, 味岡逸樹, 村岡貴博, 矢口敦也, 藤岡哲平, 秋本沙織, 松尾実咲, Ahmed Lotfy, 中村小百合, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 松川則之, 金子奈穂子, 澤本和延（2023・12・3）N-cadherin を結合した両親媒性ペプチドは, 傷害後脳における新生ニューロンの移動と感覚運動機能の回復を促進する放射状グリア細胞様線維を形成する. 第 74 回名古屋市立大学医学会総会（愛知県名古屋市）
4. 槫松千紘, 澤田雅人, 大村谷昌樹, 田中基樹, 久保山和哉, 荻野崇, 松本真実, 大石久史, 稲田浩之, 石戸友梨, 榊原悠紀菜, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, 高坂新一, 大野伸彦, 山田麻紀, 浅井真人, 曽我部正博, 鍋倉淳一, 浅野謙一, 田中正人, 澤本和延（2023・12・3）ミクログリアはホスファチジルセリン依存的に成体新生ニューロンのシナプスを貪食する. 第 74 回名古屋市立大学医学会総会（愛知県名古屋市）
5. Takashi Ogino, Akari Saito, Masato Sawada, Shoko Takemura, Jiro Nagase, Honomi Kawase, Hiroyuki. Inada, Vicente Herranz-Perez, Yoh-suke Mukouyama, Masatsugu Ema, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Junichi Nabekura, Kazunobu Sawamoto （ 2023 ・ 11 ・ 26 ） Neuronal migration depends on blood flow in the adult olfactory bulb. 第 20 回国際シンポジウム「味覚嗅覚の分子神経機構」（岡山県岡山市）
6. 澤本和延 (2023・11・24) Brain regenerative medicine based on technologies to promote neuronal migration. 第 7 回国際先端生物学・医学・工学会議 (ベトナム ハ

ノイ)

7. 澤本和延 (2023・10・2) 細胞移動促進による神経再生医療技術の開発. 第 2 回ライブセッション in 再生医療 (京都府京都市)
8. 澤本和延 (2023・10・1) 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. 海馬と高次脳機能学会 (東京都文京区)
9. 澤本和延 (2023・9・14) 脳細胞の移動・再生を促進する技術. 第 1 回ライブセッション in 再生医療 (京都府京都市)
10. Chikako Nakajima, Yuya Ohno, Masato Sawada, Naoko Kanekoa, Kazunobu Sawamoto (2023・8・3) Introduction of biomaterial scaffolds promotes neuronal migration and functional recovery after brain injury. 第 46 回日本神経科学大会 (宮城県仙台市)
11. Chikako Nakajima, Yuya Ohno, Masato Sawada, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto (2023・7・8) Promotion of neuronal migration to the site of brain injury facilitates functional recovery. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会 第 66 回日本神経化学会大会 合同大会 (兵庫県神戸市)
12. 澤本和延 (2023・7・6) 脳細胞のライブイメージング：基礎と応用. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会 第 66 回日本神経化学会大会 合同大会 (兵庫県神戸市)
13. 澤田雅人, 澤本和延 (2023・6・24) 生後脳におけるニューロンの移動・成熟機構.　第 1 回日本神経化学会若手 KYOUEN (東京都千代田区)
14. 竹村晶子, 澤本和延 (2023・6・24) 早産モデルマウス研究で脳室下帯における神経幹細胞形成機構解明を目指す. 第 1 回日本神経化学会若手 KYOUEN (東京都千代田区)
15. 澤本和延 (2023・6・2) 脳傷害後のニューロン再生機構とその応用. 日本麻酔科学会第 70 回年次学術集会 (兵庫県神戸市)
16. 樽松千紘, 澤田雅人, 大村谷昌樹, 田中基樹, 久保山和哉, 荻野崇, 松本真実, 大石久史, 稲田浩之, 石戸友梨, 榊原悠紀菜, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, 高坂新一, 大野伸彦, 山田麻紀, 浅井真人, 曽我部正博, 鍋倉淳一, 浅野謙一, 田中正人, 澤本和延 (2023・4・22-23) ミクログリアによるホスファチジルセリン依存的な成体新生ニューロンのシナプス貪食. 全国学生リトリート (東京都文京区)
17. 家田直弥, 澤田雅人, 平形政菜, 中尾章人, 川口充康, 澤本和延, 吉原利忠, 森泰生, 中川秀彦 (2023・3・27) 光応答性酸素スカベンジャーの開発と低酸素環境の光制御. 日本薬学会第 143 年会 (北海道札幌市)
18. 澤本和延 (2023・3・23) 神経再生医学の最前線-細胞移動・軸索伸展から機能回復まで-. 第 22 回日本再生医療学会総会シンポジウム (京都府京都市)
19. 澤田雅人, 澤本和延 (2023・3・18) 光操作技術を用いたニューロンの移動・形態制御機構の解析. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (宮城県仙台市)
20. Kazunobu Sawamoto (2023・3・17) Postnatal neuronal migration in health and disease. MEXT Research Program and World Premier Institute ASHBi (京都府京都市)
21. Chikako Nakajima, Yuya Ohno, Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka, Atsuya Yaguchi, Teppei Fujioka, Vicente Herranz-Pérez, José Manuel García-Verdugo, Noriyuki Matsukawa, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto (2023・3・13) N-cadherin containing self-assembling mRADA peptide promotes neuronal migration and regeneration and functional recovery after the brain injury. NCU Life Science + IBS poster workshop (愛知県名古屋市)
22. Mami Matsumoto, Chentao Wen, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, Masato Sawada, Jose Mannuel Garcia-Verdugo, Tatsunori Seki, Koutarou D.Kimura, Nobuhiko Ohno, Kazunobu Sawamoto (2023・3・13) 成体脳内を集団移動する新生ニューロンの細胞接着変化. NCU Life Science + IBS poster workshop (愛知県名古屋市)
23. Norihiko Nakashima, Masato Sawada, Yasuyuki Ito, Michihiro Igarashi, Kazunobu Sawamoto (2023・3・13) 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同定. NCU Life Science + IBS poster workshop (愛知県名古屋市)
24. Masato Sawada, Ayato Hamaguchi, Naomichi Mano, Yutaka Yoshida, Akiyoshi Uemura, Kazunobu Sawamoto (2023・3・11) PlexinD1 signaling controls domain-specific dendritic development in newborn neurons in the postnatal olfactory bulb. 第 16 回神経発生討論会 (東京都新宿区)

25. Norihiko Nakashima, Masato Sawada, Yasuyuki Ito, Michihiro Igarashi, Kazunobu Sawamoto (2023・3・11) Proteomic analysis of migrating neuroblasts in the postnatal brain. 第 16 回神経発生討論会 (東京都新宿区)
26. Kazunobu Sawamoto (2023・3・9) Postnatal neuronal migration in health and disease. OIST Nervous System Assembly (沖縄県国頭郡)
27. 家田直弥, 澤田雅人, 平形政菜, 中尾章人, 川口充康, 澤本和延, 吉原利忠, 森泰生, 中川秀彦 (2023・2・18) 光応答性酸素スカベンジャーの開発と TRPA1 チャネルの光制御. 日本酸化ストレス学会東海支部第 11 回学術集会 (愛知県岡崎市)
28. 澤本和延 (2023・1・9) Blood vessels as a scaffold for neuronal migration and regeneration. “US-Japan Joint Workshop on the Neurovascular Unit” 国際会議 (東京都港区)

細胞構造研究部門

1. Thanh Phuong Nguyen, Tetsuhisa Otani, Mikio Furuse (2023.3.14-15) Dissecting the roles of tight junction membrane proteins in mechanical resistance of apical junctions. 10th Cell competition colloquium. (Hyogo, Japan)
2. Mikio Furuse (2023.6.4~8) Regulation of bicellular tight junctions by angulin-1. Tight Junctions: From Structure and Development to Therapeutics (Leysin, Switzerland)
3. Mikio Furuse (2023.6.28~29) Tricellular junctions. Gordon Research Conference Cell Contact and Adhesion (New London, NH, USA)
4. Tetsuhisa Otani (2023.6.28~29) Tight junction membrane proteins regulate the mechanical resistance of the apical junctional complex. Gordon Research Conference Cell Contact and Adhesion (New London, NH, USA)
5. 泉 裕士, 古瀬幹夫 (2023.6.28~30) The role of paracellular diffusion barrier in the Drosophila intestinal and renal stem cell proliferation. 第 75 回日本細胞生物学会大会.（奈良）
6. 泉 裕士. (2023.7.13~14) ショウジョウバエ腸管の幹細胞増殖制御における細胞間隙バリアの役割. 2023 年度生理研研究会「上皮膜輸送と細胞極性形成機構の統合的理解を目指して」(岡崎)
7. 古瀬幹夫, 梅津守一郎, 乾あやの (2023.7.15) PFIC 患者に変異が見いだされた LSR 遺伝子の上皮バリア機能における役割. 第 39 回小児肝臓研究会（横浜）
8. Mikio Furuse (2023.9.21-23) How to seal tricellular corners. 102nd Annual Meeting of the German Physiological Society. Symposium "Tight junction: Barrier, Channel and More". (Berlin, Germany)
9. Thanh Phuong Nguyen, Tetsuhisa Otani, Mikio Furuse (2023.9.26-29) Tight junction membrane proteins regulate the mechanical resistance of apical junctional complex. MBI conference 2023: Mechanobiology in health and disease. (Singapore)
10. 大谷哲久 (2023.11.2) 細胞間接着の湾曲構造の形成機構. 第 96 回日本生化学会大会 (福岡)
11. 大谷哲久 (2023.12.6) 細胞競合を介した上皮バリアの恒常性維持機構. MBSJ2023 (神戸)

細胞生理研究部門

1. 富永真琴（2023.2.3）温度感受性 TRP チャネルの構造と機能-2021 年ノーベル生理学医学賞によせて。第 12 回 Cardiovascular Thrombosis seminar (CATs)（東京）
2. 富永真琴（2023.2.25）温度感受性 TRP チャネルとかゆみ。第 83 回東海小児アレルギー談話会（名古屋）
3. 齋藤　茂（2023.3.15）無尾両生類における温度ニッチの多様化に連動した忌避行動と高温受容体の進化. 広島大学 両生類研究センター バイオリソース

棟 落成記念シンポジウム（東広島）

4. 曽我部隆彰（2023.3.15）ショウジョウバエの光受容情報伝達から学ぶ脂質代謝物のチャネル制御機能. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
5. 加塩麻紀子（2023.3.16）体温センサーTRPM2 研究の新展開. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
6. 佐藤翔馬（2023.3.16）2-メチルチアゾリンは複数の感覚経路を介してショウジョウバエの忌避行動を誘起する. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
7. 水藤拓人（2023.3.16）エーテルリン脂質は温度感受性 TRP チャネルの機能を制御する. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
8. Lei Jing（2023.3.16）Involvement of skin TRPV3 in temperature detection regulated by TMEM79 in mice. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
9. Deng Xiangmei（2023.3.17）Monoacylglycerol acyl transferase (MGAT) mediates cool avoidance via gene expression changes of ionotropic receptors in Drosophila larvae. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
10. 富永真琴（2023.3.19）Interaction of TRPV3 with ANO1 or TMEM79. 第 19 回国際シンポジウム 味覚嗅覚の分子機構（ISMNTOP2022/2023）（岡山）
11. 曽我部隆彰（2023.3.19）Unconventional roles of rhodopsins in temperature and sweet taste sensation. 第 19 回国際シンポジウム 味覚嗅覚の分子機構（ISMNTOP 2022/2023）（岡山）
12. 富永真琴（2023.3.26）カプサイシン受容体 TRPV1 の発見から 25 年 －温度感受性 TRP チャネル研究の現在と未来－. 日本薬学会 第 143 回年会（札幌）
13. 曽我部隆彰（2023.3.30）Differential role of rhodopsin-TRP channel cascade in multiple sensory functions. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS 合同シンポジウム（岡崎）
14. Lei Jing（2023.5.17）Physiological significance of the interaction between TRPV3 and ANO1 of TMEM79 in skin keratinocytes. Ion Channel Modulation Symposium (ICMS2023JAPAN)（東京）
15. 富永真琴（2023.6.2）侵害刺激受容体 transient receptor potential vanilloid 1(TRPV1). 日本麻酔学会第 70 回学術集会（神戸）
16. 富永真琴（2023.6.21）温度感受性 TRP チャネルの構造と機能. 日本食品・機械研究会令和 5 年度年次大会（京都）
17. 富永真琴（2023.6.21）TRP チャネルと痒み. 千葉医師会 学術講演会（オンライン）
18. Makiko Kashio （ 2023.6.22 ） TRPM2 as a body temperature sensor. Ion Channel Modulation Symposium 2023（Cambridge, UK）
19. 水藤拓人（2023.6.8）エーテル脂質の温度感覚受容における役割とその分子機構の解明. 第 65 回　日本脂質生化学会（熊本）
20. 富永真琴（2023.8.1）温度感受性 TRP チャネル研究の過去・現在・未来. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
21. 加塩麻紀子（2023.8.4）TRPM2- IKCa1 チャネル機能連関によるミクログリア機能調節. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
22. 富永真琴（2023.9.7）温度を感じるメカニズム. 新適塾「脳はおもしろい」第 42 回会合（吹田）
23. 山中 陽なた（2023.9.29）ショウジョウバエの感覚受容に関わる脂質制御遺伝子の探索. 第 13 回リピッド合同コンファレンス（御殿場）
24. 水藤拓人（2023.9.30）エーテル脂質は物理感覚受容体の機能を制御する. 第 13 回リピッド合同コンファレンス（御殿場）
25. Lei Jing（2023.9.30）Temperature detection by TRPV3 in skin keratinocytes and its regulation by TMEM79. 第 13 回名古屋大学・生理学研究所 合同シンポジウム（岡崎）
26. Deng Xiangmei（2023.9.30）An acylglycerol acyltransferase mediates cool avoidance by regulating gene expression of ionotropic receptors in Drosophila larvae. 第 13 回名古屋大学・生理学研究所 合同シンポジウム（岡崎）
27. Makoto Tominaga（2023.10.1）Regulation of TRPV3-mediated functions by its interacting proteins, anoctamin 1 or TMEM79. The 11th Wakayama Symposium "The role of Sensory Nerves in Tissue Homeostasis"（和歌山）
28. 曽我部隆彰（2023.11.7）Unfolding the functional aspects of lipid as a regulator of the peripheral sensory processing. Nanion・東京女子医大イオンチャネルフォーラム（東京）
29. 富永真琴（2022.11.12）TRP チャネルを介した温度受容のメカニズムと生体反応. 第 56 回現現代医療鍼灸臨床研究会（オンライン）

30. 曽我部隆彰（2023.11.20）感覚機能におけるロドプシンと脂質シグナル経路の多機能性. 日本膜学会「第45年会」・「膜シンポジウム 2023」合同大会（東京）
31. 富永真琴（2023.11.25）難治性“かゆみ”の発症機構解明と予防・治療法開発の研究基盤構築. 順天堂かゆみ研究センター・第 9 回学術シンポジウム（東京）
32. 富永真琴（2023.12.14）温度感受性 TRP チャネル研究の現在と未来. 第 44 回臨床薬理学会学術総会 ランチョンセミナー（神戸）
33. Takaaki Sokabe（2023.12.14）Seeking novel repellents targeting insect TRP channels. 2023 Mosquito meeting（名古屋）

心循環シグナル研究部門

1. 下田　翔，西村明幸，西山和宏，加藤百合，赤池孝章，守田匡伸，西田基宏（2023.01.27）虚血心筋における超硫黄分子の役割。第 32 回日本循環薬理学会（東京）
2. 西山和宏，古本裕香，大久保礼真，小田紗矢香，西村明幸，加藤百合，西田基宏（2023.01.27）TRPC6 チャネルを介した Zn^{2+} 流入による圧受容反射応答制御機構の解明および心不全に対する治療応用。第 32 回日本循環薬理学会（東京）
3. 加藤百合，冨田拓郎，島内　司，酒田康介，西山和宏，西村明幸，岩本隆宏，森　泰生，西田基宏（2023.01.27）TRPC6 チャネル阻害における末梢循環障害改善効果の検討。第 32 回日本循環薬理学会（東京）
4. 西村明幸，Tang Xiaokang，Hengphasatporn Kowit，西山和宏，加藤百合，重田育照，西田基宏（2023.01.27）硫黄代謝異常によって引き起こされるミトコンドリア過剰分裂および心筋細胞老化に対する Drp1 グルタチオン化の効果。第 32 回日本循環薬理学会（東京）
5. 西田基宏，西山和宏，加藤百合，Mi Xinya，西村明幸（2023.02.10）TRPC3/6 タンパク質のアイソフォーム特異的な役割を標的とする創薬。第 52 回日本心脈管作動物質学会学術集会（北九州）
6. 西村明幸，Tang Xiaokang，Hengphasatporn Kowit，西山和宏，加藤百合，重田育照，西田基宏（2023. 02. 11）Drp1 グルタチオン化は硫黄代謝異常によって引き起こされるミトコンドリア過剰分裂および心筋細胞老化を改善する。第 52 回日本心脈管作動物質学会学術集会（北九州）
7. 加藤百合，島内　司，冨田拓郎，酒田康介，西山和宏，西村明幸，岩本隆宏，森　泰生，西田基宏（2023.02.11）TRPC6 に着目した末梢循環障害治療法の検討。第 52 回日本心脈管作動物質学会学術集会（北九州）
8. 西村明幸，Tang Xiaokang，Hengphasatporn Kowit，加藤百合，西山和宏，重田育照，西田基宏（2023.02.18）酸化型グルタチオンは Drp1 のグルタチオン化を介して心筋梗塞後の予後を改善する。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
9. Tang Xiaokang，西村明幸，有吉航平，西山和宏，加藤百合，諫田泰成，梅澤啓太郎，浦野康照，赤池孝章，西田基宏（2023.02.18）Echinochrome prevents sulfide catabolism-associated chronic heart failure after myocardial infarction in mice．第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
10. 大久保礼真，小田紗矢香，西山和宏，西村明幸，加藤百合，Mi Xinya，西田基宏（2023.02.18）Zn^{2+} 依存的な心機能維持における TRPC6 チャネルの役割解明。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
11. 古本裕香，小田紗矢香，西山和宏，西村明幸，加藤百合，西田基宏（2023.02.18）心臓における TRPC6 依存的 Zn^{2+} 流入の生理的役割。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
12. 石井志奈，加藤百合，西山和宏，西村明幸，西田基宏（2023.02.18）筋細胞における TRPC3-Nox2 複合体形成は ACE2 の発現増加を介して SARSCoV-2 Spike タンパク質曝露による機能不全リスクを高める。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
13. 有吉航平，加藤百合，小谷さゆみ，島内　司，川西英治，王子田彰夫，西山和宏，西村明幸，西田基宏（2023.02.18）ミトコンドリア形態異常を標的としたシルニジピンの糖尿病合併症治療戦略。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）

14. 下田翔，西村明幸，井田智章，佐々木渉太，田中智弘，金子俊郎，赤池孝章，西田基宏（2023.02.18）低温プラズマ照射システインによる心筋虚血耐性の獲得。第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
15. Xinya Mi，有吉航平，西山和宏，加藤百合，西村明幸，西田基宏（2023.02.18）Mitochondria-dependent supersulfide formation mediates plasma membrane hyperpolarization．第 11 回酸化ストレス学会東海支部学術集会（岡崎）
16. 西田基宏（2023.03.14）Regulation of cardiac mitochondrial robustness by reactive sulfur species．日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
17. 西村明幸，下田　翔，Tang Xiaokang，西山和宏，加藤百合，西田基宏（2023.03.16）Regulation of mitochondrial quality and cardiac homeostasis by supersulfides．第 100 回日本生理学会大会（京都）
18. 西田基宏（2023.03.26）COVID-19 重症化の分子機構に着目したエコファーマ創薬研究。日本薬学会第 143 年会（札幌）
19. 西田基宏（2023.05.10）心臓の研究から健康長寿，そしてワンヘルスの実現を目指して。第 94 回 Brown Bag Seminar（福岡）
20. 西田基宏，西村明幸，Tang Xiaokang，加藤百合（2023.05.25）超硫黄分子の細胞内代謝に着目した心不全治療戦略。第 76 回日本酸化ストレス学会学術集会（神戸）
21. 西田基宏（2023.05.26）TRPC3/6 タンパク質アイソフォーム特異的な役割とその医療応用。生理学研究所研究会“TRP 研究会 2023”新しい扉を拓く TRP チャネル（岡崎）
22. 加藤百合，冨田（沼賀）拓郎，島内　司，酒田康介，西山和宏，西村明幸，岩本隆宏，森　泰生，西田基宏（2023.06.09）末梢循環障害における脂質作動性 TRPC チャネルの関与。第 65 回日本脂質生化学会　（熊本）
23. 西村明幸，下田　翔，Tang Xiaokang，西田基宏（2023.06.15）硫黄代謝による心臓恒常性制御と環境親電子物質によってもたらされる破綻。第 50 回日本毒性学会学術年会（横浜）
24. 西田基宏（2023.06.23）硫黄代謝による心筋の頑健性制御。第 2 回生理研－北大遺制研ジョイントシンポジウム（札幌）
25. Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida（2023.06.26）Sulfide metabolism has principal roles in ischemic resistance of the heart. Society for Heart and Vascular Metabolism (Graz)
26. Motohiro Nishida（2023.07.03）Cardiac robustness regulated by supersulfide metabolism. WCP2023 (Scotland)
27. Yuri Kato, Tsukasa Shimauchi, Takuro Numaga-Tomita, Kazuhiro Nishiyama, Akiyuki Nishimura, Motohiro Nishida（2023.07.03）The role of TRPC6 channel in arteriogenesis after hind-limb ischemia. WCP2023　(Scotland)
28. 西田基宏（2023.07.23）心不全パンデミックを見据えたグリーンファルマ研究。第 31 回クリニカルファーマシーシンポジウム＠医療薬学フォーラム 2023（山形）
29. 古本裕香，小田紗矢香，西山和宏，西村明幸，西田基宏（2023.09.08）慢性心不全時における TRPC6 活性化の治療有効性　第 22 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2023（福岡）
30. 有吉航平，西山和宏，田中智弘，立花洸季，加藤百合，西村明幸，西田基宏（2023.09.09）高血糖時の肝脂肪滴蓄積における Drp1-filamin A 複合体形成の関与。第 22 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2023（福岡）
31. Tang Xiaokang，西村明幸，西田基宏（2023.09.08）Supersulfide-based bulking of dynamin-related protein 1 prevents ischemic sulfide catabolism and heart failure in mice. 第 22 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2023（福岡）
32. 西村明幸，Tang Xiaokang，加藤百合，西田基宏（2023.09.23）硫黄代謝に基づく心筋虚血耐性機構の解明と心不全治療への応用。第 74 回日本薬理学会北部会（秋田）
33. Tang Xiaokang，下田　翔，西村明幸，西山和宏，加藤百合，赤池孝章，守田匡伸，西田基宏（2023.09.23）超硫黄分子産生酵素 CARS2 による心筋虚血耐性機構。第74回日本薬理学会北部会（秋田）
34. 西山和宏，西田基宏（2023.09.26）イソチオシアネート化合物による GPCR のタンパク質内在化機構の解明。日本毒性学会・第 1 回付加体科学部会研究会（岡山）

35. 西村明幸，Tang Xiaokang，西田基宏（2023.09.30）心臓の虚血耐性における硫黄代謝の役割解明。名大ー生理研シンポジウム（岡崎）
36. 有吉航平，西山和宏，田中智弘，立花洸季，加藤百合，西村明幸，西田基宏（2023.10.07）肝臓の脂肪蓄積における Drp1-filamin A タンパク質 複合体形成の関与。第 76 回薬理学会西南部会（沖縄)
37. 西村明幸，Tang Xiaokang，西田基宏（2023.10.12）Drp1 グルタチオン化による心筋虚血耐性機構の解析。生理研研究会 2023（岡崎）
38. 加藤百合，有吉航平，島内　司，進藤直哉，西村明幸，Mi Xinya，川西英治，王子田彰夫，西田基宏（2023.10.12）Drp1-Filamin 相互作用の阻害はグルコース代謝を改善する。生理研研究会 2023（岡崎）
39. 立花洸季，西村明幸，西田基宏（2023.10.12）心不全モデルマウスにおける超硫黄化タンパク質の解析。生理研研究会 2023（岡崎）
40. Su Chenlin, Mi Xinya, Oda Sayaka, Kato Yuri, Nishimura Akiyuki, Nagata Ryu, Mori Yasuo, Nishida Motohiro（2023.10.12）TRPC6-mediated Zn^{2+} influx prevents b adrenoceptor-stimulated cardiac fibrosis. 生理研研究会 2023（岡崎）
41. Tang Xiaokang，下田　翔，西村明幸，守田匡伸，赤池孝章，西田基宏（2023.10.12）Supersulfide production via CARS contributes to ischemic stress resistance of the heart. 生理研研究会 2023（岡崎）
42. Motohiro Nishida（2023.10.25）Regulation of cardiac robustness by reactive sulfur species. The 26th Bomun Excellent Science & Technology meeting（福岡）
43. 加藤百合，有吉航平，島内　司，西村明幸，Mi Xinya，立花洸季，西山和宏，田中智弘，川西英治，王子田彰夫，西田基宏（2023.10.31）ミトコンドリアダイナミクスを標的とする糖代謝改善。第 96 回日本生化学会（福岡）
44. 古本裕香，西山和宏，加藤百合，小田紗矢香，西村明幸，西田基宏（2023.10.31）病態時における TRPC6 チャネル依存的 Zn^{2+} 流入活性化の意義。第 96 回日本生化学会（福岡）
45. Tang Xiaokang，下田　翔，西村明幸，守田匡伸，赤池孝章，西田基宏（2023.10.31）Supersulfide production via CARS2 contributes to ischemic stress resistance of the heart. 第 96 回日本生化学会（福岡）
46. 西村明幸，Tang Xiaokang，立花洸季，西田基宏（2023.11.01）超硫黄分子イメージングから解き明かす心臓恒常性の維持・変容機構における硫黄代謝の役割。第 96 回日本生化学会（福岡）
47. Chenlin Su, Xinya Mi, Sayaka Oda, Yuri Kato, Akiyuki Nishimura, Ryu Nagata, Yasuo Mori, Motohiro Nishida（2023.11.01）TRPC6-mediated Zn^{2+} influx prevents β adrenoceptor-stimulated cardiac fibrosis. 第 96 回日本生化学会（福岡）
48. 有吉航平，西山和宏，立花洸季，田中智弘，加藤百合，西村明幸，西田基宏（2023.11.01）Drp1-Filamin 複合体形成阻害による肝脂肪滴の蓄積抑制。第 96 回生化学会大会（福岡)
49. 石井志奈，加藤百合，西山和宏，友清大樹，田中智弘，西村明幸，西田基宏（2023.11.01）新型コロナウイルス感染症に対する新規治療標的の提案とその薬理学的応用。第 96 回日本生化学会（福岡）
50. Wu Di，鮎川皓一，加藤百合，西山和宏先生，西村明幸，西田基宏（2023.11.01）TRPC3-Nox2 複合体形成は病的筋萎縮を仲介する。第 96 回日本生化学会（福岡）
51. 西田基宏（2023.11.02）ミトコンドリア品質管理を標的とする心筋の頑健性維持戦略。第 96 回日本生化学会大会（福岡）
52. 有吉航平，西山和宏，立花洸季，田中智弘，加藤百合，西村明幸，西田基宏（2023.11.19）肝臓の脂肪蓄積における Drp1-filamin タンパク質間相互作用の関与。第 40 回日本薬学会九州山口支部大会　（福岡)
53. 西田基宏（2023.12.08）Zinc as a cardiotonic mediator. 第 46 回日本分子生物学会年会（神戸）
54. 西田基宏，西村明幸（2023.12.14）G タンパク質の超硫黄修飾に着目した脂質ーレドックス間相互作用とその意義。第 97 回日本薬理学会年会（神戸）
55. 西田基宏（2023.12.14）薬理学会の立場からワンヘルスを考える。第 97 回日本薬理学会年会（神戸）
56. 加藤百合，近藤　萌，諫田泰成，西田基宏（2023.12.16）ヒト iPS 細胞由来心筋細胞のミトコンドリア品質に着目した抗がん剤による心毒性のリスク評価。第 97 回日本薬理学会年会（神戸）
57. 西村明幸，湯　肖康，加藤百合，熊谷嘉人，赤池孝章，西田基宏（2023.12.16）Drp1 タンパク質のシ

ステイン修飾を介したミトコンドリア過剰分裂を伴う心筋老化。第 97 回日本薬理学会年会（神戸）

生殖・内分泌系発達機構研究部門

1. 近藤邦生,箕越靖彦（2023.1.27-28）シンポジウム,第 26 回アディポサイエンスシンポジウム,（豊中）
2. 箕越靖彦（2023.2.9）空腹感・満腹感のメカニズムと『栄養』・『おいしさ』の食欲への作用。テックデザインセミナー,（オンライン開催）
3. 箕越靖彦（2023.3.14-16）Hypothalamic regulation of fat and carbohydrate metabolism. 日本生理学会第 100 回記念大会,（京都）
4. 近藤邦生，箕越靖彦（2023.6.1-3）視床下部による脂質消費概日リズムの制御。第 96 回日本内分泌学会, (名古屋)
5. Nawarat Rattanajearaku,中島健一朗,箕越彦（2023. 7. 15-16 ） Regulation of glucoprivation-induced carbohydrate selection by NPY-CRH neural axis in the paraventricular nucleus of the hypothalamus . Desire Conference,（東京）
6. Yasuhiko Minokoshi （2023.7.21-23） SF1-expressing neurons of the ventromedial hypothalamus inhibit high-fat diet-induced inflammatory responses in subcutaneous adipose tissue. International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress 2023, 15th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. In conjunction with 10th JADEC Annual Scientific Meeting, (Kyoto)
7. Nawarat Rattanajearakul, 中島健一朗, 箕越靖彦（2023.10.23）NPY projecting to the PVH regulate food selection under glucoprivation. 第 49 回日本神経内分泌学会学術集会,（岡山）
8. Mayui Tanaka, Rattanajearakul Nawarat, Shiki Okamoto, Yasuhiko Minokoshi, Takumi Misaka, Ken-ichiro Nakajima (2023.11.25-26) Neural mechanism regulating psychological stress-induced sweet taste modification. The 20th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception (ISMNTOP 2023, YRUF2023, AISCRIB2023),（岡山）
9. 近藤邦生，箕越靖彦（2023.11.25-26）視床下部 Nos1 ニューロンによる脂質代謝の日周リズム制御。第 44 回日本肥満学会・第 41 回日本肥満症治療学会学術集会,（仙台）
10. 岡本士毅,島袋充生,箕越靖彦,益崎裕章（2023.11.25-26）肥満が腸・脳連関に与える影響と機能性食品による改善の可能性。第 44 回日本肥満学会・第 41 回日本肥満症治療学会学術集会,（仙台）
11. Yu Long, Kunio Kondoh, Yasuhiko Miokoshi（2023. 11. 25-26）Regulatory role of GABAergic neurons in the lateral hypothalamic area and zona incerta in glucose metabolism. 第 44 回日本肥満学会・第 41 回日本肥満症治療学会学術集会,（仙台）
12. 武田理,近藤邦生,杉山摩利子,有馬寛,箕越靖彦（2023.11.25-26）セマグルチドは高脂肪食摂取に関連する脳内報酬系の活動を抑制する。第 44 回日本肥満学会・第 41 回日本肥満症治療学会学術集会,（仙台）
13. 上原優子,近藤邦生,中島健一朗,箕越靖彦（2023.11.25-26）骨格筋,心筋,肝臓での蛋白質合成に及ぼす視床下部腹内側核 SF1 ニューロンの調節作用。第 44 回日本肥満学会・第 41 回日本肥満症治療学会学術集会,（仙台）
14. 箕越靖彦（2023.12.16-17）AMP キナーゼを介した摂食調節と生体恒常性維持機構。生理学研究所研究会, 食・食嗜好性を形成する感覚・内分泌・神経基盤研究会,（岡崎）

分子神経免疫研究部門

1. 長谷部理絵, 村上薫, 田中勇希, 村上正晃 (2023.3.18) 遠隔炎症ゲートウェイ反射：ATP-感覚神経のクロストークによる遠隔部位での左右対称性炎症の誘導機構. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (仙台市)

2. Rie Hasebe (2023.3.29) The gateway reflex: a novel neuroimmune mechanism regulating tissue specific inflammation. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS joint symposium (岡崎市)
3. 村上正晃 (2023.4.21) 新しい神経-免疫ネットワークの相互制御機構：ゲートウェイ反射. 第 31 回日本医学会総会 (東京都)
4. 北條慎太郎, 村上正晃 (2023.5.24) ゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構. JSICR/MMCB 2023 Joint Symposium (和歌山市)
5. Takeshi Yamasaki, Noriyuki Nagata, Toru Atsumi, Rie Hasebe, Yuki Tanaka, Izuru Ohki, Shimpei Kubota, Yuta Shinohara, Yong Bin Teoh, Nozomu Yokoyama, Noboru Sasaki, Kensuke Nakamura, Hiroshi Ohta, Takehiko Katsurada, Yoshihiro Matsuno, Shintaro Hojyo, Shigeru Hashimoto, Mitsuyoshi Takiguchi, and Masaaki Murakami (2023.5.25) Zoobiquity experiments show the importance of the local MMP9-plasminogen axis in inflammatory bowel diseases in both dogs and patients. JSICR/MMCB 2023 Joint Symposium (和歌山市)
6. 田中勇希, 大木出, 小沢聡士, 王亜澤, 五十嵐龍治, 田中宏樹, 竹丸ひかり, 湯川博, 村上正晃 (2023.6.16) 量子センサによる病気の超早期診断法の確立：健康長寿社会の実現を目指して. ムーンショット目標２×７技術交流会 (東京都)
7. 長谷部理絵 (2023.6.16) ゲートウェイ反射：神経-免疫連関による組織特異的炎症誘導機構. ムーンショット目標２×７技術交流会 (東京都)
8. 田中勇希, 木田博朗, Jing-Jing Jiang, 高橋郁子, 橋本茂, 村上正晃 (2023.6.25-27) Dupuytren 拘縮における疾患関連 SNPs と炎症誘導機構の解析. 第 8 回日本骨免疫学会 (石垣市)
9. 村上正晃 (2023.7.23) Fate-mapping T cell responses by MHC tetramers in Type-1 Diabetes. 1st international symposium of Moonshot Goal 7 Session 2 (東京都)
10. 長谷部理絵, 村上薫, 田中勇希, 村上正晃 (2023.8.2) 遠隔炎症ゲートウェイ反射： ATP を介した感覚神経-介在神経クロストークによる遠隔部位での左右対称性関節炎誘導機構. 第 46 回日本神経科学会大会 (仙台市)
11. 北條慎太郎, 村上正晃 (2023.8.4) 新たな神経系と免疫系の連動機構，ゲートウェイ反射. 第 46 回日本神経科学会大会 (仙台市)
12. 村上正晃 (2023.8.22) ゲートウェイ反射による自己免疫疾患の制御. 第 24 回免疫サマースクール 2023 (福岡市)
13. 長谷部理絵, 村上正晃 (2023.8.26) ストレスによる組織特異的炎症の誘導機構. 第 38 回日本乾癬学会学術大会 (東京都)
14. 田中勇希, 長谷部理絵, 村上薫, 村上正晃 (2023.9.13) 神経-免疫のクロストークによる遠隔炎症誘導機構の解明. 量子生命科学先端フォーラム 2023 夏の研究会 (札幌市)
15. 北條慎太郎, 村上正晃 (2023.9.14) ゲートウェイ反射による組織特異的炎症疾患の制御. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 (東京都)
16. 長谷部理絵 (2023.9.30) GM-CSF は末梢由来骨髄系細胞の生存を促進し，痛みにより誘導される神経炎症の再発に関与する. 第 13 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 (岡崎市)
17. Shintaro Hojyo, Masaaki Murakami (2023.10.1) A novel neuroimmune interaction, the Gateway Reflex. The 11th Wakayama Symposium (和歌山市)
18. 田中勇希, 大木出, 村上正晃 (2023.10.11) 量子センサによる微小炎症関連因子超早期診断法の確立を目指して. 第 9 回北大部局横断シンポジウム (札幌市)
19. 村上正晃 (2023.10.26) 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. IL-6 と自己免疫疾患研究会 (主催 中外製薬) (Web 開催)
20. 北條慎太郎, 村上正晃 (2023.11.6) ムーンショット微小炎症プロジェクトと連携した脳内炎症を標的とした量子診断プラットフォーム形成の試み. 第 45 回日本生物学的精神医学会年会 (名護市)
21. 村上正晃 (2023.11.30) 神経系とサイトカインによるリウマチ性疾患の誘導機構. 第 11 回 免疫疾患談話会 (札幌市)

超微形態研究部門

1. 長内康幸，Battulga Batpurev，高瀬堅吉，山崎礼二，幸　喜富，矢田部恵，水上浩明，小林憲太，清水健史，池中一裕，吉村由美子，大野伸彦. (2023.3.18) 視覚遮断による髄鞘構造の変化と行動異常の解析. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 宮城.
2. Yasuyuki Osanai, Nobuhiko Ohno (2023.7.6) Structural and functional regulation of myelinated axons in response to environmental stimuli. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会・第 66 回日本神経化学会大会合同大会, 兵庫.
3. Batpurev Battulga, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki, Tom Kouki, Megumi Yatabe, Sasikarn Looprasertkul, Yoshiaki Shinohara and Nobuhiko Ohno. (2023.8.1) Investigation of oligodendrocyte-neuron interaction in the mice cerebellum. 第 46 回日本神経科学大会, 宮城
4. Yuka Nakamura, Miyuki Kurabe, Mami Matsumoto, Tokiharu Sato, Satoshi Miyashita, Kana Hoshina, Yoshinori Kamiya, Kazuki Tainaka, Hitoshi Matsuzawa, Nobuhiko Ohno, Masaki Ueno. (2023.8.1) Structural and functional connectivity of cerebrospinal fluid-contacting neurons to regulate locomotion in the mouse spinal cord. 第 46 回日本神経科学大会, 宮城
5. Nobuhiko Ohno, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki. (2023.8.2) Axonal selectivity in myelination by individual oligodendrocyte. 15th biennial ISN satellite meeting on myelin biology, Portugal
6. Batpurev Battulga, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki, Tom Kouki, Megumi Yatabe, Sasikarn Looprasertkul, Yoshiaki Shinohara and Nobuhiko Ohno. (2023.9.3) Investigation of oligodendrocyte-neuron interaction in the mouse cerebellum. 日本解剖学会 第 111 回 関東支部学術集会, 新潟
7. Batpurev Battulga, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki, Tom Kouki, Megumi Yatabe, Sasikarn Looprasertkul, Yoshiaki Shinohara and Nobuhiko Ohno. (2023.10.20) Investigation of oligodendrocyte-neuron interaction in the mouse cerebellum. 第 64 回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 東京
8. Sasikarn Looprasertkul, Reiji Yamazaki, Yasuyuki Osanai, Megumi Yatabe, Tom Kouki, Kimiyo Yagai, Batpurev Battulga, Nobuhiko Ohno. (2023.11.11) The morphological analysis of individual oligodendrocytes in aged mice by serial block face-scanning electron microscopy. 日本顕微鏡学会第 66 回シンポジウム, 群馬
9. Batpurev Battulga, Yasuyuki Osanai, Reiji Yamazaki, Tom Kouki, Megumi Yatabe, Sasikarn Looprasertkul, Yoshiaki Shinohara and Nobuhiko Ohno. (2023.11.11) Investigation of oligodendrocyte-neuron interaction in the mouse cerebellum. 日本顕微鏡学会第 66 回シンポジウム, 群馬
10. Nobuhiko Ohno. (2023.12.13) Life Science Research for One Health: A Perspective from a Member of the Japanese Association of Anatomists. 第 97 回日本薬理学会年会・第 44 回日本臨床薬理学会学術総会, 兵庫

生体恒常性発達研究部門

1. Masakazu Agetsuma (2023.02.22) Functional rewiring of prefrontal cortical networks by associative learning. 適応回路国際シンポジウム 2023 (和光市)
2. 鍋倉淳一 (2023.3.5) 脳機能とグリア. 鹿児島臨床医学・薬学シンポジウム (鹿児島市)
3. Taiga Takahashi, Hong Zhang, Masakazu Agetsuma, Junichi Nabekura. Kohei Otomo, Yosuke Okamura, Tomomi Nemoto (2023.3.14) In vivo large-scale imaging of the mouse brain through novel cranial window utilizing PEO-CYTOP nanosheet. 日本生理学会第 100 回記念大会 (京都市)
4. 畠山梓摘, 揚妻正和, 山田大輔, 國石洋, 竹内絵理, 小林知子, 藤川　諒, 斎藤顕宜, 関口正幸 (2023.3.14) 迷走神経刺激に応答するマウス孤束核神経細胞活動の二光子ライブイメージング. 日本生理学会第 100 回記念大会 (京都市)

5. Dennis Cheung (2023.3.14) Decreased KCC2 expression after sciatic nerve injury promotes recovery of motor function. 日本生理学会第 100 回記念大会 (京都市)
6. Masakazu Agetsuma (2023.3.15) Introduction: Data driven approach to visualize dynamic information processing in the brain - toward the next 100 years of neurophysiology linking brain and mind. 日本生理学会第 100 回記念大会 (京都市)
7. 鍋倉淳一 (2023.3.18) グリア細胞による神経回路再編：監視と病態. レドックス R&D 戦略委員会　春のシンポジウム (福岡市)
8. 鍋倉淳一 (2023.7.9) Microglia process dynamics: synapse formation, neuronal activity and local synchronization. XVI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease live performance (Berlin, Germany)
9. 鍋倉淳一 (2023.8.2) Advanced and inevitable approaches to understand neuronal activity. 日本語タイトル：神経細胞活動計測の温故知新. 第 46 回日本神経科学大会 (仙台市)
10. Madoka Narushima & Junichi Nabekura (2023.8.3) Projection pattern-specific difference in noradrenergic modulation of excitatory synaptic transmission in the superior collicular neurons in mice. 第 46 回日本神経科学大会 (仙台市)
11. 鍋倉淳一 (2023.8.10) Remodeling of Neuronal Circuits in Development and Recovery & in vivo Imaging. The IBRO-APRC Ulaanbaatar Associate School on Behavioral and Translational Neuroscience (Ulaanbaatar, Mongolia)
12. 鍋倉淳一 (2023.8.11) Long term-remodeling of neuronal circuits in vivo: neuron-glia interaction. The 10th Annual Meeting of the Mongolian Neuroscience Society “Multidisciplinary Brain Science 2023” (Ulaanbaatar, Mongolia)
13. 鍋倉淳一 (2023.9.18) Remodeling of Neuronal Circuits: Neuron-Glia Interaction. 学術変革領域研究（A）「硫黄生物学」第 3 回領域会議 (南阿蘇村)
14. Dennis Cheung (2023.9.30) KCC2 downregulation after sciatic nerve injury aids motor function recovery. 名大医生理研 合同シンポ 2023 (岡崎)
15. Hiroshi Horiuchi (2023.10.11) Spatiotemporal divergence of microglial Ca^{2+} activity in awake state. The 50th Naito Conference, Glia World -Glial Cells Governing Brain Functions (札幌市)
16. 鍋倉淳一 (2023.10.12) Remodeling of Neuronal circuits by microglia and astrocyte. The 50th Naito Conference, Glia World‐Glial Cells Governing Brain Functions (札幌市)
17. 鍋倉淳一 (2023.11.2) Active surveillance and remodeling of neuronal circuits by microglia and astrocyte. The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (Daegu, Korea)
18. Dennis Cheung (2023.11.3) KCC2 downregulation after sciatic nerve injury enhances motor function recovery. FAOPS2023（The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress) Special Lecture (Daegu, Korea)
19. 堀内　浩 (2023.12.15) CMOS イメージセンサによって捉える生体脳のイオンダイナミクス. 第 97 回日本薬理学会年会 (神戸市)

視覚情報処理研究部門

1. 山本真理子 (2023.9.30) マウス一次視覚野における fast spiking 抑制性細胞－錐体細胞間結合の発達. 第 13 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 （岡崎）
2. 米田泰輔, 林　健二, 吉村由美子 (2023.8.2) マウス一次視覚野 6b 層に残存する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. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
3. 米田泰輔, 林　健二, 吉村由美子 (2023.3.16) マウス一次視覚野 6b 層に残存する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. 日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
4. 吉村由美子 (2023.2.19) 皮質視覚野におけるシナプス可塑性. 第 8 回視覚生理学基礎セミナー (WEB 開催)

バイオフォトニクス研究部門

1. 上原日和, 安原亮, 合谷賢治, 大友康平, 渡我部ゆき, 石井宏和, シーチュエン, 堤元佐, 根本知己, (2023.1.18) 中赤外 Er:YAP レーザーの開発とその樹脂・生体加工応用. 一般社団法人レーザー学会学術講演会第 43 回年次大会 (名古屋)
2. 廣蒼太, 根本知己, 榎木亮介, (2023.2.2) Optical Imaging of Organelle Ca^{2+} Rhythms in the Central Circadian Clock Neurons. 生理研-脳研-ヒト進化研究センター合同シンポジウム (岡崎・ハイブリッド開催)
3. 榎木亮介, 金尚宏, 山口良文, 根本知己, (2023.3.15) Circadian Rhythms under Cold Temperature in the Master Clock Neurons. 日本生理学会 第 100 回記念大会 (京都)
4. 廣蒼太, 根本知己, 榎木亮介, (2023.3.15) 概日時計中枢におけるオルガネラ Ca^{2+} リズムの長期イメージング解析 (Long-term imaging of organelle Ca^{2+} rhythms in the master circadian clock neurons). 日本生理学会 第 100 回記念大会 (京都)
5. Sota Hiro, Nemoto Tomomi, Ryosuke Enoki (2023.3.30) Long-term organellar Ca^{2+} imaging of master circadian clock neurons. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS joint symposium (岡崎)
6. 榎木亮介, (2023.5.31) オルガネラ概日リズムと脳内産熱の光イメージング解析. ExCELLS 先端共創プラットフォーム「オルガネラの時空間アトラス編纂」キックオフミーティング (岡崎)
7. 石井宏和, 根本知己, (2023.5.31) 超解像二光子イメージング法による オルガネラ可視化. ExCELLS 先端共創プラットフォーム「オルガネラの時空間アトラス編纂」キックオフミーティング (岡崎)
8. Sota Hiro, Tomomi Nemoto, Enoki Ryosuke (2023.6.18) Long-term imaging of organellar rhythms in the suprachiasmatic nucleus neurons. Gordon Research Conference (Bates college, Maine, USA)
9. Ryosuke Enoki, Naohiro Kon, Yoshifumi Yamaguchi, Tomomi Nemoto, (2023.6.23) Cold-induced Suspension and Resetting of Ca^{2+} and Transcriptional Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Neurons. Gordon Research Conference (Bates College, Maine, USA)
10. Ryosuke Enoki, (2023.6.27) Circadian Rhythms under Cold Temperature in the Master Clock Neurons. Washington University St. Louis, Clocks and Sleep Club Seminar (Washington University St. Louis, USA)
11. 根本知己, (2023.7.24) 先端光技術を用いたバイオイメージングの展開. 第 34 回生理科学実験技術トレーニングコース (岡崎)
12. 榎木亮介, 金尚宏, 山口良文, 根本知己, (2023.8.3) 視交叉上核の神経細胞における細胞内カルシウムおよび時計遺伝子転写のリズムは低温により停止しリセットする. 日本神経科学学会大会 (仙台)
13. Tomomi Nemoto, (2023.8.5) Fundamentals of optical microscopy using multi-photon process induced by near-infrared ultra-short pulse laser light. 国際先導研究リトリート (御殿場)
14. Ryosuke Enoki, (2023.8.6) Circadian Rhythms under Extreme Cold Temperature in the Master Clock Neurons. 国際先導研究リトリート (御殿場)
15. Motosuke Tsutsumi, Taiga Takahashi, Kentaro Kobayashi, Tomomi Nemoto, (2023.8.6) Fluorescence Radial Fluctuation Enables Two-photon Super-Resolution Microscopy. 国際先導研究リトリート (御殿場)
16. Hirokazu Ishii, Kohei Otomo, Tomomi Nemoto, (2023. 8. 8) All-pulsed two-photon STED microscopy for brain tissue imaging. 国際先導研究リトリート (御殿場)
17. 根本知己, (2023.8.25) 二光子励起過程を用いたレーザー走査型顕微鏡の基礎とバイオイメージングへの応用. 光響レーザーセミナー (オンライン)
18. 堤元佐, 髙橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己, (2023.8.29) 時空間蛍光相関解析による生体深部超解像観察法の確立. AMED 精神・神経疾患領域/早期ライフ連携推進 Workshop (東京・品川)
19. 堤元佐, 髙橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己, (2023.9.14) 時空間蛍光相関解析による ２光子深部超解像イメージング. 生理学研究所研究会「細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線」 (岡崎)
20. 石井宏和, 大友康平, 根本知己, (2023.9.30) 全パルス式二光子 STED 顕微鏡による脳組織「ナノ」イメージング. 第 13 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 (岡崎)

21. 堤元佐, 髙橋泰伽, 小林健太郎, 根本知己, (2023.9.30) 時空間蛍光相関解析による２光子深部超解像イメージング. 名大医・生理研合同シンポジウム 2023 (岡崎)
22. 石井宏和, 大友康平, 根本知己, (2023.10.20) 全パルス式二光子 STED 顕微鏡による 生体深部「ナノ」イメージングへの展開. 第 70 回 中部日本生理学会 (浜松)
23. 石井宏和, 大友康平, 根本知己, (2023.11.4) 全パルス式二光子 STED 顕微鏡の開発と 脳組織「ナノ」イメージングへの展開. 第 32 回日本バイオイメージング学会学術集会 (札幌)
24. Tomomi Nemoto, Hirokazu Ishii, Kohei Otomo, (2023.11.21) Two-Photon Microscopy Advanced by Controlling Laser Light Beam via Liquid Crystal Devices. the 16th International Symposium of Nanomedicine (ISNM2023) (Osaka)
25. Motosuke Tsutsumi, Taiga Takahashi, Kentaro Kobayashi, Tomomi Nemoto, (2023.11.24) Fluorescence Radial Fluctuation Enables Two-photon Super-Resolution Microscopy. The 7th Australia-Belgium-Japan joint symposium on excitonics and cellular communication (Leuven, Belgium)
26. 根本知己, (2023.12.1) レーザー光ビームの波面制御による多光子顕微鏡の高度化. 極端紫外光研究施設 40 周年記念行事および UVSOR シンポジウム 2023 (岡崎)
27. Tomomi Nemoto, Hirokazu Ishii, Kohei Otomo, (2023. 12. 7) Liquid Crystal Devices for Controlling Laser Light and Advanced Multi-Photon Microscopy Imaging. the 30th International Display Workshops (IDW ’23) (Niigata)
28. 根本知己, (2023.12.15) 新規多光子顕微鏡による細胞生理のイメージング. 生理学研究会「多次元脳形態研究会」 (岡崎)

多細胞回路動態研究部門

1. 和氣弘明（2023・04・06）多細胞回路動態の計測と操作を目指して。第 127 回日本眼科学会
2. 辻貴宏（2023・04・17）Interdisciplinary method to elucidate the interaction between brain microenvironment and cancer cells_x000B_. AACR Annual meeting 2023 in Orlando
3. 加藤大輔（2023・04・21）Holographic microscope illuminates brain activity. BISC2023
4. 和氣弘明（2023・04・26）Microglia in multi-sensory modality. Cold Spring Harbor Asia(Novel Insight into Glia Function & Dysfunction,AWAJI,JAPAN)
5. 竹田育子（2023・04・27）Astrocyte-mediated neuronal circuit remodeling in higher visual cortex induced by sensory deprivation. CSH Asia, Novel Insights into Glia Function & Dysfunction
6. 辻貴宏（2023・04・27）Heterogeneous microglial response to cancer cells visualized by in vivo imaging model. CSH Asia, Novel Insights into Glia Function & Dysfunction
7. 和氣弘明（2023・04・27）Microglia in Physiological brain – Focusing on microglia-synapse interaction. Cold Spring Harbor Asia(Novel Insight into Glia Function & Dysfunction,AWAJI,JAPAN)
8. 鏡内麻以（2023・04・29）成熟期視覚喪失による高次視覚野神経回路編成へのミクログリアの寄与。全国学生リトリート/医学会総会
9. 井上澪（2023・04・29）Neuronal circuit for multisensory integration in higher visual cortex. 全国学生リトリート/医学会総会
10. 國島志穂（2023・04・29）Contribution of myelin impairment to cognitive decline with aging. 全国学生リトリート/医学会総会
11. 辻貴宏（2023・05・09）オプト・オミクスが明らかにする脳内微小環境応答。ACT-X 「生命と化学」第 1 回・研究者交流会
12. 和氣弘明（2023・07・06）理事会企画シンポジウム「シナプス研究によって人の精神神経病理は説明できるのか」。第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会／第 66 回日本神経化学会大会 合同大会
13. 竹田育子（2023・07・07）The role of glial cells in cross-modal plasticity. 第 64 回日本神経病理学会総会，第 66 回日本神経化学会大会合同大会

14. 和氣弘明（2023・07・07）企画シンポジウム「新たな技術や視点が切り拓くグリア研究の未来～The future of glial researchi opensed by new technologied and perspectives．第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会／第 66 回日本神経化学会大会 合同大会
15. 和氣弘明（2023・07・13）脳免疫細胞の分子情報とイメージング。第 44 回日本炎症・再生医学会
16. 和氣弘明（2023・07・13）ミクログリアの生理機能とその病態変化。第 44 回日本炎症・再生医学会
17. 和氣弘明（2023・07・14）さきがけ終了領域研究会　第 2 セッション。第 3 回動的恒常性研究会
18. 竹田育子（2023・07・17）アストロサイトが関与する高次視覚野感覚統合機序。第 6 回グリアデコーディング領域会議
19. 進藤麻理子（2023・07・17）TLR7 誘導性 Poly I:C 刺激 SLE モデルの脳内炎症におけるミクログリアの機能評価。第 6 回グリアデコーディング領域会議
20. 鏡内麻以（2023・08・01）The function of microglia on multi-sensory integration in the V2L．第 46 回日本神経科学学会
21. 井上澪（2023・08・01）Neuronal circuit for multisensory integration in higher visual cortex．第 46 回日本神経科学学会
22. 堀越水涼（2023・08・01）Microglial immune response for brain metastasis associating with annexin A13．第 46 回日本神経科学学会
23. 國島志穂（2023・08・01）Contribution of myelin impairment to cognitive decline with aging．第 46 回日本神経科学学会
24. 谷隅勇太（2023・08・02）Fusion experimental system of mouse sensory learning and multi-photon holographic microscopy．第 46 回日本神経科学学会
25. 和氣弘明（2023・08・02）Gliadecoding and brain functions．第 46 回日本神経科学学会
26. 和氣弘明（2023・08・03）神経変性疾患・神経炎症。第 46 回日本神経科学学会
27. 和氣弘明（2023・08・03）ミクログリア 1。第 46 回日本神経科学学会
28. 竹田育子（2023・08・08）The role of astrocytes in V2L neuronal remodeling following vision loss．ISN-ESN meeting
29. 辻貴宏（2023・08・09）Heterogeneous microglial response to cancer cells visualized by in vivo imaging model．ISN-ESN meeting
30. 辻貴宏（2023・08・17）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」 研究会
31. 加藤大輔（2023・08・25）脂質から紐解く脳機能の基盤となる神経細胞活動の制御因子 － 2 光子顕微鏡と質量分析顕微鏡の情報統合。第 23 回生体イメージング医学研究会・学術集会
32. 和氣弘明（2023・08・26）予測情報処理の脳内基盤の解明に向けて。第 73 回脳の医学・生物学研究会
33. 加藤大輔（2023・09・07）オリゴデンドロサイトの新視点。第 53 回日本神経精神薬理学会 シンポジウム 10
34. 深津紀暁（2023・09・15）Real-time closed-loop holographic optogenetics system with mouse facial parameter．東北大学・名古屋大学・大阪大学　生命系卓越大学院共創シンポジウム
35. 加藤大輔（2023・09・19）Holographic microscopy for biological applications．第３回次世代光散乱イメージング科学研究センターシンポジウム
36. 竹田育子（2023・09・19）The role of astrocytes following vision loss．第３回次世代光散乱イメージング科学研究センターシンポジウム
37. 辻貴宏（2023・09・19）In Vivo Visualization of Microglia Responses to Metastatic Brain Tumors for Therapeutic Development．第３回次世代光散乱イメージング科学研究センターシンポジウム
38. 谷隅勇太（2023・09・19）2 光子ホログラム顕微鏡系によるマウス脳ハッキングに向けた，ヒゲ感覚□神経動態データ。第３回次世代光散乱イメージング科学研究センターシンポジウム
39. 髙橋菜々（2023・09・19）Underlying pathology of maternal inflammation induced mouse model of schizophrenia．第３回次世代光散乱イメージング科学研究センターシンポジウム
40. 堀越水涼（2023・09・23）アネキシン A13 が関与する転移性脳腫瘍へのミクログリア免疫応答。第 82 回日本癌学会学術総会
41. 深津紀暁（2023・09・26）Multi-modal Data Acquisition-Analysis System _x000B_with Mouse Facial

Parameters．記憶研究会 2023

42. 井上澪（2023・09・30）多感覚統合をつかさどる高次視覚野の神経回路基盤。名大医・生理研合同シンポジウム
43. 和氣弘明（2023・10・04）Oligodendrocytes regulate neuronal synchrony．Young Glia Meeting
44. 竹田育子（2023・10・04）The role of astrocytes in V2L neuronal remodeling following vision loss．Young Glia Meeting
45. 髙橋菜々（2023・10・04）Underlying pathology of maternal inflammation induced mouse model of schizophrenia．Young Glia Meeting
46. 和氣弘明（2023・10・11）Microglia in multi-sensory modality．50th Naito Conference
47. 竹田育子（2023・10・11）The role of astrocytes following vision loss．50th Naito Conference
48. 橋本明香里（2023・10・12）Microglia enable cross-modal plasticity by removing inhibitory synapses．50th Naito Conference
49. 井上　澪（2023・10・14）The role of astrocytes for cross-modal neuronal circuit in sensory integration region with sensory deprivation．7th Glia Decode meeting
50. 髙橋菜々（2023・10・14）Underlying pathology of maternal inflammation induced mouse model of schizophrenia．7th Glia Decode meeting
51. 加藤大輔（2023・10・20）髄鞘の脂質合成は神経細胞活動を制御し，運動学習に必要不可欠である。第 70 回中部日本生理学会
52. 和氣弘明（2023・11・02）Physiological Functions of Glial Cell for Brain Functions．FAOPS 2023
53. 竹田育子（2023・11・02）Reactivation of astrocytes reverses pain-like behaviour．FAOPS 2023
54. 和氣弘明（2023・11・04）Holographic microscope for multi-cellular measurement and manipulation．FAOPS 2023
55. 和氣弘明（2023・11・09）ホログラフィック顕微鏡を用いたマルチセンス統合理解。JST-CREST 生体マルチセンシングシステムの研究と活用技術の創出チームミーティング
56. 橋本明香里（2023・11・11）Cross-modal plasticity after early visual deprivation depends on microglial elimination of inhibitory synapses．Neuroscience2023
57. 竹田育子（2023・11・11）The role of astrocytes in V2L neuronal remodeling following vision loss. Neuroscience 2023
58. 井上　澪（2023・11・11）Neuronal circuit for multisensory integration in higher visual cortex．Neuroscience2023
59. 國島志穂（2023・11・11）Contribution of oligodendrocytes impairment to cognitive decline with aging．Neuroscience2023
60. 青山友紀（2023・11・11）Myelin lipid synthesis modulates neural activity and is essential for motor learning．Neuroscience2023
61. 深津紀暁（2023・12・01）Multi-modal Data Acquisition-Analysis System _x000B_with Mouse Facial Parameters．大学院教育改革フォーラム 2023
62. 和氣弘明（2023・12・03）オリゴデンドロサイトの神経回路同期性への寄与。第 46 回日本神経組織培養研究会
63. 辻　貴宏（2023・12・05）生体内リアルタイムイメージングが可視化する脳内腫瘍微小環境の自然免疫応答。バイオ・メディカル・フォーラム 2024
64. 國島志穂（2023・12・09）Abnormal oligodendrocyte activity induced impaired myelination in Alzheimer’s disease model mice．第 27 回　グリア研究会
65. 井上　澪（2023・12・22）The role of astrocytes for cross-modal neuronal circuit in sensory integration region with sensory deprivation．KU 6th Student Research Conference
66. hou lingnan（2023・12・26）Alteration in the Blood-Brain Barrier and microglia in a mouse model of Alzheimer’s disease. 第 2 回量子制御生命研究会
67. 竹田育子（2023・12・26）The role of astrocyte in V2L neuronal remodeling following vision loss．第 2 回量子制御生命研究会
68. 齋藤祐太朗（2023・12・26）量子ドットと MRI によるミクログリアの新規イメージング手法の開発。第 2 回量子制御生命研究会
69. 進藤麻理子（2023・12・26）不安様症状を伴う全身性エリテマトーデスモデルにおけるミクログリア応答の生体内可視化。第 2 回量子制御生命研究会
70. 辻　貴宏（2023・12・26）生体内リアルタイムイメージングが可視化する_x000B_脳内腫瘍微小環境

の自然免疫応答。第 2 回量子制御生命研究会

71. 髙橋菜々（2023・12・26）母体炎症で惹起される統合失調症モデルマウスの多面的解析。第 2 回量子制御生命研究会
72. 國島志穂（2023・12・26）Increased oligodendrocyte activity leads to myelinimpairment in Alzheimer's disease model mice. 第 2 回量子制御生命研究会
73. 和氣弘明（2023・12・28）ホログラフィック顕微鏡による多細胞活動の計測と操作。数学と脳科学の連携に向けたワークショップ
74. 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
75. 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
76. 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
77. 深津紀暁（2024・02・16）Animal Behavior State Prediction _x000B_with Multi-modal Data. 第 5 回 CIBoG リトリート
78. 和氣弘明（2024・02・16）Multi-cellular dynamics and their manipulation. 第 5 回 CIBoG リトリート
79. 深津紀暁（2024・02・21）Animal Behavior State Prediction _x000B_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」
80. 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
81. 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
82. 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
83. 和氣弘明（2024・03・13）;和氣先生ご入力待ち。若手研究者向け講演会
84. 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
85. 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
86. 井上　澪（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
87. 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
88. 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

認知行動発達機構研究部門

1. 郷康広，辰本将司，臼井千夏，野口京子，石川裕恵（2023 年 2 月 7 日）マーモセットにおける遺伝的多様性解析および精神・神経疾患関連遺伝子解析。第 12 回日本マーモセット研究会（東京都）
2. Yasuhiro Go　Y（2023 年 2 月 21 日）Single-cell brain transcriptome analysis in autism model primates. ACC International Symposium 2023（東京都）
3. Tomatsu S（2023 年 3 月 4 日）Action in unison as real-time social interaction in macaque monkeys. McGill-NIPS Joint Symposium（Okazaki, Japan）
4. Noritake A（2023 年 3 月 10 日）Impaired social reward valuation by chemogenetic inhibition of the primate prefronto-hypothalamic pathway. CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium (Tubingen, Germany)
5. 二宮太平（2023 年 3 月 14 日）マカクザル社会的行動モニタリングの神経基盤。日本生理学会第 100 回記念大会（京都市）
6. 則武厚（2023 年 3 月 15 日）社会的報酬処理における皮質－皮質下間の部分空間相互作用。日本生理学会第 100 回記念大会（京都市）
7. Go Y（2023 年 3 月 18 日）　Single-nucleus brain transcriptome analysis in autism model primates and humans and apes. 学術変革 B「ハブ決定剛軟因子」シンポジウム（京都市）

8. 二宮太平（2023 年 7 月 2 日）「社会的な脳」を探る。第 12 回自然科学研究機構若手研究者賞記念講演（WEB 開催）
9. 中谷仁，豊田　太，澤野俊憲，郷　康広，堀家慎一，小山なつ，遠山育夫，等　誠司，内匠　透，田中秀和（2023 年 7 月 7 日）神経発達症のモデル動物の作成と病態解析. 第 64 回日本神経病理学会総会・第 66 回日本神経化学会大会（兵庫県）
10. 郷康広，野口京子，臼井千夏，辰本将司（2023 年 7 月 9 日）ヒトと類人猿の脳における 1 細胞完全長遺伝子発現解析. 第 39 回日本霊長類学会大会（兵庫県）
11. Wanyi LU, Takaaki Kaneko, Jumpei Matsumoto, Xincheng Zhao, Louie Ueno, Takao Oishi, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada （2023 年 8 月 1 日）Behavioral adjustment to others' internal states in the common marmosets under a food competition task. 第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
12. Xincheng ZHAO, Takaaki Kaneko, Jumpei Matsumoto, Wanyi Lu, Louie Ueno, Takao Oishi, Kensuke Ikenaka, Kousuke Baba, Hisao Nishijo, Hideki Mochizuki, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada （2023 年 8 月 1 日）A versatile tool for automated quantification of natural/social behaviors in the common marmosets. 第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
13. 野々村 聡，兼子峰明，網田 英敏，井上 謙一，高田昌彦（2023 年 8 月 2 日） 報酬の漸減に基づいた行動選択に関わる内側前頭前皮質からの情報伝達。第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
14. Yagishita H，Okamoto K，Go Y，Ikegaya Y, Sasaki T（2023 年 8 月 3 日） Gene expression profiles in hippocampal neurons related to sharp wave ripple-induced spike patterns. 第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
15. 郷康広（2023 年 8 月 3 日）シングルセルオミクス研究の神経科学への応用。第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
16. Hara Y，Sato K，Go Y，Yamamoto D（2023 年 8 月 4 日） Dietary fatty acids modulate the physiological function of brain insulin-producing cells for acclimatization to environmental stress. 第 46 回日本神経科学大会（宮城県）
17. 郷康広（2023 年 8 月 17 日）トランスクリプトーム解析入門。組織細胞化学講習会（WEB 開催）
18. 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（2023 年 9 月 6 日）ニホンザルにおける肥大型心筋症の家系性調査および予備的な遺伝子解析。第 166 回日本獣医学会学術集会（東京都）
19. 郷康広（2023 年 10 月 6 日）リスザルの集団ゲノム解析からみた：実験動物としての有用性。東京大学医科学研究所奄美病害動物研究施設第 3 棟改築記念シンポジウム（沖縄県）
20. 戸松彩花（2023 年 10 月 22 日）運動同調と社会形成。大学共同利用機関シンポジウム 2023　現代の社会問題に挑む日本の科学（東京都）
21. Ninomiya T, Isoda M（2023 年 11 月 12 日）Distinct roles of two frontal areas in action prediction. SfN2023（Washington, D.C., USA）
22. Tomatsu S, Isoda M（2023 年 11 月 12 日）Action in unison as real-time social interactions in macaques. SfN2023（Washington, D.C., USA）
23. Toji　N，Sawai A，Wang H，Go Y，Wada K（2023 年 11 月 12 日）A predisposed motor bias shapes individuality in vocal learning. SfN2023（Washington, D.C., USA）
24. Morohashi Y，Toji N，Go Y，Wada K，Yazaki-Sugiyama Y（2023 年 11 月 12 日）Molecular profiles of from auditory tutor song memory neurons transiently projecting to song premotor area in zebra finches. SfN2023（Washington, D.C., USA）
25. Yagishita H，Okamoto K，Go Y，Ikegaya Y, Sasaki T（2023 年 11 月 12 日）A method to analyze gene expression profiles of a hippocampal neuron recorded from head-fixed mice. SfN2023（Washington, D.C., USA）
26. 郷　康広（2023 年 11 月 16 日）「ヒトとは何か？」を明らかにするための 1 細胞遺伝子発現解析。NGS EXPO2023（大阪府）
27. 郷　康広（2023 年 11 月 21 日）ヒトを知るための霊長類オミクス研究。北海道大学脳科学研究教育センター創立 20 周年記念シンポジウム（北海道）

神経ダイナミクス研究部門

1. Yujin Goto，Keiichi Kitajo（2023・1・5） The relationship between perceptual learning and the consistency of neural networks．Mechanism of Brain and Mind Winter Workshop（留寿都郡）
2. Yujin Goto，Keiichi Kitajo（2023・2・2）Selective consistency in neural network responses to identical noisy inputs induced by neural plasticity．第 12 回　生理研・脳研・ヒト進化研究センター合同シンポジウム（岡崎）
3. Yumi Shikauchi，Kazumasa Uehara，Yuka O. Okazaki，Keiichi Kitajo（2023・2・21）A PAS-EEG concurrent recording dataset electroencephalographic responses before, during, and after upper limb paired associative stimulation. 5th International Brain Stimulation Conference（Lisbon）
4. Yuka Okazaki，Mebuki Izumiya，Makoto Hagihara，Keiichi Kitajo（2023・2・22）An HD-tDCS-EEG study to reveal current polarity-dependent effects on attentional fluctuations. 5th International Brain Stimulation Conference（Lisbon）
5. Kazumasa Uehara（2023・3・10）Age differences in cortical network flexibility and motor learning ability．CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2023（Tuebingen）
6. 北城圭一(招待講演)（2023・3・16）Decoding mental states from metastable synchrony dynamics of the brain and the body in humans/脳と身体の準安定的な同期ダイナミクスに着目したヒトのこころの内部状態の解読。日本生理学会第 100 回記念大会（京都）
7. Makoto Hagihara，Kazumasa Uehara，Yuka Okazaki，Keiichi Kitajo（2023・3・29）Gamma-band phase synchronization mediating visual information integration between the cerebral hemispheres. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS joint symposium（岡崎）
8. 北城圭一（招待講演）（2023・4・1）脳波非線形ダイナミクスのデータ解析による脳・神経疾患の理解。第 55 回関東機能的脳外科カンファレンス（東京）
9. 北城圭一（招待講演）（2023・5・22）ヒトの脳波の過渡的な同期ネットワークダイナミクスと精神神経疾患との関連。昭和大学発達障害医療研究所セミナー（東京）
10. 北城圭一（招待講演）（2023・5・28）脳波の記録・解析技術の高度化によるこころの状態の読み取り MS９リトリート（葉山）
11. 北城圭一（招待講演）（2023・6・22）脳波と非侵襲刺激を用いた過渡的な脳波同期ネットワークの機能的意義の解明。豊橋技術科学大学 博士課程教育リーディングプログラム 2023 年度リーディング特別講演会（豊橋）
12. 泉谷芽生，北城圭一（2023・6・29）脳波位相同期ネットワークにおける準安定性の評価指標の検討。生理研研究会 第 5 回 力学系の視点からの脳・神経回路の理解（岡崎）
13. 泉谷芽生，北城圭一（2023・9・4）Evaluating EEG metastable dynamics by using the metastability index and synchrony coalition entropy．第 33 回 日本神経回路学会全国大会（東京）
14. 泉谷芽生，北城圭一（2023・9・9）Imaging of EEG metastability using synchrony coalition entropy．第 7 回ヒト脳イメージング研究会（町田）
15. 泉谷芽生，北城圭一（2023・9・30）Exploring the characteristics of neurotypical adults in terms of metastability of resting-EEG and autistic spectrum．第 13 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（岡崎）
16. Yujin Goto，Keiichi Kitajo（2023・11・14）Neural selective consistency as a mechanism of implicit perceptual learning．Society for Neuroscience 2023（Washington D.C）
17. Makoto Hagihara，Kazumasa Uehara，Yuka Okazaki，Keiichi Kitajo（2023・11・22）The behavioral results in research on the integration of visual information between cerebral hemispheres．Life Science Retreat 2023（南都留郡）
18. 北城圭一（招待講演）（2023・11・27）柔軟な脳情報処理のため同期メタスタビリティとコンシステンシー　第 36 回 北海道大学 CHAIN Seminar/HMMC seminar（札幌）
19. 泉谷芽生，北城圭一（2023・12・28）Large-scale metastable neural dynamics shape psychological traits. 数学と脳科学の連携に向けたワークショップ（東京）

感覚認知情報研究部門

1. Takemura H (2023.2.3) Structural neuroimaging of the early visual system in humans. 第 12 回 生理研−脳研−ヒト進化研究センター合同シンポジウム（岡崎）
2. Takemura H (2023.3.11) Retinotopic maps and their relationship to white matter tracts in the human brain. CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium 2023 (Tübingen, Germany)
3. Benson NC, Song B, Miyata T, Takemura H, Winawer J (2023.5.18) Automated Delineaon of Visual Area Boundaries and Eccentricies by a CNN Using Funconal, Anatomical, and Diffusion-Weighted MRI Data. MODVIS 2023: Computational and Mathematical Models in Vision (St. Pete Beach, USA)
4. 飯田将展, 増田洋一郎, 寺尾将彦, 天野薫, 竹村浩昌, 仲泊聡, 小川俊平, 堀口浩史, 松元健二, 中野匡 (2023.5.20) 網膜色素変性における触覚刺激による課題依存性視覚野反応. 第 12 回日本視野画像学会（名古屋）
5. Benson NC, Song B, Miyata T, Takemura H, Winawer J (2023.7.11) Automated delineation of visual area boundaries and eccentricities by a CNN. CRCNS2023 (Tel Aviv, Israel)
6. Takemura H, Benson NC, Winawer J, Miyata T (2023.7.12) Structural properties of the optic tract correlate with the size of V1 in the Human Connectome Project 7T Retinotopy Dataset. CRCNS2023 (Tel Aviv, Israel)
7. Taguma D, Ogawa S, Takemura H (2023.9.9) Evaluation of the impact of denoising on diffusion MRI data acquired from glaucoma patients. 第 7 回ヒト脳イメージング研究会（町田）
8. Saito M, Rapan L, Niu M, Zhao L, Tsujimura S, Palomero-Gallagher N & Takemura H (2023.9.12) Receptor architecture of macaque lateral geniculate nucleus: receptor autoradiography study. 第 7 回ヒト脳イメージング研究会（町田）
9. 羅俊翔, 横井功, 竹村浩昌 (2023.9.18) Effect of symbolic number adaptation on perception of partially occluded number stimuli. 日本視覚学会 2023 年夏季大会（徳島）
10. 羅俊翔, 横井功, 竹村浩昌 (2023.9.30) デジタル数字への部分的遮蔽によって生ずる多義的知覚.第 13 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（岡崎）
11. 竹村浩昌 (2023.9.30) ヒト視覚系における白質線維束と視野地図の関係. 第 13 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（岡崎）
12. Takemura H, Kaneko T, Sherwood CC, Johnson GA, Axer M, Hecht EE, Ye FQ, Leopold DA (2023.11.13) Inter-species comparison of the vertical occipital fasciculus across mammalian species: a diffusion MRI study. Society for Neuroscience (Washington DC, USA)

多光子顕微鏡室

1. 村越秀治（2023.7.8）シナプス内“短時間-長時間”変換シグナル機構. 神経病理・神経化学合同大会（神戸）
2. 村越秀治（2023.8.23）シグナル分子の活性化観察と操作によるシナプス可塑性機構の解明. 大阪大学蛋白質研究所セミナー（脳神経回路の形成・動作と制御の現在と未来）（大阪）
3. 長澤裕太郎，村越秀治 （2023.11.14) Identification of memory molecules involved in synaptic plasticity using novel fluorescence lifetime probes. 第 61 回日本生物物理学会年会（愛知）

電子顕微鏡室（窪田グループ）

1. Sohn J, Kawaguchi Y, Kubota Y （2023.1.23） Cortical spine dynamics and microcircuit remodeling during motor

learning. 3rd International Symposium on Brain Information Dynamics 2023（東京）

2. Kubota Y（2023.2.6）Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. Allen Institute セミナー（Seatle, U.S.A.）
3. Sohn J, Kawaguchi Y, Kubota Y（2023.2.19）Cortical spine dynamics and microcircuit remodeling during motor learning. CREST 細胞内ダイナミクス　第 3 回領域会議（東京）
4. 窪田芳之（2023.2.15）光学顕微鏡と電子顕微鏡の相関イメージング：大規模電顕画像 3 次元再構築解析および光顕画像との相関解析の現状。2022 年度 光学セミナー(5)（東京）
5. 窪田芳之（2023.3.15）一次運動野運動野神経回路で運動学習時に生じるリモデリング。第 100 回日本生理学会大会（京都）
6. 石原義久，宮本雄太，窪田芳之，福田孝一（2023. 3. 18）FN1 陽性錐体細胞の長軸分布が明らかにするマウス海馬台の機能的多様性。第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会（仙台）
7. 窪田芳之，川口泰雄（2023.3.20）大容量電子顕微鏡画像データとコネクトミクス。第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会（仙台）
8. Kubota Y（2023.3.30）Cortical Spine Dynamics and Microcircuit Remodeling during Motor Learning. The Dendrites: Molecules, Structure and Function GRC（Lucca, Italy）
9. Kubota Y（2023.6.5）A large volume EM data set and microcircuit analysis of neocortex. Laboratory seminar（香港）
10. Kubota Y（2023.6.6）Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. Neuroscience Seminar 2023（香港）
11. Kubota Y（2023.6.13）Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. Neuroscience Seminar（Budapest, Hungary）
12. Kubota Y（2023.6.14）A large volume EM data set and microcircuit analysis of neocortex. VIPAttract kick-off meeting（Budapest, Hungary）
13. Kubota Y（2023.6.20）Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. Neuroscience Lecture（台北，台湾）
14. Kubota Y（2023.6.21）Cortical spine dynamics during a single seed grasp motor learning. NPAS Seminar（台北, 台湾）
15. 窪田芳之（2023.6.27）光電子相関観察法による運動学習時の大脳皮質一次運動野の神経回路変化解析。日本顕微鏡学会第 79 回学術講演会（松江）
16. 宮崎隆明, カミジ ニュートン, 窪田芳之（2023.8.2）高スループット画像取得が可能な透過型電子顕微鏡による巨大ボリュームイメージング。第 46 回日本神経科学大会（仙台）
17. 石原義久, 宮本雄太, 福田孝一, 窪田芳之（2023.8.3）空間記憶および情動記憶の神経基盤としての海馬台の内部構造と神経回路。第 46 回日本神経科学大会（仙台）
18. 窪田芳之（2023.8.22）運動学習時の大脳皮質一次運動野の神経回路リモデリング。新潟大学医学部セミナー（新潟）
19. 窪田芳之（2023.9.19）ATUM-SEM 法を用いた大脳皮質局所神経回路の超微細構造 3 次元解析の標準化と迅速化。2023 年度革新脳合同分科会（東京）
20. Kubota Y（2023.11.3）A large volume EM data set and microcircuit analysis of neocortex. The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress 2023（大邱，韓国）
21. Kubota Y，Kuramoto E，Egawa N，Eto T，Kawaguchi Y（2023.11.13）Thalamo-cortical synaptic network in motor cortex analyzed with ATUM-SEM. Neuroscience 2023（Washington, D.C.　U.S.A.）
22. Semba K, Golovin T, Briggs C, Burns J, Hatada S, Deurveilher S, Kubota Y（2023.11.13）Sleep history-dependentastrocytic structural remodeling at synapses to orexin neurons inthe lateral hypothalamus. Neuroscience 2023（Washington, D.C.　U.S.A.）
23. Kubota Y（2023.11.24）Motor learning and thalamocortical synaptic network plasticity in the motor cortex: in vivo imaging and correlative light-electron microscopy. Dalhousie University Seminar (Halifax, Canada)

生体機能情報解析室

1. 福永雅喜（2023.1.29） Task fMRI 篇。ABiS 脳画像解析チュートリアル（オンライン開催）
2. Goda N, Fukunaga M (2024.2.1) Exploring optogenetic fMRI in non-human primates. The 13th NIPS-EHUB-BRI joint symposium (Niigata, Niigata)
3. 中江俊介（2023.2.24）一般口演：非優位半球に対する posterior quadrant disconnection (PQD) 後の高次機能解析. 第 25 回ヒト脳機能マッピング学会（名古屋，愛知）
4. 吉岡歩（2023.2.25）言語コミュニケーションを介した主観的評価の共有に関する神経基盤. 第 25 回ヒト脳機能マッピング学会（名古屋，愛知）
5. Yulei Shen, Takahiko Koike, Ayumi Yoshioka, Shohei Tsuchimoto, Kanae Ogasawara, Norihiro Sadato, Hiroki C. Tanabe (2023.2.25) クロスモーダルな情報伝達によるイメージ過程の神経基盤：ハイパースキャン fMRI 研究, 第 25 回日本ヒト脳機能マッピング学会（名古屋，愛知）
6. 野田理世，吉岡　歩，田邊宏樹（2023.2.25）連続する損失に関わる神経基盤の検討. 第 25 回ヒト脳機能マッピング学会（名古屋，愛知）
7. 定藤規弘（2023.3.4）間主観性の神経基盤 2 個体同時計測 fMRI によるアプローチ。日本発達心理学会第 34 回大会（茨木，大阪）
8. 鳴川紗，野口瑞生，村井翔太，小林耕太（2023.3.5）個人の音象徴感覚が音と形の連合記憶に与える影響。第 21 回注意と認知研究会（名古屋，愛知）
9. 福永雅喜（2023.3.11）高磁場 MRI の現状と課題～7T MRI の使用経験から～ 日本磁気共鳴医学会 第 34 回講演会「MRI 安全性の考え方」（オンライン開催）
10. 伊藤颯姫，三浦健一郎，宮山未来乃，松本純弥，福永雅喜，石丸径一郎，藤本美智子，安田由華，渡邉嘉之，橋本亮太（2023.3.25-26）統合失調症における淡蒼球体積と精神症状の重症度の関連。第 17 回日本統合失調症学会（オンライン開催）
11. 山﨑龍一，松本純弥，伊藤颯姫，根本清貴，福永雅喜，橋本直樹，小高文聰，髙野晴成，長谷川尚美，安田由華，藤本美智子，山森英長，渡邉嘉之，三浦健一郎，橋本亮太（2023.3.25-26）脳構造画像上の「統合失調症らしさ」の縦断変化。第 17 回日本統合失調症学会（オンライン開催）
12. 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，森田健太郎，越山太輔，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，成田　尚，横山仁史，三嶋　亮，河島孝彦，小林祐子，笹林大樹，原田健一郎，山本真江里，平野羊嗣，板橋貴史，中瀧理仁，橋本龍一郎，タ キンキン，小池進介，松原敏郎，岡田　剛，吉村玲児，阿部　修，鬼塚俊明，渡邊嘉之，松尾幸治，山末英典，岡本泰昌，鈴木道雄，尾崎紀夫，笠井清登，橋本亮太（2023.3.25）脳構造画像を用いた統合失調症らしさのメガアナライシス。第 17 回日本統合失調症学会（オンライン開催）
13. 松本純弥，山﨑龍一，根本清貴，福永雅喜，小高文聰，髙野晴成，伊藤颯姫，長谷川尚美，三浦健一郎，橋本亮太（2023.3.25-26）SARS-CoV-2 感染前後での脳 MRI 所見検討：統合失調症症例報告。第 17 回日本統合失調症学会（オンライン開催）
14. 宮山未来乃，三浦健一郎，伊藤颯姫，松本純弥，福永雅喜，石丸径一郎，藤本美智子，安田由華，山森英長，渡邉嘉之，橋本亮太（2023.3.25-26）媒介分析による統合失調症患者の労働時間，認知機能障害及び脳構造の関連検討。第 17 回日本統合失調症学会（オンラインウェブ開催）
15. Noda, M., Tanabe, H. C., Yoshioka, A., Kimura, M. (2023.3.26) Neural Substrates of Loss: Comparing with the Amount of Financial Losses. 30th Anniversary Meeting of the Cognitive Neuroscience Society (Aichi, Japan)
16. Ogasawara K, Koike T, Fukunaga M, Yoshioka A & Sadato N (2023.3.29) Neural substrates of performance failure under psychological pressure: a 7T-fMRI study. KUCM-YUCM-YUCD-NIPS joint symposium (Okazaki)
17. 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，滋賀）
18. Hashimoto N, Nemoto K, Fukunaga M, Matsumoto J, Miura K, Okada N, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M,

Yasuda Y, Hasegawa N, Ito S, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Kawashima T, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki R, Hashimoto R, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, Yoshimura R, Abe O, Onitsuka, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R (2023.5.11-15) Mega-analysis of differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences. Congress of the Schizophrenia International Research Society (SIRS), (Online, May, 2023)

19. 福永雅喜（2023.5.13）ヒト 7 テスラ MRI の現状と課題。第 1 回 MRI で機能と代謝を考える勉強会（京都，京都）
20. Maya Hioki, Masahiro Umeda, Masaki Fukunaga (2023.6.2) In Vivo Determination Of Human Skeletal Muscle Fatty Acids By1H-MRS At 7 Tesla. 2023 ACSM Annual Meeting & World Congresses (Denver, CO, USA)
21. Shin-ichi Urayama, Masaki Fukunaga Martijn Cloos. (2023.6.7) RF mode switching based Tx coil system for B1+ homogeneity mitigation at 7T: basic concept and preliminary study. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 31 (Toronto, Canada)
22. 松本純弥，福永雅喜，三浦健一郎，岡田直大，根本清貴，藤本美智子，肥田道彦，宮田　淳，大井一高，中瀧理仁，吉村玲児，岡本泰昌，原田健一郎，橋本直樹，鬼塚俊明，山本真江里，山末英典，高橋　努，渡邊嘉之，笠井清登，橋本亮太（2023.6.22）多施設共同研究による統合失調症と双極性障害の大脳皮質構造画像解析，関連学会優秀演題ポスター（日本統合失調症学会・日本臨床精神神経薬理学会）第 119 回日本精神神経学会学術総会（横浜，神奈川）
23. Miyayama M, Miura K, Ito S, Matsumoto J, Fukunaga M, Ishimaru K, Fujimoto M, Yasuda Y, Yamamori H, Watanabe Y, Hashimoto R (2023.7.1) The relationship between work hours, cognitive decline, and the cortical thickness in schizophrenia. Neuro 2023 (仙台)
24. 福永雅喜（2023.7.8）7 テスラ MRI の現状と課題。第 41 回東京 MRI 研究会（東京）
25. Yang J, Yu Y, Huber L, Fukunaga M, Sadato N, Bandettini PA (2023.7.25) Layer-specific finger representations in human area 3b. In Proceedings of Organization for Human Brain Mapping (OHBM2023) (Montreal, Canada)
26. Yulei Shen, Takahiko Koike, Ayumi Yoshioka, Shohei Tsuchimoto, Kanae Ogasawara, Norihiro Sadato, Hiroki C. Tanabe (2023.7.22-26) Neural representation of audio-visual information transmission process using hyperscan fMRI, in the 29th Annual Meeting of The Organization for Human Brain Mapping (OHBM), Montréal, Canada.
27. 宮山未来乃，三浦健一郎，伊藤颯姫，松本純弥，福永雅喜，石丸径一郎，藤本美智子，安田由華，山森英長，渡邉嘉之，橋本亮太（2023.8.1-4）統合失調症における労働時間，認知機能障害及び大脳皮質厚の関連性。第 46 回日本神経科学大会（仙台，宮城）
28. 濱野友希（2023.8.1）招待講演:「学ぶ」とはどういうことか. 第 29 回まなび講座（オンライン開催）
29. 船井正太郎, 近添淳一, 持橋大地, 浅原正幸, 松井鉄平, 鹿野豊, 川島寛乃, 磯暁（2023.8.3）人間の脳と人工知能における短歌の鑑賞に関する神経活動の比較。第 46 回日本神経科学大会（仙台，宮城）
30. 福永雅喜（2023.9.7）高磁場 fMRI の基礎。第 7 回ヒト脳イメージング研究会 サテライト企画 第 3 回事前日本語予習会（町田，東京）
31. 浅見徳哉，赤松和昌，小磯堅秀，福永雅喜，宮脇陽一（2023.9.8）大脳皮質下経路における視覚特徴の情報処理。第 7 回ヒト脳イメージング研究会（町田，東京）
32. Yulei Shen, Takahiko Koike, Shohei Tsuchimoto, Ayumi Yoshioka, Kanae Ogasawara, Norihiro Sadato, Hiroki C. Tanabe (2023.9.8) “Shared Neural Representation of Categorical Information During Real-Time Transmission: A Preliminary Results”. 第 7 回ヒト脳イメージング研究会（町田，東京）
33. 定藤規弘（2023.9.15）ヒト同士がわかりあえるとはどういうことか？神経科学的アプローチ。計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2023 第 38 回生体・生理工学シンポジウム（川越，埼玉）
34. 野田理世，田邊宏樹，吉岡　歩，木村誠人（2023. 9. 16）金銭損失に関わる神経基盤。日本心理学会第 87 回大会（神戸，兵庫）
35. 福永雅喜（2023.9.22）教育講演：基礎 2　fMRI in

Non-human primates．第 51 回日本磁気共鳴医学会大会（軽井沢，長野）

36. 福永雅喜（2023.9.23）シンポジウム：fMRI が拓くフロンティア 7テスラ超高磁場 MRI によるファンクショナルイメージング。第 51 回日本磁気共鳴医学会大会（軽井沢，長野）
37. Maya Hioki, Masahiro Umeda, Masaki Fukunaga (2023.9.23) In vivo human 7 T 1H-MRS detected intramyocellular fatty acids. ISMRM JPC 2023 The 8th Annual Scientific Meeting of the ISMRM Japanese Chapter (Nagano, Japan)
38. 梅田雅宏，日置麻也，福永雅喜（2023.9.24）J 分裂を加味したフィティング導入による骨格筋の 7T-MRS の脂質解析精度向上。第 51 回日本磁気共鳴医学会大会（軽井沢，長野）
39. 猪坂泰子，椛沢宏之，福永雅喜，本村あゆみ，矢島大介（2023.9.24）死後肺 MRI 撮像の最適化を目的とした市販素材によるファントムの検討。第 51 回日本磁気共鳴医学会大会（軽井沢，長野）
40. 浦山慎一，福永雅喜，Martijn Cools（2023.9.24）Non-pTx 超高磁場システムにおける B1 不均一性緩和のための RF モードスイッチング技術: 原理及び初期検討，第 51 回日本磁気共鳴医学会大会（軽井沢，長野）
41. 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（2023.9.30）対人交流時の視点取得による感情制御の神経基盤。第 13 回名大院医-生理研合同シンポジウム（岡崎，愛知）
42. 松本純弥，福永雅喜，三浦健一郎，根本清貴，岡田直大，橋本直樹，森田健太郎，越山太輔，大井一高，高橋　努，肥田道彦，山森英長，藤本美智子，安田由華，伊藤颯姫，山﨑龍一，長谷川尚美，成田　尚，横山仁史，三嶋　亮，宮田　淳，小林祐子，笹林大樹，原田健一郎，山本真江里，平野羊嗣，板橋貴史，中瀧理仁，橋本龍一郎，タキンキン，小池進介，松原敏郎，岡田　剛，吉村玲児，阿部　修，鬼塚俊明，渡邊嘉之，松尾幸治，山末英典，岡本泰昌，鈴木道雄，尾崎紀夫，笠井清登，橋本亮太（2023.11.6）児童思春期発症のうつ病の多施設大規模データによる大脳皮質構造解析。第 45 回日本生物学的精神医学会年会（沖縄）
43. 伊藤颯姫，松本純弥，福永雅喜，三浦健一郎，根本清貴，岡田直大，橋本直樹，森田健太郎，越山太輔，大井一高，高橋　努，肥田道彦，山森英長，藤本美智子，安田由華，山﨑龍一，長谷川尚美，成田　尚，横山仁史，三嶋　亮，宮田　淳，小林祐子，笹林大樹，原田健一郎，山本真江里，平野羊嗣，板橋貴史，中瀧理仁，橋本龍一郎，タキンキン，小池進介，松原敏郎，岡田　剛，吉村玲児，阿部　修，鬼塚俊明，渡邊嘉之，松尾幸治，山末英典，岡本泰昌，鈴木道雄，尾崎紀夫，笠井清登，橋本亮太（2023.11）多施設共同研究による drug free の統合失調症患者における大脳皮質構造への疾患の効果の検討。第 45 回日本生物学的精神医学会年会（沖縄）
44. 五十嵐裕幸，孫　樹洛，松本純弥，福永雅喜，三浦健一郎，根本清貴，宮田　淳，橋本亮太（2023.11.6）多統合失調症における脳の側性化の変化：VBM による大規模比較研究。第 45 回日本生物学的精神医学会年会（沖縄）
45. Sugawara SK, Usuda N, Hamano YH, Nakayama Y, Fukuyama H, Amemiya K, Fukunaga M, Sadato N, Nishimura Y (2023.11.11) Ventral midbrain activity links to short- and long-term fluctuations in motor performance. SfN Neuroscience 2023 (Washiington DC, USA)
46. Tohyama T, Yamaguchi R, Goda N, Yamamoto T, Sadato N, Isa T, Fukunaga M (2024.11.14) Motor recovery and changes in sensory response from the unaffected hand after spinal cord injury. Neuroscience 2023 (Washington D.C., U.S.A)
47. 定藤規弘（2023.11.18）発達障害と対面コミュニケーション：脳機能画像的アプローチ。日本情同学会第12回大会「子どもの発達と情動」（京都，京都）
48. Suzuka Narukawa (2023.11.21-22) Sound symbolic correspondence between Japanese syllable and size, sharpness, and hardness: toward an fMRI study. Life Science Retreat 2023 (Minamitsurugun, Yamanashi)
49. 定藤規弘（2023.11.21）間主観性の神経基盤：2 個体同時計測 fMRI によるアプローチ。北海道大学脳科学研究教育センター 創立２０周年記念シンポジウム（札幌，北海道）

時系列細胞現象解析室

1. 佐竹伸一郎，池田啓子（2023.8.1-4）FHM2/AHC 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 46 回日本神経科学大会（仙台）
2. 佐竹伸一郎（2023.9.7-9）エタノールがラット小脳プルキンエ細胞のグルタミン酸輸送体機能を促進する作用の分子的基盤。日本動物学会第 94 回大会（山形）

ウィルスベクター開発室

1. M. SUZUKI, K. KOBAYASHI, S. I. PERLMUTTER, Y. NISHIMURA (2023.11.12) Chemogenetic activation of spinal convergent sensorimotor inputs enhances forelimb motor and somatosensory functions in monkeys. Neuroscience 2023 (Washington, D.C.)
2. K. KOGA, K. KOBAYASHI, M. TSUDA, K. KUBOTA, Y. KITANO, H. FURUE (2023.11.14) Involvement of the voltage-gated calcium channel subunit, α 2 δ -1, expressed in spinal dorsal horn excitatory neurons for facilitation of excitatory synaptic transmission and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury. Neuroscience 2023 (Washington, D.C.)
3. S. UENO, S. TOMINAGA, D. MUSTIKA, T. SHIMIZU, K. KOBAYASHI, C.-G. JUNG, N. TAJIRI, H. HIDA (2023.11.14) Kinematics detail analysis reveals quality changes of the recovered forelimb function by forced limb use after hemorrhagic stroke in rats. Neuroscience 2023 (Washington, D.C.)
4. N. H. NAKAMURA, H. FURUE, K. KOBAYASHI, Y. OKU (2023.11.15) Brain-breath interactions: Memory enhancement and decline induced by central respiratory activity during encoding. Neuroscience 2023 (Washington, D.C.)
5. 佐野裕美, 小林憲太, 知見聡美, 南部篤, 貝淵弘三 (2023.8.2) パーキンソン病モデルマウスの病態生理学的変化と PKA/Rap1 カスケードの活性化によるその改善 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
6. 知見聡美, 長谷川拓, 小林憲太, 南部篤 (2023.8.3) 視床下核による運動制御機構－健常と疾患 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
7. 鈴木迪諒, 小林憲太, 西村幸男 (2023.8.1) サル頚髄への収束ニューロン群の化学遺伝学的賦活による上肢の体性感覚・運動機能の増強 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
8. 清岡大毅, 大本育実, 小林碧, 松原智恵, 小林憲太,村山正宜, 大泉匡史 (2023.8.3) マウスの神経細胞スケールの機能的ネットワークは，空間的に分散したモジュールに分離されている 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
9. 長内康幸, シン ルル, 小林憲太, ホンマン-ルディイジハン, コーレイ アマリ, ポー ジャスミン, 犬束歩, 大野伸彦, マーソン トバイアス (2023.8.3) 遺伝子ベクターがリークするメカニズムの解明 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
10. 厚美佑輔, 大本育実, 唐木智充, 小林碧, 小田川摩耶, 大石康博, 松原智恵, 小林憲太, 小林和人, 加藤成樹, 太田桂輔, 村山正宜 (2023.8.1) 予期による感覚情報表現の鋭敏化を制御する非一次視床皮質回路 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
11. 齋藤喜仁, 大石康博, 上森寛元, 唐木智充, 小田川摩耶, 松原智恵, 平田智也, 角田麻衣, 岡原史明, 山本征輝, 太田宣康, 小林憲太, 村山正宜 (2023.8.1) 消化管ホルモンによる認知機能および大脳皮質機能的ネットワークの破綻 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
12. 大石康博, 厚美佑輔, 伊藤圭基, 上森寛元, 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 (2023.8.1) トップダウン型皮質回路が体性感覚をトリガーする 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
13. 菊池美里, 岡田拓也, 宮顕, 桝和子, 小林憲太, 桝正幸 (2023.8.2) 側坐核による自発運動制御におけるヘパラン硫酸エンドスルファターゼ Sulf1 の役割 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
14. 大本育実, 池田宗樹, 小林碧, 小田川摩耶, 松原智恵, 小林憲太, 大泉匡史, 村山正宜 (2023.8.2) 知覚記憶時

のネットワークダイナミクスにおける皮質間トップダウン入力の生理的役割の解明に向けて 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)

15. 蝦名鉄平, 笹川瑛貴, ホン ドギョン, 正水芳人, 寺田晋一郎, 上村允人, 大木研一, 渡我部昭哉, 小林憲太, 山森哲雄, 松崎政紀 (2023.8.2) 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神経活動の変化 第 46 回日本神経科学大会 (仙台)
16. 上野新也, 富永栞, 小林憲太, 清水健史, 田尻直輝,飛田秀樹 (2023.8.3) 脳出血後の麻痺側前肢集中使用による機能回復における小脳赤核路の関与と深層学習による前肢機能の解析 第46回日本神経科学大会 (仙台)

遺伝子改変動物作製室

1. 小林俊寛, 吉田史香, 山内恵子, 平林真澄. （2023. 5. 25）生殖細胞の可視化および遺伝子機能解析に利用可能な Dazl-Venus/Cre ノックインラットの作製. 第 70 回実験動物学会（つくば）
2. 山田晃熙，長江麻佑子，眞野哲也，長山大成，井上直子，上野山賀久，平林真澄，東村博子. （2023. 6. 1）キスペプチンニューロン常時可視化ラットを用いたキスペプチンニューロン分布の発達における性差の解析および発達期における性ステロイドの Kiss 1 発現への影響. 第 96 回日本内分泌学会（名古屋）
3. 滝沢麻里奈, 長江麻佑子, 平林真澄, 井上直子, 上野山賀久, 東村 博子.（2023. 6. 1）泌乳ラットにおけるエストロゲン依存性の Kiss1 発現・LH パルス分泌抑制を担うエストロゲン受容体共役コリプレッサーの機能解析. 第 96 回日本内分泌学会（名古屋）
4. 長江麻佑子, 榎本悠希, 米谷麻里, 山田晃熙, 土田仁美, 平林真澄, 井上直子, 上野山賀久, 東村 博子.（2023. 6. 1）K-オピオイド受容体発現細胞特異的およびキスペプチン発現細胞特異的キスペプチン遺伝子ノックアウトラットの生殖機能解析. 第 96 回日本内分泌学会（名古屋）
5. 須藤優香, 西村明幸, 三宝 誠, 坂本多穂, 平林真澄, 西田基宏, 黒川 洵子.（2023. 6. 19）遺伝子改変マウスモデルを用いた心筋 IKs チャネルリン酸化の役割の解析. 第 148 回日本薬理学会関東部会. オンライン開催
6. Kobayashi T.（2023. 7. 13）Induction of Germ Cell Fate from Mammalian Pluripotent Stem Cells. Southern California Stem Cell Seminars Series（サンディエゴ）
7. 岩月研祐, 及川真実, 小林久人, 栗本一基, 平林真澄, 小林 俊寛.（2023. 9. 25）機能的な始原生殖細胞を産生できるラットエピブラスト幹細胞の樹立. 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
8. 堀内拓海, 德島志保, 塚尾泰志, 平林真澄, 中村 隼明.（2023. 9. 25）レチノイン酸合成阻害剤を用いた精子幹細胞の異種間移植の効率化. 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
9. 長江麻佑子, 山田晃熙，榎本悠希，米谷麻里, 土田仁美，Arvinda Panthe，平林真澄, 井上直子, 東村博子, 上野山 賀久.（2023. 9. 25）ダイノルフィン受容体を発現する KNDy ニューロン特異的 Kiss1 ノックアウト雌ラットは生理的なエストロジェン下でパルス状 LH 分泌不全を示す. 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
10. 井出美涼, 保地眞一, 篠原隆司, 平林 真澄. （2023. 9. 26）近交系 Brown-Norway ラットの精巣内精子による顕微授精 (TESE-ICSI). 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
11. 関　駿介，Hazim Safullah, 宮崎紗衣, 長江麻佑子, 平林真澄, 東村博子, 上野山賀久, 井上 直子. （2023. 9. 27）排卵中枢キスペプチンニューロンにおけるエストロジェン転写共役因子 DDX5 の役割. 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
12. Safiullah H, Seki S, Yabushita R, Nagae M, Hirabayashi M, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue N. （2023. 9. 27）Purinergic signaling directly activates AVPV kisspeptin neurons to induce GnRH/LH surge and ovulation in female rats. 第 116 回日本繁殖生物学会（神戸）
13. 長江麻佑子, 山田晃熙, 米谷麻里，Arvinda Panthe，平林真澄, 井上直子, 東村博子, 上野山 賀久. （2023. 10. 28）ダイノルフィン受容体発現細胞特異的 Kiss1 ノックアウト雌ラットは生理的なエストロジェン下で LH パルスの分泌不全と LH サージの減弱を示す. 第 49 回日本神経内分泌学会学術集会（岡山）
14. 山田晃熙, 眞野哲也, 長江麻佑子, 平林真澄, 井上直子,

上野山賀久,束村 博子.（2023. 10. 28）出生直後のテストステロンから芳香化されたエストラジオールが雄ラットの排卵中枢キスペプチンニューロンを脱雌性化する. 第 49 回日本神経内分泌学会学術集会（岡山）

15. 眞野哲也, 山田晃熙, 長江麻佑子, 平林真澄, 井上直子, 上野山賀久, 束村 博子.（2023. 11. 18）排卵中枢キスペプチンニューロンの雄性化をもたらす出生後性ステロイドホルモンの役割の検討. 第 47 回日本比較内分泌学会大会（福岡）
16. Kobayashi T.（2023. 12. 7）Germline competency in rat post-implantation epiblast-derived pluripotent stem cells. 第 46 回日本分子生物学会年会（神戸）
17. 小林俊寛.（2024. 3. 8）様々な哺乳類多能性幹細胞からの生殖細胞分化誘導. 第 4 回有性生殖研究会（東京）

多階層生理機能解析室

1. 知見聡美，南部篤 (2023.5.26) 不随意運動を生じる脳ーモデル動物の神経活動から考える。第 65 回日本小児神経学会（岡山）
2. Chiken S, Sano H, Goda N, Watanabe H, Hasegawa T, Koketsu D, Kobayashi K, Fukunaga M, Nambu A (2023.6.16) Optogenetic manipulation of neuronal activity in macaque monkeys. XIV Meeting of the International Basal Ganglia Society. (Stockholm)
3. Sano H, Kobayashi K Chiken S, Nambu A, Kaibuchi K (2023.8.2) Pathoophysiological changes in a mouse model of Parkinson’s disease and its amelioration through activation of the PKA/Rap1 cacade. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
4. Nambu A, Chiken S, Sano H (2023.8.2) Neurophysiological method to develop new therapies for Parkinson’s disease. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
5. Toyota R, Kubota H Chiken S, Sumi-Ichinose C, Ogawa R, Ichinose H, Nambu A (2023.8.3) Electrophysiological analysis of Parkinson’s disease-like symptoms in *Spr* deficit mice. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
6. Chiken S, Hasegawa T, Kobayashi K, Nambu A (2023. 8. 3) Elucidating functional role of the subthalamic nucleus in motor control in health and disease. 第 46 回日本神経科学大会（仙台）
7. 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）
8. 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）
9. Yamagata Y, Yanagawa Y (2024.3.28) Emotional behavior in the kinase-dead knock-in mouse of calmodulin kinase IIα. 第 101 回日本生理学会大会（北九州）
10. 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）

動物資源共同利用研究センター

1. Nishijima K, Matsuda Y （2023 年 7 月 14 日）Establishment and Characteristic features of specific pathogen-free albino large rabbit (JW-AKT) . International Conference on Animal Models for Cardiovascular Disease (ICAMCD 2023) (Nirasaki)
2. 廣江　猛，神谷絵美，高橋伸明，安井真弓，窪田美津子，山中　緑，西島和俊（2023 年 10 月 20 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省力化の試み。第 57 回日本実験動物技術者協会総会（福島）

【一般共同研究報告】

一般共同研究報告

〔 目　　次 〕

1. 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 …… 129
2. 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 …… 129
3. 下垂体後葉ホルモンの分子・機能進化に関する研究 …… 130
4. 異なるシグナル伝達キネティクスを示す無脊椎動物オプシン類の探索と光操作ツールとしての応用 …… 130
5. 海馬シナプス分子局在の制御における LGI1 の役割 …… 131
6. 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 …… 132
7. タンパク質の超分子複合体形成の構造基盤 …… 132
8. 南極藻類の光捕集タンパク質立体構造解析 …… 133
9. 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 …… 133
10. 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 …… 134
11. タイトジャンクション分子の局在と機能の解析 …… 134
12. 7 回膜貫通型の温度受容体候補分子を介した温度センシングの生理学的解析 …… 135
13. Functional characterization of TRPA1 splicing variants in a leaf-mining drosophilid fly …… 135
14. 細胞間結合と細胞移動調節機構における温度感受性 TRP チャネルの関与 …… 136
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 …… 136
16. 拡張型心筋症様の形態異常を呈する *Hoatz* 変異マウス心臓の機能計測 …… 137
17. Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drug（DREADD 法）および Optogenetics を用いた脳排便中枢の局在および役割の解明 …… 137
18. 嗅覚から消化器応答にいたる神経回路のマッピング …… 139
19. 末梢臓器支配の神経経路解析 …… 139
20. 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 …… 140
21. 量子センサーを用いた神経-免疫連関に関する研究 …… 140
22. 古典的催眠・鎮静剤「ブロムワレリル尿素」による GABA 受容体シグナル動員メカニズムの解析 …… 141
23. 聴覚系の大脳皮質-大脳基底核ループの解明 …… 141
24. 神経積分器と小脳を結ぶ神経回路の解明 …… 142
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 …… 143
26. 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 …… 143
27. 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 …… 144
28. 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 …… 144
29. がんの骨浸潤・骨破壊のイメージング解析 …… 145
30. 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 …… 145
31. 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 …… 146
32. 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 …… 146
33. 視線を手がかりとした他者の情動理解における上丘の役割の解明 …… 147
34. 視覚的競合事態における注意選択に関わる律動的神経活動 …… 147
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 …… 148
36. 脳波位相依存刺激手法の構築と周期的な脳活動の役割に関する研究 …… 149

37. 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 149
38. 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 150
39. 読文機能における基礎的視覚情報処理の役割 150
40. 視覚障害発生時期，程度が与える脳視覚系への影響 151
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 151
42. ヒト空間認識の個人差に関わる神経機構の検討 152
43. ヒト前頭葉における白質線維束と脳機能の関連についての研究 152
44. MRI 画像を用いた聴覚路と連合野を含む各脳領域間の結合性の検討 153
45. 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 153
46. 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 154
47. 突然の聴覚情報変化に対する脳応答の多角的検討 154
48. 経頭蓋電気刺激による聴覚誘発脳磁界の変調 155
49. 構成的アプローチによる最小神経細胞ネットワークを用いた情報処理システム構築の試み 156
50. カフェイン投与マウスの中枢時計解析 157
51. 食事によって活性化する神経細胞の in vivo imaging 解析 157
52. 運動学習に伴うシナプス可塑性の微細構造解析 158
53. 運動学習による抑制性シナプス可塑性の動態 158
54. 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 159
55. 大脳皮質ソマトスタチン陽性細胞のサブタイプの同定 159
56. アルギン酸ゲル包埋したラット膵島のガラス化保存と糖尿病モデルへの移植 160
57. ラットにおける効率的な精子幹細胞移植法の確立 161
58. ホログラフィック刺激による痛覚神経回路の機能ダイセクション 161
59. 低温 Ca^{2+}シグナルを担う分子メカニズムの研究 162
60. 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 162
61. 神経分泌リガンド LGI ファミリータンパク質の機能解析 163
62. PRV ベクターを用いた紫色光照射により脈絡膜血流量を調節する神経回路の解析 163
63. イオン輸送体の機能解析 164

1. 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

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）

近年イソギンチャクの神経毒は Na^+ チャネルと K^+ チャネルのほかにも TRP チャネルや ASIC チャネルに作用する毒も次々に発見されており，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や，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。そこで本研究では，これまでにほとんど調べられていないイソギンチャク近縁種にも有用な新規ペプチド毒が存在するとの想定のもと，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。

昨年度までにツメガエル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ことが判明したツノサンゴ目のウミカラマツとムチカラマツ由来の 2 成分は，N 末端アミノ酸配列からイソギンチャクの溶血毒（アクチノポーリン）と似たタンパク毒と推定され，本年度から cDNA クローニングによる一次構造の決定を試みている。

また別途 16 の近縁種（六放サンゴ亜綱［イソギンチャク目を除く］，八放サンゴ亜綱，ハナギンチャク亜綱に含まれる種）から調製した粗抽出液を卵母細胞へのアッセイ系に供したところ，2 種において上述のツノサンゴ目の毒と同様のポア形成毒と推定される電流が誘発され，8 種において細胞膜上の特定のイオンチャネルへの作用が示唆される電流変化が認められた。現在，この 8 種の内，比較的強い反応があった 2 種について，卵母細胞アッセイ系を指標に毒成分の精製を進めている。

最後に，サワガニを用いたアッセイ系では，ホネナシサンゴ目のオオイソギンチャクモドキ，スナギンチャク目の *Zoantharia* sp.の 2 種から各種クロマトグラフィーを用いて 3 成分の毒を単離し，その内 2 成分の N 末端アミノ酸配列を解析したところ，哺乳類由来の抗菌ペプチドであるダームシジンと高い相同性を有することが明らかとなった。ダームシジンは抗菌ペプチドとして細菌の膜に穴を開けることから，単離した毒成分は餌生物の神経細胞に何かしらの作用をしていると思われる。そのため，今後卵母細胞を用いたアッセイ系によって，それらの作用機構について解明する予定である。

2. 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

齊藤　修，堀翔　悟，小林大樹，沢尾忠宏（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，様々な環境に棲む水生動物が，その環境適応や生存戦略を支えるどのような特徴を持つ温度感受性 TRP 群を発現しているかを解明する。

昨年までに，我々は，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，イベリアトゲイモリ，ヤマトサンショウウオ，ハコネサンショウウオ）が，その低温生息地選択と適応性を支えるどのように温度感受性が変化した侵害高温センサーTRPV1 を獲得しているのか検討してきた。結果，有尾両生類全ての TRPV1 が他の哺乳類などに比べ約 10 ℃低い温度から活性化される，閾値温度が低い非常に特徴的な高温センサーであることが判明し，彼らの低温への適応に TRPV1 の機能が大きく関わる事が示唆された。更に，詳しいラット TRPV1 とのキメラ及び点変異体解析を行った結果，TRPV1 の大きな活性化閾値の変化が，アンキリンリピート 1 のたった 2 個のアミノ酸残基の違いで有尾両生類共通に起こっていることを突き止めた。

一方，一般的に動物は低温を回避することから，有尾

両生類が低温環境に適応するには，特別な低温を感じるセンサーの獲得が必要と思われた。そこで，まず有尾両生類個体の低温に対する行動を検討したところ，いずれの有尾両生類も無尾類とは違い，低温忌避を示さない事が分かった。そして，更に 4 種の有尾両生類から代表的低温センサーである TRPM8 をクローニングし，その特性を解析した。配列を決定すると，類似性は極めて高く，ヒト・ニワトリなど種々の動物に対して 73 % 程度，有尾両生類間では 80 % を超える同一性が見られた。また，TRPM8 の代表リガンドであるメンソールに対する反応性をカエル卵母細胞の発現系を用いた電気生理解析で検討した結果，ヒト・ラットに比べると反応性は低いものの，有意なメンソール応答が検出され，機能的チャネルを形成することが分かった。そこで，それぞれの TRPM8 に冷刺激を加え応答性を解析した。すると，同条件でヒト TRPM8 では低温応答が検出されるのに対し，いずれの 4 種の有尾両生類 TRPM8 も全く低温では活性化されないことが判明した。現在どの様な機構で低温応答欠失が起こっているのか，詳しい検討を行っているところである。

3. 下垂体後葉ホルモンの分子・機能進化に関する研究

山口陽子（島根大学学術研究院 農生命科学系）
久保義弘，立山充博（生理学研究所）

脊椎動物の下垂体後葉から分泌されるバソプレシン（VP）・バソトシン（VT）は，強力な抗利尿作用をもち，乾燥した陸上環境での生存に不可欠なホルモンとして知られている。VP・VT は複数の G タンパク質共役型受容体（GPCR）を介して機能するが，上述の抗利尿作用を媒介する V2a 型受容体（V2aR）は主に G_s と共役し，細胞内の cAMP 濃度を上昇させる。これに対し，V2aR の祖先型受容体である V2b 型受容体（V2bR）を含む他の VP・VT 受容体は，G_q と共役して Ca^{2+}を用いた情報伝達を行う。すなわち，進化の過程で V2aR のみが G タンパク質選択性を切り替えたものと推測されるが，そのメカニズムならびにそれが VP・VT の生理学的機能にどのような影響を与えたのかは不明である。本研究は，V2aR と V2bR の配列を一部入れ替えたキメラ受容体の作成と機能解析により，この謎に迫ることを目的とした。

先行研究および予備実験において，V2aR と V2bR の情報伝達経路の違いは，蛍光・発光アッセイで再現性良く確認されている。一方，本研究で実施した FRET 計測においては，野生型 V2aR・V2bR の G タンパク質選択性に明確な違いが見いだせないという問題が発生し，追試を重ねたが，未だ解決に至っていない。こうした状況では当初の目的達成は困難と判断し，本年度をもって研究を打ち切ることを決断した。今後，異なる実験系による比較検証を通して問題の根本を探るとともに，「V2aR 特異的な cAMP シグナリングの分子機構と，それが後葉ホルモン系の機能進化に果たした役割を解明する」という目標を達成することを目指す。

4. 異なるシグナル伝達キネティクスを示す無脊椎動物オプシン類の探索と光操作ツールとしての応用

塚本寿夫（神戸大学）
久保義弘（生理学研究所）

この 20 年間に，種々の光受容タンパク質を光に応答しない「普通の」細胞種に人為的に発現させて，その細胞応答を光でコントロールする光遺伝学（optogenetics）解析が爆発的に発展してきた。これまでの光遺伝学解析の多くでは，緑藻類から見いだされた光駆動型イオンチャネルのチャネルロドプシンおよびその類縁体が光操作ツールとして利用されてきた。最近，チャネルロドプシンに加えて光感受性 G タンパク質共役受容体（GPCR）

としてはたらく動物由来の光受容タンパク質オプシンも有力な光操作ツールとして活用されている。動物オプシンは，光シグナルを三量体 G タンパク質および下流の細胞内シグナル伝達経路を介して増幅するため，チャネルロドプシンと比べて数百〜数千倍弱い光でも細胞応答を誘起できるとともに，G タンパク質を介した多様な細胞応答を光操作できると考えられる。G タンパク質を介したシグナル伝達は，神経伝達やホルモン受容など重要な生理応答に寄与することが知られており，これらの生理応答はそれぞれ異なるキネティクスの細胞内シグナル伝達によって引き起こされる。すなわちオプシンを用いて G タンパク質シグナリング経路を光操作する場合，速いものから遅いものまで幅広いキネティクスで G タンパク質の活性化を起こすツール群を用意していることが望ましい。本研究では，無脊椎動物が持つオプシンが種類によって G タンパク質活性化キネティクスが異なることを利用して，数ある動物のオプシンの中から，G タンパク質が関わるシグナル経路のうち特定の経路を選択的に駆動する光操作ツールとして提案することを目的とした。

これまでの久保研究室との共同利用研究の結果，環形動物ゴカイから見いだされたオプシンが，光受容後すみやかに不活性化する特性を示すことを見出した。さらに，この特性を利用すると，GPCR が関わる細胞応答のうち最速である G タンパク質 βγ サブユニットによるイオンチャネル（GIRK チャネル）の開閉制御を「狙いうち」して制御できることを発見した。この成果をまとめた論文はアメリカ科学アカデミー紀要（PNAS）にて出版され，その後「生物物理」「生化学」各誌において解説記事を執筆した。さらに，ゴカイのオプシンとは反対の，光刺激によって長時間持続する細胞応答を引き起こすことのできるオプシン類の解析を進めている。

5. 海馬シナプス分子局在の制御における LGI1 の役割

重本隆一（Institute of Science and Technology Austria, ISTA）

leucine-rich glioma inactivated -1 (LGI1) は，シナプス前部および後部に局在する膜蛋白質を介してグルタミン酸受容体やイオンチャネルの機能や局在を調節していると考えられている。LGI1 自己抗体による脳炎はヒトでも epilepsy などの特徴的な神経症状を引き起こし autoimmune encephalitis の中でも 2 番目に症例数の多い疾患となっている。一昨年度において本研究では，深田らが作成した LGI1 ノックアウトマウスにおけるシナプスの AMPA 受容体およびカルシウムチャネルの発現を凍結割断レプリカ標識法を用いて調べたところ，AMPA 受容体では有意な差がなかったが，VGCC subunit Cav2.1 のシナプス局在が上昇していた。そこで，次に LGI1 自己抗体による脳炎患者およびコントロールのヒト血清より精製した IgG をミニポンプを使って数週間にわたりマウス脳内に注入したところ，逆に脳炎患者に由来する IgG を注入したマウスで軽度ではあるが有意な Cav2.1 の減少が認められた。他グループからは AMPA 反応の減弱やプレシナプスの release probability の上昇が報告されているので，観察された Cav2.1 の減少では患者で認められる興奮性上昇の説明がつかない。そこで，昨年度は別の可能性として LGI1 と結合する膜蛋白質であるカリウムチャネルサブユニット Kv1.1 のシナプスや axon initial segment での局在を凍結割断レプリカ標識法と preembedding 法を用いて調べた。ところが Kv1.1 の presynaptic active zone における発現は低く，主に extrasynaptic な終末細胞膜に 97-98 %が存在していた。従って LGI1 自己抗体によるさらなるシナプス内の Kv1.1 の減弱が興奮性の上昇につながるとは考えにくい。一方，培養細胞を用いた蛍光標識による計測では有意な Kv1.1 の減弱が認められ，これが興奮性上昇に寄与している可能性が判明した。また，より Kv1.1 の発現密度が高い axon initial segment での IgG の急性投与による効果を調べたところ，epilepsy の誘導とともに Kv1.1 の増加が認められた。この予想外の変化が epilepsy による二次的な反応かどうかを現在検討中である。

6. 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

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。

2023 年度は，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単離精製とクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析に取り組んだ。細胞の培養条件や，緩衝液の組成を詳細に検討することで，安定なフィコビリソームを単離する方法を確立できた。最も安定な赤色条件のショ糖密度勾配遠心で得られた大きな画分（R1 画分）についてグリッドの作製と観察を行ったところ，安定な粒子を観測できたものの，その配向に偏りが見られたため，今後は，この偏りを解消するための条件を検討していく必要がある。その後，最適な条件でフィコビリソームの粒子画像を取得し，それを用いて高分解能 3 次元像を構築し，ユニークなフィコビリソームの形成の鍵となるタンパク質の構造を明らかにしていく予定である。

7. タンパク質の超分子複合体形成の構造基盤

矢木真穂（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ト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，タンパク質の超分子複合体を対象に精密構造解析を実施し，タンパク質の超分子複合体形成の構造基盤を明らかにすることを目的とする。アミロイド性タンパク質のアミロイド線維形成メカニズムに加え，プロテアソームなどの超分子複合体形成メカニズムに関して，透過型クライオ電子顕微鏡による体系的な構造解析を通じてタンパク質の超分子複合体形成の構造基盤の解明を目指す。

本年度も引き続き，地上もしくは微小重力環境にて形成した野生型および各種家族性変異型アミロイドβを対象に，透過型クライオ電子顕微鏡による立体構造解析を実施し，構造精密化を進めた。

アミロイド線維のクライオ電子顕微鏡画像を丹念にクラス分けして 3 次元立体構造を再構築しなおしたところ，地上で形成した野生型アミロイドβの線維に関しては，高分解能の構造を得ることができた。今回の再解析により，地上ではみとめられなかった特徴的な線維形態は，さらに 2 つ以上のサブクラスに分けられることが明らかとなった。さらに，微小重力環境において形成した変異型アミロイドβの線維に関しても特徴的な線維構造を示唆する高分解能な電顕像を取得しており，現在構造の精密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，アミロイド線維が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。

8. 南極藻類の光捕集タンパク質立体構造解析

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 生体分子構造研究部門）
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（生理学研究所 生体分子構造研究部門）

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 crispa*）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。申請者らはこれまでに南極の生育環境で採集したナンキョクカワノリを用いて遠赤色光吸収を担う光捕集タンパク質（Pc-frLHC）の立体構造解析を行い，3.14 Å の分解能で分子モデルを得ることに成功したが，タンパク質に結合する色素分子の同定には至らなかった。励起エネルギー移動を解析するためには色素の同定と正確な立体構造配置の推定が不可欠である。そこで本研究では，クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により高分解能の Pc-frLHC の立体構造モデルを得ることで色素を同定し，色素間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。材料となるナンキョクカワノリの南極採集サンプルは量に限りがあるため，ナンキョクカワノリの培養株を用いる必要があった。ナンキョクカワノリ培養株の細胞は白色光源で培養していたが，Pc-frLHC はほとんど発現していなかったことから，まず Pc-frLHC の発現を誘導する培養条件を検討した。様々な光条件を検討した結果，南極の生育環境で採集した細胞に比べると発現量は 10 分の 1 程度であったが，培養スケールを大きくすることで十分な濃度のタンパク質試料を回収することに成功した。精製した Pc-frLHC のタンパク質の純度を吸収スペクトルの長波長吸収帯の割合や，Crear Native PAGE, SDS-PAGE により確認した。更に透過型電子顕微鏡による観察でタンパク質粒子の状態を確認した。十分な品質の試料が得られたことから，クライオ電顕用のグリッドを作成し 300kV クライオ電子顕微鏡（TITAN Krios G4）システムを用いて単粒子解析のためのデータ取得を行った。取得データを用いたタンパク質立体構造解析は現在進行中であるが，高分解能の解析によりタンパク質に結合している色素の同定が見込まれている。

9. 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

成田哲博（東海国立大学機構 名古屋大学）

KaiC を ATP 存在下で KaiA, KaiB と混合すると約 24 時間周期のリン酸化リズムを示す（Nakajima et al. Science 2005）。KaiC が単体でも減衰振動を示すことから(Abe et al. Science 2015)，KaiC が概日リズムを生み出す基盤的な分子であると考えられている。KaiC にはリン酸化部位が 2 箇所存在するため計 4 種のリン酸化状態が生じるが，六量体を形成することにより，KaiC 六量体内のリン酸化状態の組み合わせは膨大な数になる。これが，KaiC の概日振動機構を明らかにする際の大きな困難であった。KaiC が概日リズムを刻むメカニズムを解明するため，我々はリン酸化状態のパターン数を大幅に減らした KaiC 変異体を調製し，様々なリン酸化率における KaiC 六量体の構造解析を実施した。

本年度は 3 回のビームタイムでクライオ電子顕微鏡撮影を行い，リン酸化率が異なる 3 種類の条件で KaiC 六量体構造を観察した。リン酸化率が最も低い条件では，6 回対称性を示す構造が見いだされた。中程度のリン酸化率では，低リン酸化率で観察された構造に加えて，対称性が低下した複数種の六量体構造が捕捉された。6 回対称性の喪失は，KaiC 六量体の全体的な歪によるものであった。リン酸化率が最も高い条件では，6 回対称性を有する構造と，対称性が低下した構造が得られた。高リン酸化率で観察された対称性からのずれは，中リン酸化率で観察された歪みとはまったく異なっていた。また，

同じ 6 回対称構造であってもリン酸化率に依存したループ構造の変化が明確に観察された。現在，これらの構造変化と概日リズムの関係を考察中である。

10. 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

石山涼翔，戸高玲子，片山和彦（北里大学大村智記念研究所）
ソン･チホン，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，リバース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。

本年度は，高分解能構造解析に利用できる MNV, HNV, HAstV, HSaV の粒子作製を継続した。MNV については，点突然変異のあるアルカリ耐性株の粒子精製に成功した。HNV の観察に十分な量のウイルス粒子作製はできなかったが，HSaV は増殖培養に成功し，2024 年度には粒子供給に持ち込めると思われた。前年度供給に成功した PFA 固定 HAstV，SARS-CoV-2 に加え，本年度は RSV のウイルス粒子作製と形状を維持したまま不活性化することに成功した。

2024 年度は，高分解能構造解析のためのウイルス粒子供給を行う予定である。

11. タイトジャンクション分子の局在と機能の解析

東　智仁，齋藤　明，東　淳子（福島県立医科大学）
古瀬幹夫（生理学研究所）

タイトジャンクションは細胞間隙を通過する物質の透過性の制御を通じて上皮バリア機能を司っています。本研究では，タイトジャンクション構成分子として CLMP とトリセルリンについてその局在と機能を免疫染色と免疫電顕を用いて検討しました。

CLMP は腸管や尿管の蠕動運動を制御することが示唆されているもののその発現細胞や局在，分子機能は不明です。本研究では腸管の免疫染色によって平滑筋の中に限局した染色を認めることを明らかにしました。今年度は昨年度に引き続いて免疫電顕によってその局在部位を特定しようと試み，CLMP が神経叢の中の非神経細胞の細胞間接着部位に局在していることを確認しました。また購入した CLMP ノックアウト凍結精子を用いてホモノックアウトマウスを作出し，ホモマウスが生後すぐ

に死亡する表現型を確認しました。現状の免疫電顕の固定条件では神経叢の構造が保存されていないため，来年度は引き続きノックアウトマウスをネガティブコントロールとして用いて免疫電顕の固定条件を検討して CLMP の局在を確定し，さらに機能の解析を行いたいと考えております。また，トリセルリンは三細胞間接着部位の構成分子であり，近年，裏打ち分子を介してアクチン細胞骨格と相互作用して三細胞間接着のバリア機能を制御することが示唆されています。本研究はマウス乳腺由来 EpH4 細胞を用いてトリセルリンノックアウト細胞株を複数樹立しましたが，抗生物質による選択の過程で細胞の形態が変化してしまい，親株との比較が難しいと判断したため，電子顕微鏡を用いた解析は断念しました。イヌ腎臓由来 MDCK II 細胞では良好なノックアウト細胞株を取得できているため，引き続きアクチン細胞骨格との関係の解析を行う予定です。

12. 7 回膜貫通型の温度受容体候補分子を介した温度センシングの生理学的解析

久原　篤（甲南大学）

これまでに，線虫の温度順化において，温度センサーとして機能する G タンパク質共役受容体 GPCR の探索を行い，RNA 干渉法注を用いて，約 1000 個の GPCR の中から温度順化に関わる GPCR を探索した結果，温度センサー候補の GPCR として SRH-40 を見つけていた。srh-40 変異体は，温度順化に異常が見られ，頭部の ADL 温度受容ニューロンの温度への反応が低下していた。また，SRH-40 を味覚ニューロン ASE に導入したところ，味覚ニューロン ASE が温度に反応するようになることが分かっていた。そこで，本研究では，SRH-40 とその下流のチャネル分子などをショウジョウバエの培養細胞(S2R+細胞)に導入したところ, 温度への反応が見られることが分かった。この結果とこれまでの結果から，GPCR SRH-40 が温度を感じる神経細胞で，温度受容に関わり，線虫個体の温度への慣れを調節することが分かった。これは動物の温度受容神経細胞において，温度受容に関わる GPCR が，体の温度適応を調節することを示す初めての例となった（Ohnishi et al., *Nature commun*., 2024）。

13. Functional characterization of TRPA1 splicing variants in a leaf-mining drosophilid fly

鈴木　啓（カリフォルニア大学 バークレー校）
齋藤　茂，富永真琴（自然科学研究機構 生理学研究所）

昆虫類は進化の過程で系統ごとに異なる餌資源に適応しており，餌資源を効率よく発見し利用する能力が独自の進化を遂げた。例えばショウジョウバエ類などの腐食した果実・微生物などを好む昆虫は，それらの資源が発する匂い物質に誘引されるように受容体ならびに嗅覚神経系が構成されており，系統特異的な遺伝的要因の変化（進化）がその行動に貢献していると考えられる。しかしながら，実際にどの遺伝子のどのような遺伝的変化によって行動レベルでの進化がもたらされるかについては，多くの系で不明である。

本研究では，アブラナ科植物に特殊化したショウジョウバエの一種，*Scaptomyza flava* を対象に，植物由来化学物質への選好性進化を司る分子メカニズムを理解することを目的とした。アブラナ科植物のもつ対植食者防御機構のひとつに，イソチオシアネート（ITC）が挙げられる。ITC は一般的にワサビやカラシにふくまれる辛味成分として有名であり，キイロショウジョウバエ *D. melanogaster* や多くの昆虫に対しては忌避・殺虫効果があることが知られている。対して，*S. flava* はアブラナ科植物を好んで捕食し, ITC への忌避もほとんど示さない。この行動の差異をもたらす候補として，我々は侵害刺激受容性イオンチャネルをコードする TRPA1 遺伝子に着目した。ショウジョウバエをはじめとする多くの昆虫は苦味受容ニューロンの TRPA1 チャネルを介して ITC を受容しており, 特にキイロショウジョウバエは *TRPA1* を遺伝的にノックアウトすることで ITC への行動忌避を消

失させることができる。したがって，TRPA1 チャネルの機能的進化が，*S. flava* の行動レベルの進化を説明できる可能性がある。

この仮説を検証するため，我々は *S. flava* と微生物食ショウジョウバエ 2 種に由来するチャネルをアフリカツメガエル卵母細胞にそれぞれ発現させ，二電極膜電位固定法（two-electrode voltage clamp）を用いて各チャネルの ITC への応答を調べた。結果，*S. flava* と近縁な微生物食者 *Scaptomyza pallida* の間の比較では，*S. flava* の TRPA1 の応答が小さいことが示唆された。しかしながら，*S. flava* と *D. melanogaster* の間では，むしろ *S. flava* の応答の方が大きいという結果が得られた。このことから，*Scaptomyza* 種間においては ITC への選好性は TRPA1 の機能変化のみで説明がつくものの，それ以前に分岐した系統群においては別の遺伝的要因が忌避行動を強く規定することが示唆された。

14. 細胞間結合と細胞移動調節機構における温度感受性 TRP チャネルの関与

城戸瑞穂，吉本怜子，澤田孟志
（佐賀大学 医学部 生体構造機能学講座 組織神経解剖学分野）

皮膚や粘膜は多様な刺激に曝され，その刺激に適応した機能を備えていると考えられている。しかし，その刺激受容がどのように上皮機能を調節しているのかについては未だ不明な点が多い。私たちは体温近傍の温度で活性化する温度感受性 Transient receptor potential (TRP) チャネルが口腔上皮に機能的に発現していることを明らかにしてきた。口腔の傷は皮膚の傷よりも速やかな治癒をすることが知られていることから，そのメカニズムの解明が創傷治癒の促進の一つの重要な方策と捉えられている。私たちは，遺伝子欠失マウスを用いた実験により，温度感受性 TRP vanilloid 3 (TRPV3) 及び TRPV4 チャネルが口腔粘膜の創傷治癒を調節すること，創部を覆うように伸展する上皮組織の増殖や移動，細胞間の結合に関わることを示してきた。細胞の集団移動を制御するためには，細胞移動や細胞間の結合を同時に調整する分子機構が想定される。そこで，細胞骨格の中心的分子であり細胞移動の機動力を担うアクチンフィラメントと TRPV4 チャネルとの関連を明らかにすることとした。

実験には，マウスの口腔粘膜上皮由来の株化細胞あるいは野生型マウスおよび温度感受性 TRPV4 チャネル遺伝子改変マウスから採取した細胞を用いた。細胞移動モデルとして inside out assay あるいは scratch assay を用いて，TRPV チャネルの薬理学的刺激や温度刺激を行い，超解像顕微鏡により観察した。細胞の集団移動は，アクチンフィラメントが重要な役割を果たしている。そこで，TRPV4 の薬理学的刺激が細胞内のアクチンフィラメントの分布を制御することを示唆する結果を得られた。

上皮の集団移動は細胞の移動と細胞間の結合の複雑で巧妙なバランスにより可能となる。本研究の成果は，TRPV4 がアクチンフィラメント，ミオシンフィラメントと密接な連携を果たし，細胞の集団移動を調節していることが示唆した。

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

黒川洵子，加地憲武，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気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-cardiomyocyte^2 (iCell-CM^2), 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。

2023 年度は，2022 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。これまでに，げっ歯類の成体心室筋細胞にあるβアドレナリン受容体が刺激されると，L 型 Ca^{2+} チャネルの電位感受性が亢進し電流密度が増大することが示されてきた。一方，ヒト iPS 細胞由来心筋細胞では，β アドレナリン受容体による調節が未発達であり，L 型 Ca^{2+} チャネル機能変化が小さいという結果が得られていた。そこで，30 nM のイソプロテレノールを細胞外から添加し，活動電位波形および L 型 Ca^{2+} チャネル電流の変化を調べた。今回，1 週間の定頻度刺激を行うことにより，イソプロテレノールの添加により L 型 Ca^{2+} チャネルの電位依存性が低電圧側にシフトし電流密度が増大する傾向が見られた。また，定頻度刺激を行った群の Ca^{2+} 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。

次に，前年の電子顕微鏡画像により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。しかしながら，ばらつきが大きいため，次年度に再度画像取得の実験を実施することにした。

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. 拡張型心筋症様の形態異常を呈する *Hoatz* 変異マウス心臓の機能計測

成田啓之（山梨大学）
西田基宏，西村明幸，Xiaokang Tang（生理学研究所）

拡張型心筋症様の心臓形態異常を呈する *Hoatzin* 変異マウスの心機能について検討するために，male *Hoatz*$^{+/+}$ 4 匹，male *Hoatz*$^{-/-}$ 4 匹，female *Hoatz*$^{+/+}$ 4 匹，female *Hoatz*$^{-/-}$ 4 匹について，24 週齢まで継続して心機能を解析したが，野生型とホモ変異型の心機能（左室内径短絡率，左室駆出率，僧帽弁レベルの左室流入血流速波形）に有意な違いは認めなかった。また共同研究開始当初に推測された，心臓における *Hoatz* 遺伝子発現の可能性についても，FISH 法で発現細胞の探索をおこなったが陽性細胞を見出すことができなかった。

もし心機能に何らかの異常があった場合にはこれまでの通念を覆す研究への発展可能性があると考えたため依頼した野心的な課題であったが，残念ながら期待した結果は得られなかった。当方では実施不可能な精密な解析をおこなって下さった西田先生，西村先生，Tang 先生には深く感謝申し上げます。

17. Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drug (DREADD 法) および Optogenetics を用いた脳排便中枢の局在および役割の解明

田中義将（九州大学病院肝臓･膵臓･胆道内科）

【背景と目的】排便は主に直腸平滑筋及び肛門括約筋を制御する一連の神経活動の協調的連動によって達成されるが，これまで排便中枢神経回路の分子基盤の解明は非特異的な電気刺激や薬物投与による手法を用いた研究にとどまっており詳細は不明である。我々は光遺伝学および化学遺伝学的手法により神経特異的な制御を行い，排便中枢の同定及び神経機能を評価した。

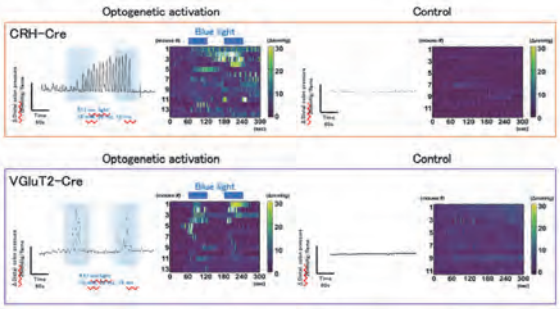
【方法】排便中枢の同定として，1:マウスの宿便状況における中枢神経活性の評価，2:複数のシナプスに逆行性感染する仮性狂犬病ウイルス（pseudorabies virus; PRV）を肛門

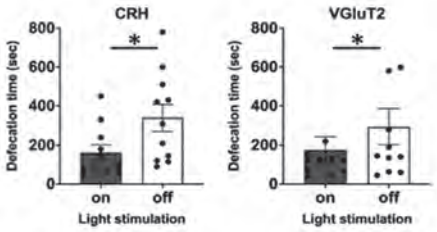
に注射し, 脳内に標識される PRV の評価,を行った。次に, 排便中枢候補部位の機能評価として，vesicular glutamate transporter 2 (vGLuT2)，corticotropin releasing hormone (CRH), tyrosine hydroxylase (TH) ニューロンに特異的に cre を発現する遺伝子改変マウスを作成し光遺伝学や化学遺伝学的手法を用いて排便に関与する各種項目を評価した。さらには, これらを組み合わせることによる排便上位中枢の探索や Fibar photometry 法を用いた神経活動モニタリングを行うことで排便中枢神経回路の詳細な検討を行った。

【結果】排便中枢候補として,バリントン核（Bar）や青斑核（LC）が挙げられた。同部位における機能評価では Bar, LC-vGLuT2, Bar-CRH ニューロン刺激において互いに異なるパターンでの排便機能の亢進が見られた。一方，LC-TH ニューロン刺激においては排便機能に有意な変化は認められなかった。また，排便上位中枢候補の同定を含めた詳細な神経回路の同定および Fibar photometry 法による Bar の神経活動を捉えることに成功した。

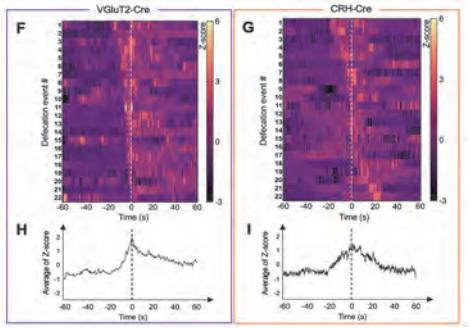
【今後の方針】ここまでのデータにて年内の論文化を目指してまとめているところである。

光遺伝学的手法による遠位結腸内圧及びビーズ排出時間評価





Fibar photmetry 法を用いた自然排便時の橋排便中枢における神経活動評価



18. 嗅覚から消化器応答にいたる神経回路のマッピング

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）

本研究では食べ物の匂い感覚で胃液および唾液が分泌される神経機構の解明を目指す。シナプス接続に沿ってニューロン群を多段階逆行性標識する仮性狂犬病ウイルス（pseudorabies virus, 以下 PRV）を用いて，嗅覚中枢から胃および唾液腺を支配する自律神経の脳内出力核に至る神経回路の全体像をマッピングする。

昨年度までの研究により，蛍光タンパク質を発現誘導する PRV を成体マウスの胃壁もしくは顎下腺に注入すると，感染・標識された脳内ニューロン群の分布は感染初期では迷走神経背側運動核または上唾液核に限局し，その後は視床下部，扁桃体領域へと広がることがわかった。本年度は視床下部領域で PRV 標識される神経細胞種の詳細を評価した。胃壁注入 PRV と顎下腺注入 PRV に感染する視床下部ニューロン群は，主に視床下部外側野の亜領域とされる傍視床下核（parasubthalamic nucleus, PSTN）に分布した。PSTN の一部のニューロンは胃壁注入 PRV と顎下腺注入 PRV の両方に感染した。PSTN には発現分子で区別される多様な神経細胞種が存在する。PRV 感染細胞の各種分子マーカー発現について，これまでの評価では PRV 感染細胞の大部分は calretinin 陽性かつ PPTA 陰性であることが確認されている。

今後の課題としては，引き続き PSTN ならびに他の脳領域で PRV 標識される神経細胞の細胞種タイピングを進めること, また PRV 標識ニューロンの嗅覚入力への応答性および胃液・唾液分泌制御への関与の検証を進めたい。

19. 末梢臓器支配の神経経路解析

檜山武史（鳥取大学）

交感神経は様々な末梢臓器を支配しているが，その信号が一様なのか，臓器ごとに異なる信号を送っているのか，結論は出ていない。もしも，臓器ごとに異なる信号を送っているのであれば，中枢から臓器に至る伝達経路も臓器ごとに独立している可能性がある。本研究は，仮性狂犬病ウイルス Pseudorabies virus (PRV) を用いて臓器から上位中枢に至る経路を標識し，由来臓器ごとの経路を比較することを目的に実施した。

腹腔神経節が支配している臓器，骨髄の中から２か所を選び, GFP または RFP を発現する PRV を感染させた。その結果，神経節内部及び脊髄，脳において支配臓器ごとの神経細胞の分布が明らかになった。

また，子宮内膜症の痛みが生じるメカニズムについて解析するための予備的検討として，子宮や子宮頚部，膣に PRV を投与して, 脊髄のどこから投射しているか解析を行った。

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。

20. 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

橋本　茂（北海道大学 遺伝子病制御研究所）
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。

本研究では，神経細胞種特異的プロモーター制御下に Cre recombinase を発現する rAAV を Cre recombinase 活性依存的に蛍光タンパク質 tdTomato を発現する Ai14 マウスに接種することで特定の神経回路を標識する。生理学研究所にて，接種部位の神経細胞に高効率で遺伝子導入可能な rAAV-DJ serotype，神経軸索を順行性に輸送され一度だけ経シナプス感染する rAAV1 serotype，軸索を逆行輸送されて細胞体に感染する rAAV-retro serotype の Cre 発現ベクターを作製した。また，神経活動への介入のため，Cre 依存的に興奮性 DREADD あるいは抑制性 DREADD を発現する rAAV-DJ serotype のベクターを作製した。これらの rAAV を，ストレス中枢の室傍核や脊髄後角に接種し，標的神経細胞が蛍光標識されること，ケモジェネティクス法で特定の神経細胞・神経回路で神経活動を制御できることを確認した。現在，生理学研究所と共同で, tEAE を含む自己免疫疾患モデルマウスの特定の神経核に rAAV を接種し，標的神経回路の活動をケモジェネティクス法で制御したときの炎症病態への影響を評価している。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，血清中液性因子のマルチプレックスアッセイ等を実施し，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。

21. 量子センサーを用いた神経-免疫連関に関する研究

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 TNFα 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。今後は目的の

細胞小器官に的確にダイヤモンドナノセンサを導入できるシステムの構築を実施する。またその温度上昇が病態にどのように影響するか，微小炎症の観点から解析を実施していく。さらに T 細胞へのダイヤモンドナノセンサ導入についてもその条件を模索中であり，系が構築され次第マウスへの移入および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。

22. 古典的催眠・鎮静剤「ブロムワレリル尿素」による GABA 受容体シグナル動員メカニズムの解析

矢野　元（愛媛大学 大学院 医学系 研究科分子細胞生理学講座）
吉村由美子（生理学研究所 脳機能計測支援センター 時系列細胞現象解析室）

これまでの二期にわたる共同研究により，100 余年の医薬品としての歴史を持ちながら，現在ではほとんど顧みられない古典的催眠・鎮静剤である「ブロムワレリル尿素（BU）」を，ドラッグリポジショニングとして新規抗炎症剤とするための基礎的検討の成果を得てきた。本薬剤は有望な抗炎症効果を持ちながら，薬剤としての古さと自殺に繁用された残念な歴史から催眠・鎮静剤としての作用機序さえ解明されていなかった。抗炎症剤としての開発において，抗炎症効果と催眠・鎮静剤としての作用機序の峻別が必要であったが，本共同研究によって i) 本剤が $GABA_A$ 受容体シグナルを動員すること，ii) このシグナル動員がベンゾジアゼピン受容体アンタゴニストで阻害されなかったことから，バルビツール酸との類似機構によるものである可能性が高いこと，が判明した。催眠・鎮静効果はこの $GABA_A$ 受容体シグナル動員によるものと考えられ，100 余年にわたって懸案であった問題に一定の解決を見た。これらの成果は既に *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 誌, 2023 Jan 1;638:176-183. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.11.062. への掲載をみたとともに，この成果をもとに別途判明した抗炎症効果の作用機序（抗酸化的・抗炎症的転写因子である NRF2 の動員）についても，2023 年度において，*J Biochem.* 誌，2023 Jul 31;174(2):131-142. doi: 10.1093/jb/mvad030. への掲載という成果を得た。これらのことにより，本研究は現在，新規抗炎症剤としての開発の可否について，種々の機構，製薬企業との連携を模索するという段階に入っている。一方，基礎生物学解析の観点からも，今年度は新規な興味深い所見を得ている。それは BU が概日リズムの変調をもたらす，という効果で，時計遺伝子の一つである Bmal1 プロモーター活性を指標に測定した細胞の概日リズム周波数が，BU によって低下するという観察事実である。概日リズムを消去するといった薬剤は散見されるが変調する事例は多くなく，BU が概日リズム研究のツールとして有用である可能性が示されており，今後の展開が期待される。

23. 聴覚系の大脳皮質-大脳基底核ループの解明

冨岡良平（熊本大学 大学院 生命科学研究部）
宮下俊雄（帝京大学 医学部）

大脳皮質と大脳基底核の神経回路においては，主に運動系システムが研究されてきた。ところで，教科書・学術論文において，『線条体は様々な大脳皮質領野から入力を受けている』と記載されているように，感覚系システムも大脳基底核と関係している事が類推される。事実，近年の大規模なコネクトーム解析により大脳皮質聴覚野も線条体に投射している事が示されたが，聴覚システムの大脳基底核の神経回路とその機能は未だ明らかでない。そこで，私達は聴覚野関連の大脳基底核回路の解明を試みたところ，淡蒼球外節 GABA ニューロンが聴覚野に投射している事が分かった。本課題では，この淡蒼球外節 GABA ニューロンへのシナプス入力を持つニュ

ーロン（シナプス前ニューロン）を同定することで，聴覚システムの大脳基底核内の神経回路を明らかにすることを目標とした。

シナプス前ニューロンの同定は，淡蒼球外節 GABA ニューロンに感染させた膜タンパク（RG）欠損偽型狂犬病ウィルス（PRV）の越シナプス感染により行った。これまでの実験では，Cre 依存的に TVA-mCherry 及び RG を発現する AAV ウィルスを VGAT-Cre マウスの淡蒼球外節へ微量注入し，淡蒼球外節に TVA-mCherry と RG を発現させた。3 週間後に PRV を大脳皮質聴覚野へ注入し，淡蒼球外節 GABA ニューロンの軸索に発現している TVA 経由で PRV を感染させ，淡蒼球外節 GABA ニューロンのシナプス前ニューロンを越シナプス的に GFP で標識した。これまで 3 個体の淡蒼球外節においてスターター細胞を確認しており，以下に述べるように，シナプス前ニューロンを解析が可能になった。

これまで約 9 割のシナプス前ニューロンが線状体に分布していることが確認できた。ところで，線条体の投射ニューロンは直接路・間接路に分かれているので，淡蒼球外節 GABA ニューロンがどちらから特異的に入力を受けているのかを検証した。直接路のマーカーとしてプロダイノルフィン，間接路のマーカーとしてプレプロエンケファリンを用いて，GFP 標識されたシナプス前ニューロンの神経化学的特性を調べた。淡蒼球外節は間接路の神経核として知られているため，主にプレプロエンケファリン陽性であろうと予想していたのだが，結果は両者から入力を受けていた。以上の結果から，聴覚システムの皮質-大脳基底核ループは，運動系システムのループと異なる神経回路であることを示唆している。

本課題により，聴覚システムの大脳基底核の神経回路を明らかにし，聴覚システムにおける大脳基底核の役割を解明する基盤を構築する。

24. 神経積分器と小脳を結ぶ神経回路の解明

齋藤康彦（奈良県立医科大学）
吉村由美子（視覚情報処理研究部門）

カハール間質核（INC）と舌下神経前位核（PHN）は，神経積分器としてそれぞれ垂直性および水平性視線制御に関与する。前庭小脳（VC）の破壊によって垂直性の視線保持に障害がみられることから，INC と VC との神経連絡が視線制御に必要であることが明らかにされている。しかし，PHN から VC への神経経路に関する知見とは対照的に，INC から VC への神経経路は明らかにされていない。そこで，INC-VC 経路の解剖学的証拠を得ることを我々は目指している。これまで，INC から VC への直接投射の可能性は低いこと，遺伝子改変狂犬病ウイルス（EnvA-RVdG-RFP）を使用したトランスシナプス標識法により INC は PHN と内側前庭神経核（MVN）を経由して間接的に VC に投射することを示すデータが得られている。本年度は RFP 発現ニューロンがトランスシナプス標識法により EnvA-RVdG-RFP に感染したことを確認するためのコントロール実験を行った。AAV2retro-G を除き，AAV2retro-GFP-TVA のみをラットの小脳虫部垂・小節に注入することでトランスシナプス感染が生じない条件において，3 週間後に同じラットの PHN と MVN へ EnvA-RVdG-RFP 注入した際の EnvA-RVdG-RFP の感染を調べた。その結果，RFP の発現は GFP を発現するニューロンに限定された。従って，RFP のみを発現するニューロンは，GFP では検出できない低レベルで TVA を発現したスターターセルではなく，スターターセルからのトランスシナプス感染の結果であることが確認された。次に，昨年の研究により明らかになった INC-小脳片葉経路において，INC のニューロンが片側か両側かどちらの PHN と MVN を介して片葉に投射するかを調べた。AAV2retro-G と AAV2retro-GFP-TVA を片側の片葉に注入し，EnvA-RVdG-RFP を対側の PHN と MVN に注入したところ，スターターセルが対側の PHN と MVN で観察され，RFP を発現するニューロンが INC の両側に存在した。これらの結果と昨年の結果を合わせると，INC のニューロンは両側の PHN と MVN を介して片葉に投射することが示された。

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

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 (DGLα) 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の働きとしては，シナプス後細胞が興奮したときに後細胞から内因性カンナビノイドが放出され，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 DGLα 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。mIPSC の振幅については，いずれにおいても違いがみられなかった。

また *in vivo* 実験により，DGLα ノックアウトマウスでは可塑性が通常より早い時期に現れることを明らかにした。この可塑性の早期発現は，大脳皮質の層によって時期が異なり，2/3 層では生後 17 日齢頃，4 層では生後 21 日齢頃にみられることがわかった。

これらの結果から，スライス標本で観察された mIPSC 頻度の上昇と *in vivo* で観察された可塑性の発現には関係性があり，抑制性入力の増加が可塑性発現の一因であると示唆される。内因性カンナビノイドは抑制性シナプスの伝達調整を介して，発達期可塑性の発現時期に関わっていると考えられる。

26. 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

池田啓子（東京工業大学･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 α サブユニット遺伝子の変異は，ジストニアや片麻痺，痙攣を引き起こす原因となる。こうした神経症状が身体的・精神的ストレスを引き金として誘起される点は, 他の神経疾患とは異なる「Na ポンプ遺伝子関連神経疾患」の際立った特徴である。私たちが作製した Na ポンプ α3 サブユニット遺伝子ヘテロノックアウトマウス（*Atp1a3*$^{+/-}$）は，高温を始めとする身体的ストレスの付加により，脳内アスコルビン酸濃度が低下するとともに，運動障害や痙攣といった神経症状が惹起されたことから, Na ポンプ遺伝子関連疾患をよく再現する優れた病態モデル動物であると考えている。このマウスは，ストレス非付加の条件においても，基底核や小脳の神経回路に動作異常があることを既に見出している。

今年度の研究目標は，身体ストレスに伴う神経回路動作の変容とその分子的背景を追究することとした。熱ストレスを与えたマウスから作製した小脳スライス標本に電気生理学的手法（パッチクランプ法）を適用して，シナプス伝達の刺激反応特性を観察した。温風照射による熱ストレスを付加した *Atp1a3*$^{+/-}$において，分子層介在神経－プルキンエ細胞間の GABA 作動性伝達が, 熱負荷を与えなかった同腹 *Atp1a3*$^{+/-}$（対照実験群）と比べて有意に減弱していた。一方，こうした熱付加に伴う GABA シナプス伝達の減弱は，野生型では認められなかった。また並行してウエスタンブロット法による生化学的解

析を行い，*Atp1a3*$^{+/-}$では Na ポンプ α2 アイソフォームの脳内発現量が成長に伴って大きく変化していることを発見した。

これらの結果は，原因遺伝子である α3 アイソフォームの発現量減少のみならず，小脳における抑制性シナプス伝達の減弱や，α2 アイソフォームならびに α3 と共働関係にある膜タンパク質の量的変化も，Na ポンプ関連神経疾患に見られる神経症状の発現基盤であることを強く示唆している。引き続き，実験例数を増やして結果の再現性を確認するとともに，小脳皮質の抑制性介在神経や，α3/α2 サブユニットと機能的に関連性の高いタンパク質が新規治療薬の標的となる可能性を検討し，来年を目途に論文として公表する予定である。

27. 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

佐野裕美（藤田医科大学 精神･神経病態解明センター）
小林憲太（生理学研究所 ウィルスベクター開発室）
大塚　岳（生理学研究所 時系列細胞現象解析室）

線条体は黒質緻密部からドパミン作動性ニューロン，大脳皮質や視床からグルタミン酸作動性ニューロンの入力を受け，ドパミン D1 受容体を発現する中型有棘ニューロン（medium spiny neurons：MSNs）は黒質網様部，ドパミン D2 受容体を発現する MSNs は淡蒼球外節へと投射する。ドパミンは受容体に作用すると protein kinase A（PKA）を介して D1-MSNs の興奮性を高め，逆に D2-MSNs の興奮性を抑制する。これまでの研究で，パーキンソン病モデル動物では D1-MSNs を介する神経伝達が減弱していることを明らかにしてきた。そこで，パーキンソン病モデルマウスの D1-MSNs において，アデノ随伴ウイルスベクターを用いて PKA の恒常活性化型（constitutively active：CA）を発現させ，D1R-MSNs の興奮性を高めようと試みた。その結果，パーキンソン病モデルマウスに特徴的な運動障害の改善が認められた。さらに，D1-MSNs の神経活動変化を解析するため，スライスパッチクランプ法により D1-MSNs から神経活動の記録を行う準備を行っている。

28.　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

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。

2023 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，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，ヒト前立腺がん細胞株 LNCaP 細胞に単一がん細胞追跡に必要な遺伝子導入した後で，がん細胞の増殖能が低下する現象が続いたので，新たな実験材料と条件検討として，ヒト乳がん細胞株の検討を行った。具体的には，悪性度の異なるヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 細胞と MCF-7 細胞の培養条件検討と移植モデルの条件検討を行った。次に，Fucci 遺伝子を導入したヒト乳がん細胞の移植モデルを作製するために，セルソーターによる Fucci 導入ヒト乳がん細胞の濃縮を試みた。

さらに，将来的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

グシステムの構築の基礎データを蓄積した。

以上の結果を踏まえ，研究代表者今村健志が，1 月 15 日と 2 月 6 日（予定）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。

29. がんの骨浸潤・骨破壊のイメージング解析

谷村明彦[1]，根本知己[2]，根津顕弘[1]，島谷真梨[3]，仙葉慎吾[1]，大友康平[2]
（[1]北海道医療大学 歯学部 薬理学分野，[2]生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門，
[3]北海道医療大学 歯学部 組織再建口腔外科学分野）

本研究では，がんによる骨破壊・浸潤の課程を 3 次元的に明らかにするために，骨形成部に沈着する蛍光物質であるカルセインとアリザリンレッドを 1 週間間隔で腹腔内に投与したマウスを用い，マウス扁平上皮がん細胞（SCC7）をその頭部に移植した。その 2 日から 20 日後にテトラサイクリンを投与し，その 1-2 日後に頭頂骨を摘出してパラホルムアルデヒドで固定した。これらのサンプルを SCALEVIEW-S4 で透明化して，共焦点レーザー顕微鏡あるいは 2 光子レーザー顕微鏡で立体構造を観察した。このマウスでは，深部から表層に向かう骨成長に伴って，カルセイン（緑），アリザリンレッド（赤），テトラサイクリン（青緑）の層が観察された。またがんモデルマウスでは，骨の深部に沈着したカルセインよりも，表層に近いアリザリンレッドの蛍光消失が大きい事から，表層から深部に向かって骨破壊が起こることが示唆された。また，がん組織に接する部分においてテトラサイクリンの蛍光が大きく消失していたことから，がん細胞による骨形成抑制作用が示唆された。

TRAP 染色で破骨細胞を染色すると，正常マウスの頭頂骨の抱合部に TRAP 陽性細胞が観察された。一方，がんモデルマウスでは，腫瘍周辺部の骨欠損部に多くの TRAP 陽性細胞が観察されたが，腫瘍直下の大きな骨欠損部ではあまり多くの TRAP 陽性細胞は見られなかった。

がんの骨破壊の過程とそれにおけるがん細胞と宿主細胞の相互作用の解析するために，アリザリンレッドを投与した GFP マウスにがん細胞（SCC7）を移植した。この GFP・がんモデルマウスでは，腫瘍組織の周囲や骨破壊部に GFP 蛍光をもつ宿主細胞に由来する血管の新生が確認された。またアリザリンレッドが消失した骨吸収部位では，GFP 蛍光陽性の破骨細胞と思われる細胞が観察された。興味深いことにアリザリンレッド蛍光が消失した部位に変性した骨細胞と思われる GFP 陽性細胞が観察された。2 光子レーザー顕微鏡を使った第 2 高調波発生で骨のコラーゲンを可視化すると，破骨細胞と思われる細胞周囲ではアリザリンレッド蛍光とコラーゲンが消失していたが，アリザリンレッド蛍光が消失した骨細胞様細胞の周囲ではコラーゲンの残存が認められた。口腔悪性腫瘍等で起こる骨破壊では，がん細胞が放出する因子によって誘導・活性化した破骨細胞によって起こることが良く知られているが，本研究の結果から，破骨細胞以外の細胞による骨破壊機構が存在することが示唆された。

30. 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

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ニングにより，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。

31. 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

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）

本共同利用研究では，予期せず死亡した実験動物，特にニホンザルを対象に，その原因について解剖などの法医学的手法を用いて原因究明を行う。2023 年度中は，対象となったニホンザル計 5 例について解剖を実施した。うち 2 例は全身解剖，3 例は一部臓器のみの部分解剖であった。これらのうち，予兆なく突然死したものが 4 例，明らかな体調不良により安楽死処置を行ったものが 1 例であった。またこれらの事例の年齢は 4〜25 歳，性別は雄 2 例，雌 3 例，体重は 6.3〜14.7 kg であった。死因は肺化膿症，鼓脹症，虚血性心疾患およびその疑い，不詳と判断した。肺化膿症は治療しうる疾患であり，早期発見及び適切な治療のため，今後当該事例について経過や解剖所見の詳細を検討し報告したい。また鼓脹症の事例については解剖上明らかな器質的異常は指摘されず，その病態については更なる検討が必要と考えられる。虚血性心疾患 2 例は加齢が主たる原因と考えられる。不詳の事例については肉眼解剖上明らかな異常を指摘しえなかった。また全例について，今後組織標本を作製し，追加の検査を実施予定である。

今後の方針決定の参考となる有益な情報を得るため，以上の結果および追加の検査などをまとめ，次年度に日本実験動物学会にて学会発表し，実際に動物実験を行っている諸専門家と意見交換を行う予定である。また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。

32. 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

田中宏和（東京都市大学 情報工学部）
則武　厚，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，これらの部位間の計算要素を特徴づけることができた。具体的な結果として，前頭前野内側部から視床下部外側部は多様な自己と他者の報酬価値情報を共有している一方，前頭前野内側部からドパミン作動性中脳核へ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。本年度得られた結果を投稿論文としてまとめており，近日中に投稿する予定である。

33. 視線を手がかりとした他者の情動理解における上丘の役割の解明

高橋真有（東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科）
磯田昌岐（生理学研究所 システム脳科学 認知行動発達機構）

社会的コミュニケーションにおいて，視覚情報が重要な入力であり，相手の表情や視線の動きによって態度や感情を認知することができる。なかでも視線は自己のメッセージを強め，修正する感情表出機能があるとされ，心的状態を強く反映していることが示唆されている。

中脳の上丘は，視覚を中心とした聴覚・体性感覚などの情報処理と Orienting response の中枢として機能し，眼球・頭部運動制御に関する多くの研究がなされている。一方で，侵害刺激などに対する avoidance reflex の中枢としても機能し，両者は上丘出力細胞の標的が異なる系であることが知られる。また, Blind Sight として知られる，大脳両側一次視覚野の障害後に，視標の存在が認識できないにもかかわらず，無意識下に視線あるいは手をかなり正確に視標に向けることが出来る現象にも上丘が関与していることが示唆されており，視覚入力が網膜−上丘−視床枕を経由して，大脳背側系の空間識の経路に達すると言われる。それに加えて上丘は，顔の低空間周波数成分を手がかりに，他者の情動理解にも関与することが示唆されているが，その神経機構は明らかにされていない。

本研究では，視標に意味を持たせる（様々な表情の写真や異なる顔方向，視線方向の顔写真を呈示する）ことにより，生態学的な価値判断（表情及び視線方向の識別を行わせる）ののちの，サッケードがどの脳部位を介するか，その神経回路を明らかにすることを目的とする。

従来の研究では，スポット光などの比較的単純な視覚刺激を用いて，上丘ニューロンの応答特性を解析する方法が主流であったが，今回は様々な刺激を用いた。具体的には，自分や他人の顔，様々な表情の顔，顔以外，さらに，アイコンタクトのある顔（正面向きの視線），アイコンタクトのない顔（横向きの視線）等，種々の視標に対してサッケードを起こすように訓練した。

今後は，通常サッケードと比較して潜時の違いを計測することで，上丘内での情報処理について調べていく。さらに，視床枕，大脳前頭眼野，辺縁系（扁桃体や黒質緻密部）での神経活動の記録を行うことで，信号の流れを明らかにする。他者の情動理解の神経機構に関する入力が，具体的に脳のどこからあるのかを見出し，特に他者の視線に関する情報が脳内でどのように処理され，サッケードにどのような影響を与えるのかについて解析を行うことで，他者の情動理解における，上丘を中心とした神経機構を明らかにしていきたい。

34. 視覚的競合事態における注意選択に関わる律動的神経活動

河西哲子（北海道大学 大学院 教育学研究院）
北城圭一（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門）

本研究の目標は，ヒトの高次認知活動の基礎となる情報処理単位の形成過程の神経基盤と，発達障害等による知覚認知機能の脆弱性に関するバイオマーカーを解明することである。このために昨年度は，実験パラダイムの開発とデータ取得，脳波解析に関わる基礎概念の学習を行った。本年度は取得したデータの解析がおもな目的であった。

具体的には，左右の視野に同時に高速で刺激を提示し，

片方の視野に持続的に注意を向けて低頻度の標的にボタン押しする課題（Heinz et al., 1994, Nature）において，知覚的群化の天井効果を最小化するために，左右の刺激の表面特徴（輝度極性）と横幅を変えた上で，図形間の課題非関連な境界特徴（形類似性と共線性）を操作した。後方部電極で見られる，視野の対側で同側半球より増強する神経活動が注意の実時間の指標となる。

健常成人 24 名のデータにおいて，行動反応（ヒット率，反応時間）の結果は共線性による注意誘導を示唆した。アーチファクトおよび誤反応を含む試行の除去後，加算平均法により算出した視覚誘発電位 P1，N1，P2，N2 成分には，注意効果および類似性や共線性による注意誘導効果が見られた。観察された効果は，離れた図形間の形状の関係性が，刺激間の競合を減少し，１つの処理単位を形成する過程に関わると考えられる。しかし加算平均法による視覚誘発電位からは限られた神経活動しか観察できない。

ヒトを始めとする生物の脳は，莫大な数のニューロンが結合した結合振動子系であると捉えられ，そこで生じる振動同期は複数の神経部位で処理された情報を機能的に統合することに寄与する（北城・山口, 2007, Vision）。そこで視覚誘発電位における注意誘導現象が確認された上記の脳波データに対して，後方部各電極のパワースペクトルの時間変化を ERSP (Event-Related Spectral Perturbation)を用いて定量化し，さらに左右半球間の位相同期の時間変化を PLV (Phase Locking Value) を用いて定量化する方法を検討した（e.g., Doesburg et al., 2008, Cerebral Cortex; Okazaki et al., 2020, Scientific Reports）。しかし実際に解析を進めるには時間が不足した。

刺激の高速提示は短時間に多くの試行数を実施可能であるため，子どもや注意の持続しづらい対象などへの応用が期待される。しかし高速提示時における時間周波数解析は一般的ではなく挑戦的な側面があり，高速提示による脳波引き込みの影響も検討の余地がある。今後，実験条件や解析パラメータに関する多角的検討が必要である。

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

鹿内友美（東京大学 大学院 総合文化研究科）
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 25 ms 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目指す。

2023 年度は，理化学研究所にて計測した PAS 中と PAS 前後の脳波データの整理を完了した。理化学研究所 CBS repository committee の審査ののち，公開データベースとした [https://doi.org/10.60178/cbs.20240220-001]。PAS 中の脳活動計測の公開データセットの前例はない。また，ダブルブラインド，シャム条件，刺激前後の脳波応答の記録といった刺激実験において関心が持たれる多くの要素をカバーしているため活用可能性が高く，PAS 研究の裾野を広げることが期待される。使用者の利便性を高めるため，近年普及しつつある Brain Imaging Data Structure (BIDS) 形式を採用した。また，データディスクリプタを執筆し Scientific Data に投稿した [Shikauchi et al., Electroencephalographic responses before, during, and after upper limb paired associative stimulation. 査読中]。

今後は，データディスクリプタの査読対応および，個人差に着目した解析結果を論文にまとめる。すでに，シャ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. 脳波位相依存刺激手法の構築と周期的な脳活動の役割に関する研究

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）

本研究課題では脳波位相依存刺激法による視覚刺激を用いた注意課題中の脳波計測データを解析し, 刺激手法の検証と脳波位相による課題成績への影響を検証している。この実験は視覚刺激提示の 200ms 前の脳波位相をリアルタイムで検出し, 特定の脳波位相の状態になった瞬間に刺激を提示している。この脳波位相の状態に依存して刺激を与える手法を脳波位相依存刺激法と呼んでいる。

まず, 刺激手法の精度を検証するために, 視覚刺激を提示する 200ms 前の脳波の位相の状態を計算し, 狙った脳波位相の状態で刺激を与えることが出来ているか確認した。結果として, 刺激提示前の脳波位相は非常に強く狙った位相に固定されており, 概ね想定通りの状態になっていることが確認できた。

次に脳波位相依存刺激による脳活動の変化を検証するために, 狙った位相ごとの Phase locking factor(PLF), Power, event related potential (ERP) の変化を検証した。脳波位相依存刺激法を用いているため, 刺激提示前の PLF に関しては非常に強く位相がロックされている。また, ERP も同様に刺激提示前では高い振幅を示している。しかしながら, 刺激提示後の変化に関しては, 刺激前と比較すると非常に小さな変化であり, 検証方法を模索する必要がある。次年度では解析手法を確立し解決していきたい。

また位相依存刺激法における課題成績の変化に関して解析を行っている。これに関しては実験参加者ごとに結果にばらつきがあり, 一貫した評価が難しい状況である。これは, 実験参加者間で狙うべき脳波位相にばらつきがあり, 単純に平均を取るだけでは検証が難しいことに起因している可能性がある。そこで, 次年度は脳波位相と成績の関係を別途解析し, 今回狙った脳波の位相の周波数,電極等と実際に計測し成績に影響を与える脳波の位相のパラメータとの近さを検証する予定である。これを実施するためにも, 脳波位相と, 脳活動, 課題成績の関係を検出する手法を構築したいと考えている。

37. 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

筒井健一郎（東北大学 大学院生命科学研究科）
北城圭一（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）

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バ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。

38. 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

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）

視覚，聴覚，触覚などの対象を通じて，対象の種類や色，大きさの属性に捉われず「数」に関して不変な特徴を抽出する数知覚はヒトの認知能力の基盤となっている。一方，数個程度の対象を瞬時に近くする能力は，乳幼児やヒト以外の動物にも生得的に備わっており，subitizing と呼ばれている。本研究では数知覚，特に subitizing に関する人工ニューラルネットワークによるモデリングと脳波計測実験の融合的研究により数知覚の神経基盤の理解を目指している。

瞬時に数を知覚・判断する subitizing の心理過程をターゲットとして, ヒトを対象とした予備的な脳波実験を生理学研究所で北城と総研大生の後藤が行った。具体的には手書き文字の数字画像（MNIST），複数個の長方形がランダムに配置されている画像の 2 種類のいずれも数を表象している画像を被験者にコンピュータディスプレイを用いて提示した。被験者は瞬時に提示された数を知覚して答える課題を行った。約 60 ch の頭皮脳波を計測した。得られた脳波データに混入する眼球運動, 瞬目等のアーチファクトの除去のための前処理 ICA（独立成分解析）を用いて進めた。一部，ICA ではノイズがとれにくい脳波信号がみられたため，前処理手法の改善を試みた。またメインの解析としては，多次元の脳波信号で同じ数の手書き数字（MNIST 画像）と複数の長方形ランダム配置画像の間で共通する成分や脳波力学系の軌道を抽出するために, 信号処理や統計的機械学習手法を検討した。

今後は, 本年度までに計測した計測データの解析を進めて，実験パラダイムをチューニングし，計測と解析手法を確定し，本実験に移行する。さらに昨年度までにテストした人工ニューラルネットワークモデルでの結果とヒト脳波の解析結果と比較することにより, 数知覚能力の背後にある脳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の個人差に関する計算論的な理解を目指す。

39. 読文機能における基礎的視覚情報処理の役割

中山遼平（東京大学 大学院 人文社会系研究科）
竹村浩昌（自然科学研究機構 生理学研究所）
植月美希（青山学院大学 コミュニティ人間科学部）

文章を滑らかに読み正しく理解すること（読文）は人間特有の能力であり，ヒトが社会生活を送る上で重要な認知機能の一つである。本研究では，基礎的な視覚情報処理と日本語の読文能力の関係を検証し，読文機能の心理学的基盤について深く理解することを目的とした。

前年度までの予備実験の結果にもとづき，本年度は比較的多数の被験者を対象とする本実験を準備し，生理学研究所において実施した。まず心理物理実験においては，視覚運動の検出と速度弁別，注意による追跡の 3 種類の視覚課題成績を測定した。また読文機能の指標として，文章音読速度，文章中の転置文字の検出成績，言語性 IQ（Japanese Adult Reading Test）を用い，心理物理実験と同一の被験者（46 人）からデータを収集した。

被験者間相関分析の結果，異なる読文機能の指標（統合的な指標として算出された主成分）と，速度弁別及び注意追跡の成績の間に相関がみられた（被験者の年齢の効果を差し引いても相関がみられた）。これらの結果は，英語の読文能力に関する先行研究とおおまかに一致することから，言語に依存しない基礎的な視覚情報処理が読文能力と一定の相関関係をもつ可能性を示唆してい

る。この相関関係が複数の互いに直交した読文成分にもとづく可能性も示唆された。具体的には，転置文字の検出に反映される逐次的言語処理や言語性 IQ に反映される予測的言語処理と運動処理の関連，音読に反映される時間処理と注意処理の関連などが考え得る。

上述の成果について，日本視覚学会で発表（中山ほか，2024 「和文読文能力と動的視覚情報処理の相関関係の検討.」）したのち，原著論文としてまとめ，国際学術誌に投稿するに至った。

40. 視覚障害発生時期，程度が与える脳視覚系への影響

小川俊平（東京慈恵会医科大学 眼科学講座）

これまでの死後脳研究や近年の MRI に代表される神経画像法の進歩により，網膜疾患のために網膜からの視覚 入力が失われるとヒト生体脳において初期視覚視路である視索やシナプス後の視放線線維，第一次視覚野の微小組織変化が惹起されることが明らかとなっている。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なった。

研究成果は，

1）飯田 将展，増田 洋一郎，寺尾 将彦，天野 薫，竹村浩昌，仲泊 聡，小川 俊平，堀口 浩史，松元 健二，中野 匡.「網膜色素変性における触覚刺激による課題依存性視覚野反応」. 第 12 回日本視野画像学会学術集会．2023 年 5 月愛知県名古屋市。学会賞★

2） Daiki Taguma, Shumpei Ogawa, Hiromasa Takemura. “Evaluation of the impact of denoising on diffusion MRI data acquired from glaucoma patients” ．第 7 回ヒト脳イメージング研究会. 2023 年 9 月．町田．東京.

3）小川俊平．シンポジウム 6．緑内障における組織障害検出法:網膜から視覚野まで．「視路変化から迫る障害検出」. 第 77 回日本臨床眼科学会。2023 年 10 月 6 日．東京.

として学会報告を行なった。

また 2024 年度においても, 研究を継続の予定である。

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

辻村誠一（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）
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）

本研究は，視覚系の皮質下領域に存在す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，既にドイツ・ユーリッヒ総合研究機構によってヒトまたは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。

現在は，4 例全てにおいて，外側膝状体の下位領域である 3 種類の細胞層(P 層・M 層・K 層)の空間位置を求め，各層における神経伝達物質受容体の量を定量化する分析を終えた。これにより，外側膝状体の受容体構造の特徴が得られた。分析の結果によると，外側膝状体の下位領域である 3 層の間に受容体構造の大きな違いは見られなかったが，僅かに M 層の受容体の絶対量が P 層や K 層に比べて高い傾向にあった。受容体の絶対量は一次視覚野と比較して少なかったが, アセチルコリン M2 受容体が他の受容体と比較して相対的に高く分布していることが分かった。これは一次視覚野の受容体構造では見られなかった特徴である。また，アセチルコリン $\alpha_4\beta_2$ 受容体の相対量も高い傾向にあった。アセチルコリンはニューロン間のノイズ相関を減少させて符号化効率を向上させることで, 感覚刺激に対する神経応答の S/N 比の改善に関与している。外

側膝状体は, 網膜から受容した情報を一次視覚野に伝達する役割を持っており, 視覚情報処理の符号化効率を上げるアセチルコリンの高い分布量は外側膝状体の情報の中継点としての役割と矛盾しない。

なお，今年度の活動として，2023 年 5 月には齋藤研究員がドイツ・ユーリッヒ総合研究機構の Nicola Palomero-Gallagher 氏の研究室を訪問し，データ分析方法について対面で学んだ。また，2023 年 9 月には，東京都町田市で開催された第 7 回ヒト脳イメージング研究会で研究内容のポスター発表(Saito et al., 2023)を行った。現在は脳画像解析によって得られたデータの統計的解析を進めており，2024 年 6 月には韓国・ソウルで開催される Organization Human Brain Mapping 2024 Annual Meeting で研究内容をポスター発表する予定であり，抄録が既に採択されている。

42. ヒト空間認識の個人差に関わる神経機構の検討

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）

今年度は竹村教授の指導の下，白質線維構造を求めるパイプラインを，東北大学細田研究室の解析 PC に構築した。①はじめに，上縦束（superior longitudinal fasciculus: SLF）を求めるための関心領域の設定を行い，SLF の 3 つのブランチを求めた（SFL I, SLF II, および SLF III）。具体的には先行研究（Amemiya et al., 2021）に準拠し，Superior frontal gyrus (SFg), middle frontal gyrus (MFg), prefrontal gyrus (Prg) をカバーする関心領域（SFgL/SFgR, MFgL/MFgR，PrgL/PrgR，前交連を基準とする冠状面スライス）と，頭頂白質領域をカバーする関心領域（PaL/PaR，後交連を基準とする冠状面スライス）を，それぞれ手動で描画した。また，弓状束と脳梁のトラクトグラフィを除外するための関心領域（TeL/TeR, MidSag）を手動で描画した。これら 11 個の関心領域の描画を，約 180 名に対して実施した。②続いて，白質微細構造指標を分析するプログラムを構築した。当該プログラムを実行し，約 90 名の SLF の白質微細構造指標を算出した。具体的には，Vistasoft, Matlab brain anatomy (MBA), Automated Fiber Quantification (AFQ; Yeatman et al., 2012) を用いて，①で得られた各 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。

③最後に SLF の各ブランチにおける微細構造指標とヒト空間認識の個人差の相関関係を検討するため，細田研究室内で，同一実験参加者から既に取得される行動データの整理を実施した。

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。

43. ヒト前頭葉における白質線維束と脳機能の関連についての研究

本村和也（名古屋大学 医学部 大学院 医学系研究科 脳神経外科学）
竹村浩昌（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 感覚認知情報研究部門）

ブローカ野と前補足運動野，補足運動野，中心前回下部を結ぶ深部白質線維束は前頭斜走路（以下，frontal aslant tract; FAT）と名付けられている。左前頭葉腫瘍患者のから術前・術後に取得された拡散強調画像を含む MRI データについて，拡散強調 MRI およびトラクトグラフィーの専門家である生理学研究所の竹村浩昌教授と議論を行い研究の方向性をまとめた。FAT を始めとする前頭葉の白質線維束の位置や空間走行を個人脳レベルで求める準備を進めた。また名古屋大学医学部附属病院で患者さんから得られたデータを竹村浩昌教授と共有し解析できるよう, 名古屋大学医学部での倫理申請を行い承認が得られた。生理研での倫理申請を行い，承認を得たので，実際のトラクトグラフィー解析を行った。現在解析中であるが，今後もさらに継続していく予定である。

44. MRI 画像を用いた聴覚路と連合野を含む各脳領域間の結合性の検討

金田大太（医療法人さわらび会福祉村病院 神経病理研究所）

（意義）難聴を有する症例の高次・心理機能検査は，感覚器である内耳の影響，あるいは言語理解を含む高次機能の障害が要因であるかの判別がときに困難であり，神経変性疾患や認知症疾患の誤判定につながる恐れがある。このため本研究では MRI 画像を対象に聴覚路と連合野を含む各脳領域間の結合性を検討し，ヒトの聴覚・言語処理特性などを脳画像から検討の上，各領域の連絡線維束を定量評価することが診断に寄与するかを検討することを目標とした。

（対象）福祉村病院の倫理委員会の承認に基づき 1.5TMRI 装置において撮像された被験者の MR 画像とした。構造 T1 画像に加え, 拡散テンソル画像として b=1,000 30 軸 b=2,000 30 軸を撮像し，加えて b=0 画像について AP,PA の対方向での撮像を行なった。脳画像データについては匿名化を施した。

（方法と結果）上記プロトコルで撮像ののち死亡され，福祉村病院ブレインバンクにおいて剖検が施行された症例の病理学的検討を行うことを目標とし，研究期間中に剖検の許諾を得た症例は 37 例に達した。いずれの症例も病理学的に髄鞘染色を施し病理学的な評価は順調に進捗した。また健常コントロールならび先天性聾の症例につき解析ソフトウェア（FSL, MRtrix3）を用いて whole brain tractography を取得，良好なクオリティを確認した。一方，MRI 解析においては，念頭においた AFQ(Automating Fiber-tract Quantification)については作業環境構築に問題があり実現に至らなかった。

代替策として b=1000・30 軸データを別ソフトウェアである FSL; BEDPOSTX を用いて描出を試みた。側頭葉―頭頂連合野の MLF（Middle long fasciculate），arcuate fasciculus (AF) の描出には良好な結果を得たが，1.5T・b=1,000・30 軸での評価による妥当性には疑問が残ること, 一次聴覚野である Transverse temporal gyrus(Heschl 回) からの徒手的なトラクトグラフィは，解剖学的差異により再現性に乏しい可能性が示唆された。

一次聴覚野に関心をおいた解剖学的アトラスとして HCP-MMP atlas (Glasser et al. 2016) を用いた freesurfer の parcellation 利用が妥当と考えられるが (Cerebral Cortex, 2023, 33, 62076227) BEDPOSTX での利用が困難と判明した。

（結語）最大の問題点として，37 例の剖検例中，聴力に関する臨床的定量化が可能な剖検症例を期間中得ることはできなかった。剖検脳病理所見との対比を主眼とおいた本テーマは短期での実現性が乏しいと判断し，本研究は本年度にて終了とする。一方，今回得られた剖検脳の病理所見が付随する拡散テンソル画像は貴重と考えられる。今後は言語機能に関する高次機能検査と軸索の免疫染色を行い定量的測定を試みるアプローチを継続していくこととした。

45. 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

乾　幸二（生理学研究所 生体機能情報解析室）
西原真理（愛知医科大学 疼痛緩和外科･いたみセンター）
杉山俊介（岐阜大学 大学院 医学系研究科 精神医学）
竹内伸行（愛知医科大学 大学院 医学系研究科 精神科学）
絹川友章，谷口智哉（名古屋大学 大学院 医学系研究科 麻酔･蘇生医学）

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，顕著なプ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，それを用いた解析を行い，研究成果を論文にまとめました。

短潜時と長潜時のプレパルス抑制の組み合わせを通じて，抑制メカニズムが興奮性経路とは別の特定の回路に起因することを明らかにしました（Takeuchi et al., 2023）。また，神経振動の高調波の性質を利用した研究で，40 Hz の神経振動がベータ帯から低周波ガンマ帯の神経振動を抑制する可能性があることを示しました（Sugiyama et al., 2023）。さらに，聴覚誘発電位におけるペアパルス抑制とプレパルス抑制が年齢と性別によってどのように影響を受けるかを調べ，その結果を臨床応用へと繋げました（Inui et al., 2024）。ペアパルス抑制，プレパルス抑制，P50 ゲーティングなどの電気生理学的指標は，異なる側面がある一方で，共通の抑制メカニズムを持つ可能性があります。これらの指標を組み合わせることで，感覚情報処理の抑制機能が損なわれた様々な疾患（統合失調症，双極性障害，自閉スペクトラム症，アルツハイマー型認知症など）の病態生理において新たな知見をもたらす可能性があります。

46. 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

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。このヒトの情報抽出機能を明らかにするために，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コントロール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，各種音響物理パラメータに対応する AEF を MATLAB, BESA 等による波形解析と位置推定，および，SPSS による統計分析を行い，以下の結果を得た。

参加者は 7 音素 4 音節からなる合成音声刺激に対し，子音・母音の音節単位に対応する 4 つの AEF M100 成分が上側頭領域から観測され，その神経活動の位置は Superior temporal gyrus, Heschl's gyrus に推定された。刺激音声の持続時間と観察された M100 成分の数との間に強い相関を示し，また，主観評価実験で得られた知覚された音の数と MEG 計測で観察された M100 成分の数は強く相関を示した。その知覚時間窓の範囲は，75–94 ms と推測された。この知覚時間窓に関する知見は，ヒトの聴覚系における音声情報処理の機能単位への理解，および，高速合成音声生成システムの時間的最適化に寄与するものと期待される。本解析結果をまとめ国際論文誌に投稿した。

さらに，連続音声の基本構造を模した連続音の変化構造に対応する AEF の実験データ解析，および，有意味連続音声と無意味連続音声それぞれ対する AEF の実験データ解析も進めた。その結果，参加者が無意味と判別できる連続音声の各音響情報の変化時点に対応する顕著な神経活動が観察されることが分かってきた。

今後，連続音声の基本構造を模した連続音の変化構造に対応する AEF の解析，および，有意味連続音声と無意味連続音声それぞれ対する AEF の解析をさらに進め，各音響物理パラメータと神経活動の対応関係を明らかにし，その結果を原著論文にまとめ，国際誌に投稿し，聴覚情報処理機能への理解をさらに深めていく。

47. 突然の聴覚情報変化に対する脳応答の多角的検討

元村英史（三重大学 医学部附属病院 精神科神経科）

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 値や施行間一致率が増強します。これらの挙動は脳波や脳磁図によって明瞭に捉えることができ，40 Hz の頻度で音刺激を呈示した場合に最大の反応を示すとされます。我々は以前に，40-Hz クリック連発音の音圧を途中でベースラ

インから増加（+5, +10, +15 dB），減少（-15, -10, -15 dB）させた逸脱刺激と終始音圧が変化しないコントロール刺激をランダムに呈示し，神経振動の位相変化を調べました。40-Hz 神経振動の位相は一過性に速化し，再び定常に戻ります（所謂，脱同期）。更に，その速化の程度は音圧の物理的変化量に依存することを明らかにしました（Motomura et al., 2019; Brain Sciences）。

この刺激パラダイムを用いて記録した右利き健常者 15 名の脳磁図データについて，本年度は双極子追跡法により聴覚野に推定された左右一組の皮質活動を標的とした時間周波数解析を行いました。位相変化と同様に，音圧の増減問わず，物理的変化量に依存して，40-Hz 神経振動の振幅と施行間一致率は一過性の減弱を示しました。興味深いことに，変化させないコントロール刺激においても振幅と施行間一致率に有意な減弱を認めました。つまり，音圧変化に対する 40-Hz の脱同期には末梢からの新たな聴覚情報の入力は必須ではなく，感覚記憶に基づく変化検出に関わる高次脳機能を示唆するものと考えられます。

γ 帯域（特に 40 Hz 付近）の神経振動が認知機能に関わることはよく知られています。しかし，周囲の環境変化に対する変化応答は生存する上で最優先とされるべき情報処理活動です。40-Hz 神経振動は変化応答における重要な役割を担い，その脱抑制の程度が物理的変化量に影響されることは理に適っています。これまでに精神疾患の神経振動研究は，神経振動振幅や同調性そのものを解析標的としたものが多くみられますが，神経振動の脱同期を評価する本実験のパラダイムを用いることで，新たな視点から精神疾患における情報処理異常に迫れるのではないかと考えます。

48. 経頭蓋電気刺激による聴覚誘発脳磁界の変調

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 48 000 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おり，様々な解析を行っている。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。現在，脳磁場計測を行うことが困難であるため，追加実験は脳波を用いて行う予定である。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。

49. 構成的アプローチによる最小神経細胞ネットワークを用いた情報処理システム構築の試み

安田賢二（早稲田大学），曽我部隆彰（生理学研究所）

脳内では，神経細胞がネットワークを構築して記憶，認知，判断，創発などの情報処理を行なっている。他方，神経細胞を用いて人工的な演算回路を創るには，神経細胞の配置だけでなく，神経突起の極性を制御して，電子回路のようにあらかじめ設計した興奮伝導方向性を持った回路パターンを設計通りに構築するために，軸索や樹状突起を特定の隣接する神経細胞に結合させて神経回路パターンを構成的に構築技術の構築が必要となる。本共同研究では，細胞培養中であっても微細構造を追加工できる独自技術であるアガロース微細加工技術を利用し，結合方向を完全に制御した軸索と樹状突起によって繋がれた神経細胞最小ネットワークを構築し，この神経細胞ネットワークの演算，記憶などの回路機能の動作を確認することを目標としている。今年度は，前年度までに本共同研究で開発に成功した２つの改良型アガロース微細加工技術を活用して，実際に異なる神経細胞から伸長した神経突起を回路化するために１本ずつ自在に配線（配置）する技術の開発を引き続き推進した。

前年度にアガロース加工技術で構築した神経突起伸長用チャンネルパターンを用いて，２つの神経細胞から伸長した軸索と樹状突起を誘導して結合させることに成功したが，その後，培養時間が経過するに従ってパターン内に２つの細胞それぞれから他の神経突起が侵入して軸索―樹状突起の一方向結合のみならず複数の結合が追加され２細胞間に双方向の伝導が実現してしまうこととなってしまい，長期培養後にパッチクランプ計測を行うと期待した一方向伝導計測が難しいことが判明した。

この問題を解決するために，神経突起の曲げ角の限界を利用した屈曲通路の屈曲点での神経突起先端の停止の可能性を検討した。図１に示したようにアガロース微細通路をさまざまな角度θで屈曲させたときの，神経突起先端の伸長が屈曲点で停止する角度の特性を確認した。アガロース微細加工技術を用いると図２に示したような１本の神経突起を屈曲させる微細通路を培養皿上に構築することができる。そこで神経細胞１細胞を培養すると，図３に示したように屈曲角が小さいときには神経突起がアガロース微細通路内部を伸長して屈曲点を超えて伸長した。また，屈曲点を超えて伸長した神経突起の軸索分化は MAP２の蛍光免疫染色で確認された（図４）。このことは屈曲があっても神経突起が伸長する場合には伸長によって軸索分化が問題なく起こることを示している。つぎに屈曲角θの増加に対する神経突起の屈曲点を超えた伸長の性質については，図５に示したように 90° を超えたところで伸長が停止することが明らかになった。

今後は，この神経突起の先端停止技術を利用して神経突起の空間パターン配置を行なった神経回路の電気生理的な手法での刺激応答計測を進める予定である。

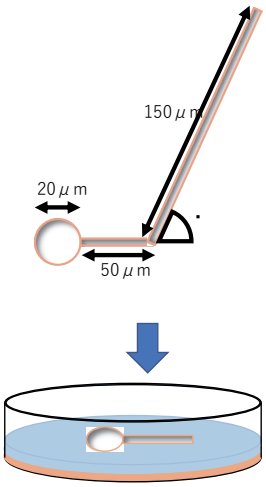


図1. 実験方法

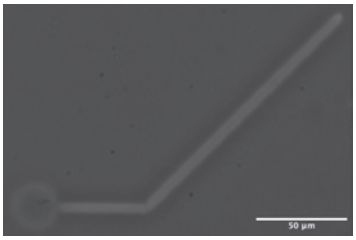


図2. アガロース加工後の顕微鏡画像

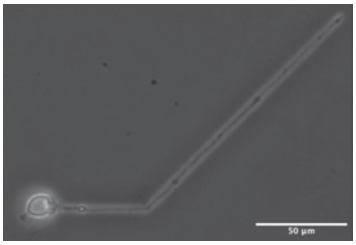


図3. 伸長する神経突起の顕微鏡画像

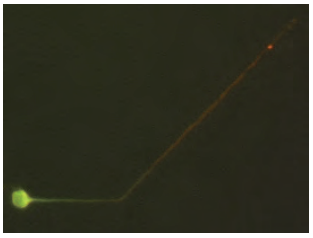


図4. 神経突起の免疫染色の蛍光画像

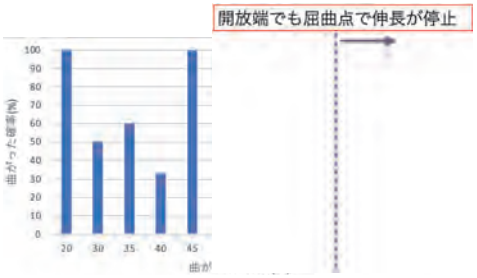


図5. 屈曲角に依存した神経突起の伸長特性

50. カフェイン投与マウスの中枢時計解析

田原　優（広島大学 大学院 医系科学研究科 公衆衛生学）
榎木亮介（生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門）

カフェインは，培養細胞において周期延長，振幅増加，位相シフト作用を示す（Narishige et al., 2014）。一方で，夜行性マウスへのカフェイン投与は中枢時計の光同調を抑制するが，昼行性のリスではその応答は逆になり，そのメカニズムは未解明である。本研究では，カフェインによる中枢時計やその周辺の神経核の時計遺伝子発現変化，行動リズムへの影響について検討する。

マウスへの 0.1％ カフェイン＋1％ スクロース水自由飲水投与により，活動リズムの位相が後退し，個体によってはさらに夜行性から昼行性にまで変化することを見出した。さらに個体によっては，通常の明暗環境にも関わらず，長周期のフリーランリズムが見られることも分かった。当初はイメージングによりカフェインの影響を見ることを目的にしていたが，本現象をさらに行動レベルで追求することを優先した。その後，恒明条件下でもカフェイン飲水による長周期行動が見られること，中枢時計破壊マウスでも不安定であるが長周期のフリーラン行動リズムが見られることを明らかにした。

来年度は，カフェイン投与マウスの中枢時計や大脳皮質の in vivo カルシウムイメージングを試みる。また，榎木先生の有する，中枢時計シングルセルイメージング解析技術を用いて，中枢時計を含む培養脳スライスに対するカフェイン投与の影響を検討したい。

生理研榎木准教授とは，1 月 19 日に研究所内で対面でのディスカッションを実施し，さらにその場で所内研究者を対象に講演を行う機会を設けた。田原優「食べるタイミングを考える栄養学 ～プレシジョン時間栄養学を目指して～」。多くの方（対面，オンライン合わせて約 30 名）に参加頂けて，有意義な研究会となった。

51. 食事によって活性化する神経細胞の in vivo imaging 解析

戸田知得（熊本大学 生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座）
榎木亮介（生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門）

食事によって栄養を摂取すると脳内の一部の神経細胞が活性化し食欲の抑制などに関与する。視床下部には末梢組織からのホルモンや上行性神経活動の情報を受け取る神経細胞が存在し，食欲，全身代謝および感情の調節に重要な役割を果たす。しかし，食事中および食後に視床下部の神経がどのような活動変化を示すかは十分に分かっていない。本研究では視床下部腹内側核にアデノ随伴ウイルスを投与し GCaMP6 を発現させ，ミニチュア顕微鏡を用いて食事中のマウスにおける視床下部の神経活動を観察した。ミニチュア顕微鏡は open ephys の Miniscope V4 を用いた。実験は順調に進み，データ処理は榎木先生および李明亮博士の指導のもと python コードの Minian (Dong Z, eLife, 2022) を使った。現在，データを解析中である。

今後の課題が 2 点ある。食事行動は数秒間の行動ではなく，空腹から餌を見つけて咀嚼し，飲み込んで様々な内分泌ホルモンが出てきて食欲を抑えるような数時間におよぶ調節である。Miniscope V4 ではマウスに取り付けたミニチュア顕微鏡からパソコンまでをケーブルで繋ぐ。マウスが同じ方向に動くとケーブルがねじれるので，これを解消する必要があり，ロータリージョイントを用いて解消する予定である。また，数時間に及ぶ食事行動をすべて撮影すると膨大なデータ量になり，これを全て python で解析すると情報量が多すぎて時間がかかるし，行動と神経活動を一致させる解析が進まない。どのように撮影していくのが最善かを見つけることが今後の課題である。

52. 運動学習に伴うシナプス可塑性の微細構造解析

孫　在隣（大阪大学 大学院 歯学研究科）

動物が外的環境に適応するための学習や記憶において，シナプス可塑性は重要な生物学的プロセスである。多くの先行研究においても，学習に伴って大脳皮質ニューロンにシナプスの新生や長期増強などのシナプス可塑性が観察されている。一方で，特定の学習に際して神経伝達効率が可塑的に調節されたシナプスが，どのニューロンとどのニューロンとの結合であったのかは依然としてほとんど明らかになっていない。このシナプス入力源を明らかにするには，これまで生体観察に用いられてきた 2 光子顕微鏡の空間分解能では困難であり，そこからさらに高解像度の光学顕微鏡や電子顕微鏡を用いた微細構造観察が必要である。本研究では，運動学習において可塑的に結合が変化したシナプス前軸索についての形態学的情報を，post hoc 免疫組織化学法や光学・電子顕微鏡相関解析法（Correlated Light and Electron Microscopy, CLEM）を用いて明らかにすることを目指している。

運動学習に際し観察されたシナプスの可塑的変化を生体 2 光子イメージングにより追跡すると，動物個体の学習効率とシナプス長期増強や長期抑圧の挙動とに相関があることが判明した。この長期増強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たところ，皮質-皮質間結合と視床-皮質結合でその集団的挙動に差異があることが判明した。個々のシナプスの伝達効率は同一樹状突起上の他のシナプス集団の挙動に大きく影響を受けていることがわかった。

この群発的シナプス可塑性を引き起こすメカニズムを明らかにすべく，さらにそのシナプスを含む周囲の微細構造を ATUM-SEM 法による 3 次元電子顕微鏡解析により網羅的に解析している。樹状突起の機能的セグメントにおいて，隣接するシナプスが神経支配される軸索形態を再構築することで，新たなシナプスのクラスター形成メカニズムが明らかになりつつある。次年度も引き続き解析を進める予定である。

53. 運動学習による抑制性シナプス可塑性の動態

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) II/III 層において, 運動トレーニング後の AMPA 受容体や GABA 受容体を介したシナプス可塑性は，運動学習メカニズムの背景と考えられている[1, 2]。また，これまでの研究から，V 層錐体細胞は II/III 層とは異なる様式のシナプス可塑性が引き起こされることが分かったが，その背景にある形態変化はよく分かっていない。そこで本研究では多光子顕微鏡を用いた生体ライブイメージングによって運動学習後の神経細胞のスパイン形態変化を観察した。

実験動物には 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）を行った。形態観察はオープンスカル法を用い，多光子顕微鏡（Nikon, A1 MP $^{+}$/A1R MP $^{+}$）にて運動直後 30 分後の一次運動野の軸索を観察した。運動は 2 日連続行い, 30 分後に撮影を行った。取得した画像は 3×3 メディアンフィルター処理をした後，オフライン解析を行った。スパインをマニュアルでトレースし，大きさを定量した。また，運動学習に伴って変化するスパインの数をカウントした。

マウスは 1 日目のトレーニング中からロッド上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。運動学習によりスパインヘッド体積は有意に増加し，平均すると連続 2 日間増加し続けた。スパイン数は運動直後より有意に増加する一方で, 減少するものも観察された。

本研究で観察したスパインは，主に V 層から浅層へ投射されたもので，皮質脊髄路の起源となる V 層の錐体細胞の形態は運動学習後 30 分以内にダイナミックに変動することが明らかとなった。今後はライブイメージング後のポストホック免疫染色によって, スパイン形態のソースとなる領域を同定し, 学習依存的なシナプス可塑性のメカニズムを解明する。

[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)

54. 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

仙波和惠，Tatjana Golovin, Can Sozuer（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，星状膠細胞突起が 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て，2023 年度は，興奮性と抑制性のシナプスに関して３次元再構築と定量解析を進めた。

星状膠細胞突起とシナプスの距離関係については，断眠の後は，睡眠の場合に比べて，ORX 細胞のシナプスにおいて，星状膠細胞突起がクレフト近辺に存在する確率が，30％近く減ることをすでに示したが，三者間シナプス構造の変化に関して，興奮性，抑制性シナプスを区別した分析を進めた。安眠条件では，興奮性と抑制性シナプスで違いがないことを確認し，断眠条件でも，違いがないようであったが，これを確認するために，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た。また，本研究の結果得られたアストロサイト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。

ORX 細胞の表面の 50-70％は，大変に薄い（約 100 nm）星状膠細胞突起シートに覆われているが，断眠によって，その割合がどのように変わるか，についての解析を進めた。シナプスにおける星状膠細胞突起のダイナミックスと比較する。

これらの観察は，星状膠細胞が 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，グルタミン酸拡散シミュレーション解析も使って，睡眠条件の違いがもたらす OX 細胞上の興奮性と抑制性シナプスと星状膠細胞突起との関係を質的また数量的に理解したい。

55. 大脳皮質ソマトスタチン陽性細胞のサブタイプの同定

森島美絵子（同志社大学 脳科学研究科）
フランシスクス アドリアン アガハリ，川口泰雄（玉川大学 脳科学研究所）
窪田芳之（生理学研究所）

大脳皮質の GABA 作動性細胞は，パルブアルブミン，ソマトスタチン，VIP などの遺伝子の発現が異なる基本的クラスから成ることが分かっている。各クラスに属する細胞も遺伝子発現・電気的・形態的特徴が多様であることが知られているが，それらが連続的に分化しているのか，または，独立したサブタイプを形成するのかは分かっていな

い。特に多様性が高いソマトスタチン発現細胞の構成については, 多数のサブタイプへの分離が可能とする研究から, 多くは連続的に分化しているというものまである（Gouwens et al. 2020; Scala et al. 2020）。私たちは前頭皮質 5 層で，低域値カルシウムスパイク（LTS）を出すソマトスタチン発現細胞が, そのLTS強度の違いに対応して, 錐体細胞の投射細胞サブタイプへの結合様式やシナプス伝達特性が異なることを見つけた （Morishima et al. 2017）。そこで私たちは，GABA 作動性細胞の多様化を理解するには, 各層の投射細胞のサブタイプとのシナプス結合関係から理解する必要があると考えている。現在は，前頭皮質 2/3 層で，皮質間投射細胞サブタイプとのシナプス結合・伝達特性を調べることで, ソマトスタチン発現細胞多様化の機能的意味を明らかにしようとしている。その解析過程で, 細胞内脱分極で引き起こした連続発火の規則性が, 2/3 層ソマトスタチン発現細胞の中で大きく異なることを見つけた。本共同研究では，生理理学研究所の脳組織処理・顕微鏡設備を活用して, 電気的性質を同定したソマトスタチン発現細胞の定量形態解析を進めてきた。その結果，脱分極発火の規則性の違いに対応して, 樹状突起の垂直分布だけでなく, 軸索の 1 層内分布パターンも異なることを見つけた。これらのことは，2/3 層ソマトスタチン発現細胞も, その発火様式に応じて錐体細胞投射サブタイプへの抑制様式を変える可能性を示唆している。

56. アルギン酸ゲル包埋したラット膵島のガラス化保存と糖尿病モデルへの移植

保地眞一（信州大学 繊維学部）
平林真澄（生理学研究所）

膵臓は各種消化酵素を分泌する腺房細胞と血糖値を内分泌制御する膵島から構成されている。自己免疫疾患により血糖値を下げるインスリンを作れなくなる 1 型糖尿病の根治療法として膵島の肝内移植が注目されているが，慢性的ドナー不足を克服して膵島移植が普及するためには超低温保存技術との抱き合わせが鍵となる。そこで本研究では，ガラス化・加温ラット膵島の品質改善に向けて，肝由来脱細胞化マトリクス（LDM）との共培養による膵島機能の回復・強化を目指した。ラット肝臓を高静水圧処理することにより調製した LDM を細胞外マトリクス成分として，0，30，60，または 90 μg/ml の濃度で新鮮膵島と 24 時間，共培養した。FDA/PI 染色により求めた膵島生存率には 98.7 %から 99.6 %と高レベルで差はなかったが，グルコースに応答して膵島から分泌されるインスリン量（刺激指標 SI＝20 mM グルコース刺激時の値÷3 mM グルコース刺激時の値）は無処理区の 6.5 と比較して 30 μg/ml LDM 区では 12.1，60 μg/ml LDM 区では 12.7 にまで増加した。60 μg/ml LDM 処理膵島 100 個をナイロンメッシュデバイスに搭載してガラス化・加温しても生存率やインスリン分泌能は改善されなかったが, 加温膵島を 60 μg/ml LDM の存在下で 12 時間回復培養することでインスリン分泌能は改善された (SI 値は 3.5 から 5.0 に)。驚くべきことに，インスリン分泌において熱処理 (70 °C，30 分) した LDM やラット膵臓由来の脱細胞化マトリクス，さらには市販のマトリゲルにも LDM と同様の新鮮膵島機能強化･ガラス化膵島機能回復の作用が認められた。このように，酵素消化による膵島単離工程のみならず，ガラス化・加温工程で引き起こされた膵島周囲の微小環境の非生理学的変化は，LDM との共培養によって回復させられた。しかし腎被膜下移植膵島の血管上皮細胞マーカーCD-31 レベルに差はなく，LDM 中に豊富に存在すると仮定された増殖因子の血管新生促進効果を確認するには至らなかった。

57. ラットにおける効率的な精子幹細胞移植法の確立

中村隼明，堀内拓海（広島大学 大学院 統合生命科学研究科）
平林真澄（生理学研究所）

本研究では免疫不全マウスへの異種間移植を利用してラット精子幹細胞の活性を正確に解析できるか検討した。全身で赤色蛍光タンパク質を発現する *Rosa26-tdTomato* 成獣ラットの精巣細胞を移植した結果, 宿主ラットと免疫不全マウスのいずれの精巣においてもラット精子幹細胞に由来する tdTomato$^+$コロニーが観察された。ドナー精巣細胞 1.0×10^5 個あたり形成されたコロニー数は, 宿主ラットと免疫不全マウスで有意差は認められなかった（10.7±7.5 個 vs 11.1±1.4 個）。一方，コロニーの長さには顕著な違いが認められ, 宿主ラットが免疫不全マウスと比較して有意に長かった（7.0±0.8 mm vs 5.3±0.2 mm (P<0.05)）。コロニーあたり含まれる精子幹細胞の数を比較するために GFRα1$^+$細胞の数を測定した結果，宿主ラットが免疫不全マウスと比較して有意に多かった（723.1±134.8 個 vs 192.7±32.1 個 (P<0.05)）。また，GFRα1$^+$細胞のユニット構成比にも違いがあり, 同種間移植では 8 個以上の合胞体の割合が高かったのに対し, 異種間移植では単一細胞の割合が高かった。興味深いことに，宿主ラットならびに免疫不全マウスにおける GFRα1$^+$細胞のユニット構成比は，それぞれ正常なラットと正常なマウスにおける構成比とほとんど同じであった。続いて，可逆的なレチノイン酸合成阻害剤（WIN18,446: WIN）の一時的な投与が，ラット精子幹細胞の異種間移植によるコロニー形成効率を改善するか検討した。その結果，ドナー精巣細胞 1.0×10^5 個あたり形成されたコロニー数は WIN の投与によって約 2 倍に増加した。一方，コロニーの長さやコロニーに含まれる GFRα1$^+$細胞数に有意差は認めらなかった。また，GFRα1$^+$細胞のユニット構成比も同程度であった。以上の結果より, 免疫不全マウスへの異種間移植を利用してラット精子幹細胞の活性を定量的に解析できるが，コロニーの長さや, コロニーに含まれる GFRα1$^+$細胞数およびそのユニット構成比に顕著な違いが認められたことから, 移植された精子幹細胞は宿主となる動物種の微小環境の影響を受けることが示唆された。本研究における実験動物の取扱い等は, 自然科学研究機構ならびに広島大学の動物実験指針に従って適切に実施した。

58. ホログラフィック刺激による痛覚神経回路の機能ダイセクション

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 多細胞回路動態研究部門）

本研究の目的は，和氣研究室で開発されたホログラフィック光刺激装置を駆使して，痛覚情報処理と情動形成の回路メカニズムを解明することである。さらに並行して，マウス用ホログラフィック光刺激装置をベースとして，ショウジョウバエ脳機能をニューロン・回路レベルで解析できるホログラフィック二光子顕微鏡を開発することを目指す。

本年度は，アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを駆使して特定の痛覚ニューロンの活動可視化および遺伝子操作を行うことを目指して, 各種セロタイプの AAV ベクターを網羅的にマウス足裏からインジェクションし，その発現パタンを決定した。その結果，AAV6 および AAV9 セロタイプを使うと，高い特異性を持って一部の痛覚ニューロンをラベルおよび操作できる可能性を見出した。

加えて，ショウジョウバエ用の二光子顕微鏡にホログラフィック光刺激ユニットをアドオンするために光路等の検討を行い，ショウジョウバエ脳ニューロンの大きさに相当するラウンド刺激ができるようになった。今後さらに調整を加えて，二光子イメージングと光刺激装置を組み合わせて，特定の行動や応答を再現する研究を展開する予定である。

59. 低温 Ca^{2+}シグナルを担う分子メカニズムの研究

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 生命農学研究科）

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，概日時計が不死化した培養細胞株に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概日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）。NCX は低温性 Ca^{2+}流入を媒介するが, NCX 単体では温度低下に応じて活性が低下することが知られている。そこで，生理学研究所の富永 真琴教授との共同研究により，低温性 Ca^{2+}シグナルを駆動する仕組みを詳細に解析した。まず，環境温度変化に応じて，培養細胞の静止膜電位がどのように変化するのかをパッチクランプ法により解析した。その結果，37 度から 25 度への温度低下に応じて，NIH3T3 細胞の静止膜電位は脱分局側に変化することを見出した。この低温性脱分極は細胞外液の Na^+イオンが無い状態でも観察されたため，Na^+非依存性であることが分かった。今後，この膜電位の変化を担う責任分子を阻害剤によって同定する。また RNAseq 解析により，NIH3T3 細胞に発現するイオンチャネルを把握することで，低温性脱分極を担う分子の候補を絞る。また，低温性脱分極が NCX による低温性 Ca^{2+}流入にどれほど関与しているのかを理解するため，培養細胞を用いた Ca^{2+}イメージング実験により解析する。

60. 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

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その前駆細胞が生じることが分かっているが，それがどのような経路を通って脳に定着を開始するのかはまだ明らかにされていない。最近私たちは，生体イメージングによる動態解析，フェイトマッピングを用いた細胞追跡調査を通じて，ミクログリアには少なくとも 2 つの異なるルートをたどって大脳皮質原基に定着することを見出した。すなわち，一つは E9〜10 頃にミクログリアの性質を備えて大脳原基内を移動して定着する集団であり，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関連マクロファージに由来する集団である（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関連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。

2023 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，脳室マクロファージ侵入の場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，脳室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。問題が解決の方向に向かったので，次年度は，脳室マクロファ

ージ付着部位における詳細な構造解析を通じて周辺細胞との相互作用の理解を進め，脳室マクロファージの侵入を時空間的に制御するメカニズム，それに関わる分子同定を進めていく予定である。

61. 神経分泌リガンド LGI ファミリータンパク質の機能解析

宮﨑裕理（名古屋大学 大学院 医学系研究科 神経情報薬理学講座）
大塚　岳，吉村由美子（生理学研究所）

LGI ファミリー遺伝子（LGI1〜4）は中枢及び末梢神経系に発現する分泌タンパク質をコードする。LGI ファミリー遺伝子の変異は種々の脳神経疾患の発症と関連することが報告されている。我々はこれまでに，LGI ファミリータンパク質の分子機能解析を行い，ファミリータンパク質が神経細胞内の異なる細胞内分布を示すこと見出している。特に LGI3 は髄鞘化された軸索上の傍パラノードと呼ばれる領域に限局して存在することが我々の研究から最近明らかとなった。そこで本共同研究では LGI3 が有する傍パラノードにおける生理学的な機能を明らかにすることを目的として，電気生理学的解析を試みた。LGI3 ノックアウト（KO）マウス脳に子宮内電気穿孔法によってチャネルロドプシン遺伝子（ChR2）を発現させ，急性脳スライスの光遺伝学的手法を用いた電気生理学実験を行ったところ, LGI3 の欠損は髄鞘化された軸索における活動電位伝搬やシナプス伝達の短期可塑性に影響を与えることが明らかとなった。また，これは軸索上に局在する電位依存性カリウム（Kv1）チャネルに依存していることを選択的な阻害剤を用いた検討によって見出した。実際に，LGI3KO マウスでは軸索を伝播する活動電位波形が Kv1 チャネル依存的に変化していた。これらの結果は，マウス脳内で LGI3 が Kv1 チャネルと相互作用し，LGI3KO マウスでは傍パラノードにおける Kv1 チャネルのクラスター様の局在が特異的に阻害されるというこれまでの検討結果とよく一致していた。さらに，軸索以外の神経細胞の膜固有特性および発火特性については野生型マウスと LGI3KO マウス間に明らかな差がなかったことから, LGI3 の欠損による生理学的影響は軸索の傍パラノードに特異的に起因していることが示された。

本共同研究の成果を含む LGI3 の分子機能解析に関して Cell Rep 誌に報告した［Miyazaki et al., Cell Reports (2024)］。

62. PRV ベクターを用いた紫色光照射により脈絡膜血流量を調節する神経回路の解析

吉田　哲（慶應義塾大学）

近視は，眼軸長が伸長することにより網膜にピントが合わなくなることによる眼の疾患である。我々のグループは，紫色光照射に近視進行に対する抑制効果があること，非視覚系オプシンの 1 種 OPN5 が紫色光を受容することにより脈絡膜の血流が上昇し眼軸長の伸長が抑制することを見出している。本共同研究において，吉田は OPN5 陽性網膜神経節細胞が脈絡膜血流を調節する神経回路を，貴研究所の近藤邦夫博士との共同研究で，PRV ベクターを用いて解析を行うことにした。

GFP を発現する PRV ベクターを野生型マウスの上脈絡膜腔にインジェクションし，継時的に，そのマウスの脳および視神経を含む眼球を摘出して，免疫組織学的解析を行った。まず，マウスの上脈絡膜腔に PRV ベクターをインジェクションするにあたり，細いガラス管を引いて作製したガラスマイクロピペットを用いて上脈絡膜腔に液体を注入する方法を確立した。まず，ガラスマイクロピペットを電気生理学実験で用いるマニピュレーターにセットした。次に，ドミトール，ミダゾラム，ベトルファールの三種混合麻酔薬で麻酔をかけたマウスの眼の強膜に 34G 針で小さな穴を開けた。その穴にグラスマイクロピペットの先端を挿入し，ウイルス液を注入した。注入する際，眼圧が高く液体が入りにくいため，油圧式のポンプを使用した。実際の PRV ベクターのインジェクションは，吉田が生理学研究所にて行った。

PRV ベクターをインジェクションした個体は，インジェクションした日から 3~5 日目に，近藤博士が生理学研究所にて 4 % PFA で環流固定した後，脳を取り出した。脳サンプルは，慶應義塾大学に送られ，吉田が薄切し，抗 GFP 抗体を用いて免疫染色を行った。GFP のシグナルは，上唾液腺核，室傍核，視索上核，　視交叉上核などに認められた。視索上核，　視交叉上核は OPN5 陽性網膜神経節細胞が投射することが報告されていることから，この神経回路が脈絡膜血流調節に働いている可能性が示唆された。

また，近藤博士から，PRV ベクターを細胞に感染させて増幅し，精製する工程についても技術指導をしていただいた。

63. イオン輸送体の機能解析

魚住信之　(東北大学 大学院 工学研究科 バイオ工学専攻)

植物イオン輸送体の機能を電気生理学的手法によって解析を行う。久保研究室で開発された技術と装置を用いて，本輸送体の性質を解析して，輸送体としての機能と生理的役割の解明をはかることを目的とした。植物の K チャネルのホモログの中でイオンチャネル輸送活性の報告はない K チャネルを検討する。申請者はこの K チャネルが機能することを示唆する結果を得ており，その検証を行うこととした。3 月末の時点で，共同研究の開始後 2 か月間であり，活性化因子の探索を始めたところである。本研究室で対象とする K チャネルの活性化因子の同定をデータベースの解析や構造予測からすすめた。今後は，イオンチャネルの活性化因子を同定して，K チャネルとの共発現により K チャネルを活性化してイオン輸送活性に関して，久保研究室における測定技術と装置開発を用いて検討する。

【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. 先端電子顕微鏡による海底微生物の細胞構造解析……169
2. B 型肝炎ウイルス逆転写酵素のクライオ電顕……169
3. 緑藻光化学系超分子複合体の構造解析……170
4. IgG と Fcγ 受容体複合体の構造解析 ……170
5. 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……171
6. 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……171
7. 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……172
8. 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発生学的解析……173
9. ヒト副腎皮質疾患における副腎組織及び腎組織の細胞内小器官の超微形態学的変化に関する検討……173
10. 原索動物神経回路の三次元超微細形態学的解析……174
11. 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……175
12. マウス大脳皮質ニューロン及び視神経の微細構造の解析……175
13. 脊椎動物神経頭蓋の進化の解明……176
14. 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……176
15. 末梢神経微細構造の立体解析……177
16. 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……177
17. 皮質・基底核・視床回路を解析する研究……178
18. 広視野 2 光子顕微鏡によるマウス大脳皮質広域 C^{a2+}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……178
19. 従来型解析にバイオインフォマティクスを取り入れた新規長鎖遺伝子の機能解明……179
20. アデノ随伴ウィルスベクターを用いた神経経路選択的遺伝子操作による脳機能作動原理の解明……180
21. 体液恒常性を制御する神経機構の解明……180
22. マカクサル脊髄収束入力の化学遺伝学的神経活動操作による随意運動制御機構の解明……181
23. 視床網様核の機能解明……182
24. AAV を用いた疾患遺伝子ゲノム編集による DRPLA 治療法の前臨床試験 ……182
25. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた神経発生・変性の分子メカニズム解析……183
26. 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……183
27. 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……184
28. 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……184
29. 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……185
30. 自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体の標的抗原の同定……185
31. 神経細胞間認識分子である PcdhgC4 と相互作用する新規分子の同定 ……186
32. 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……186

33. 「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……187
34. 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……187
35. 関心脳波律動を増幅させる非侵襲的脳刺激法の開発ー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……188
36. 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〜……189
37. 安静時脳内ネットワークのダイナミズムの臨床応用……190
38. 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……190
39. 研究課題名　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……191
40. 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……191
41. 運動異常症の脳内電位の同期現象……192

1.　先端電子顕微鏡による海底微生物の細胞構造解析

井町寛之，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）

提案代表者は新規で戦略的な培養手法（Imachi et al., 2022. Nature Protocols）を使うことにより，これまでだれも培養できなかった海底下に優占化して存在するアーキアやバクテリアの培養に成功している。これら培養できた微生物は分類学・生態学・進化学の観点から重要であることに加え，これまでの原核生物とは異なる特徴的な細胞構造を有していることが光学顕微鏡レベルでの観察で判明している。これら特徴的な細胞構造は生物の機能や進化においても重要な機能を果たしていると考えられることから，さらなる詳細な細胞構造の解明が必要である。そこで本共同研究では，これら特徴的な細胞構造を有する海底微生物の細胞構造を解明するために，低温位相差電子顕微鏡を用いることで生きた状態に近い状況の細胞を高分解能で観察を目的とする。今年度は，真核生物の起源に関係するアーキア培養株について観察を行った。その結果，明らかになったことは，(1) 他の電子顕微鏡観察では明らかにできなかった液胞のような構造やアクチンフィラメントと考えられる繊維状の構造物が細胞内にあることが判明したこと，(2) 突起の内部にもリボソームのような構造が存在すること，(3) 細胞膜の外側に Surface-layer のような構造があること，そして (4) 機能はまったく不明な顆粒状の構造物が培養条件を変化させることでその数が増えているような傾向が見られたことである。今後は，細胞内部に見られた構造物の同定や機能解明を進めていく予定である。

2.　B 型肝炎ウイルス逆転写酵素のクライオ電顕

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。

2022 年度の研究では，ヒト HBV RT を大腸菌で発現し，Ni-affinity カラム，ゲルろ過，陰イオン交換カラムにより精製した標品を用いたが，GroEL の混入と精製したタンパクがヘテロな構造をとるため，クライオ電顕による構造解析は不可能と判断した。

そして, 本年度は, ヒト HBV より低分子のアヒル HBV ポリメラーゼ（DHBV pol）全長（TP-spacer-RT-RNase H）のクライオ電顕による解析を試みた。NusA を N 末に付けた DHBV pol を大腸菌で発現させ，Ni-affinity カラム，

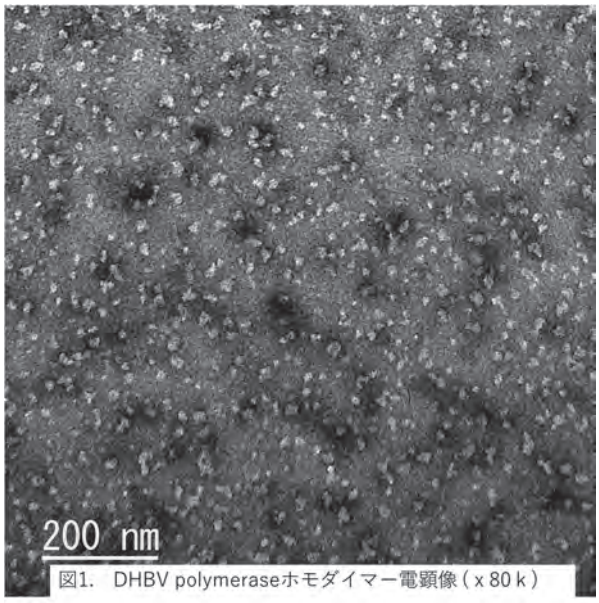


図1.　DHBV polymeraseホモダイマー電顕像（x 80 k）

ゲルろ過の後に 2M 尿素にて部分変性させ，陰イオン交換カラムにかけて SDS-PAGE 上，単一分子まで精製し，透析により尿素を除き，再生を行った。精製タンパクは

分子量 267 kDa の 2 量体をとった（図 1）。そして，クライオ電顕による単分子解析を行ったが，これでも分子の形態の変異が大きくデータ解析をすることは不可能と判断した。

2024 年度は精製タンパクの変性条件を検討し，均一な分子構造をとる条件を検討し，単分子解析を行うことにした。

3.　緑藻光化学系超分子複合体の構造解析

石井麻子，キム･ウンチュル，渡邉顕正，野田千代，皆川　純（基礎生物学研究所）
Jianyu Shan，Xin Sheng，Zhenfeng Liu（中国科学院）
ソン･チホン，村田和義（生命創成探求センター／生理学研究所）

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，弱光環境における緑藻オストレオコッカス（プラシノ藻綱）の光化学系 I 超複合体の立体構造を決定した（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，淡水で生育する緑藻と，陸地に上がった「植物」の共通の祖先の名残をとどめる祖先型の緑藻と位置づけられている。本研究で明らかとなった構造から，その光化学系 I は緑藻型と陸上植物型の特徴を兼ね備えていることがわかった。さらに，その光化学系 I 構造は光化学系 II のアンテナの一部も結合した「ステート遷移型」構造であることも判明した。祖先型光化学系 I がこのようなユニークな構造であることは植物の進化と適応を考える上で極めて重要であり，「生物進化に合わせて光化学系がどのような進化を遂げたのか」，逆に「光化学系の進化が生物進化にどう影響したのか」について今後議論が深まると予想される。

Ishii, A., Shan, J., Sheng, X., Kim, E., Watanabe, A., Yokono, M., Noda, C., Song, C., Murata, K., Liu, Z., Minagawa, J. (2023) The photosystem I supercomplex from a primordial green alga Ostreococcus tauri harbors three light-harvesting complex trimers. eLife 12: e84488.

4.　IgG と Fcγ 受容体複合体の構造解析

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 Fcγ 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 Fcγ 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-Fcγ 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 Fcγ 受容体の複合体のクライオ電子顕微鏡計測を実施した。

本研究では抗体医薬として用いられている IgG について，低親和性および高親和性の Fcγ 受容体との複合体を調製し，それらを構造解析の対象として検討した。IgG と Fcγ 受容体を調製するために，哺乳細胞発現系による大量発現を行い，両者の複合体を単離精製した。

こうして調製した IgG-Fcγ 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，良好な電子顕微鏡像を得ることができた。しかしながら，IgG と低親和性受容体の複合体については，電子顕微鏡観測を行うのに適した希薄試料濃度において形成率が低く，構造解析が困難であることが見込まれた。そのため，IgG と高親和性受容体の複合体に焦点を

あてて電子顕微鏡解析を行うこととした。

IgG と高親和性 Fcγ 受容体の複合体については，電子顕微鏡像を得るための希薄試料濃度においても，その形成率を高く保持することができ，良好な電子顕微鏡像を得ることができた。この試料を用いてクライオ電子顕微鏡による計測を行い，単粒子解析を行ったところ，低分解能ながら，複合体の三次元像を得ることができた。今後，高分解能の構造情報を得るために，計測試料の最適化を含めて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 Fcγ 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。

5.　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

矢木宏和（名古屋市立大学大学院 薬学研究科）

真核細胞において，小胞体内でフォールディングがうまく進まず不要になった糖タンパク質は，ERAD の機構により細胞質に放出される。細胞質に存在する N－グリカナーゼ（PNGase）は，不要になった糖タンパク質の N 型の糖鎖をタンパク質の根元から切り取ることで，糖タンパク質の品質管理に関与していることが知られている。ヒトにおいて本タンパク質をコードする遺伝子の変異によって，NGLY1 欠損症と呼ばれる重篤な遺伝子疾患が発症することも明らかになっている。一方，最近，PNGase によって切り取られた糖鎖を細胞質で分解する新しい“非リソソーム糖鎖代謝”経路の存在が明らかにされてきている。したがって，本研究では，こうした細胞質糖鎖プロセシング酵素に着目して立体構造を明らかにすることを目指している。

本研究のターゲットである細胞質糖鎖プロセシング酵素は，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た。そこで，本申請研究では動物細胞を利用して，Flag タグ融合体およびマンノース結合タンパク質（MBP）融合体として糖鎖プロセシング酵素の発現・精製を試みた。その結果，Flag タグ融合体および MBP 融合体として mg オーダのタンパク質を単離精製することに成功した。こうして調製したタンパク質を利用して，ネガティブ染色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た。特に，MBP 融合体に関して，タンパク質の濃度を検討することで，電験グリッド上に均一にタンパク質を吸着させる条件を確立することができた。現在までに，低温位相差電子顕微鏡像をもとに 2D classification を実施し，アライメント・アベレージ像を得ることに成功しているが，3D classification には至っていない。今後，解析を進めることにより，細胞質糖鎖プロセシング酵素の立体構造を構築することが可能となると考える。こうした知見は，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ことが期待される。

6.　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

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，杏林大学大学院 保健学研究科 博士後期課程）
甘利貴志（健康科学大学 健康科学部　リハビリテーション学科，順天堂大学大学院 医学研究科 博士課程）

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と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，肥満モデルマウスにおいて小腸の筋層間神経叢の軸索 Varicosity の減少，ミトコンドリア体積の増加を明らかにした。さらに，糖吸収阻害薬フロリジン投与が軸索に保護的に作用する可能性を明らかにした。本年度は，重度の高血糖を呈する 1 型糖尿病モデルマウスを用いてフロリジン投与の薬理効果を明らかにすることを目的として，小腸の筋層間神経叢の 3 次元的再構築を行った。

6 週齢マウス（C57BL/6J，雄）にストレプトゾトシンを投与（60mg/kg/day，5 日間投与）し，20 週齢まで飼育された 1 型糖尿病モデルマウス（STZ 群）を用いた。対照群として，6 週齢に Vehicle 投与し，20 週齢まで飼育されたマウス（コントロール群）を用いた。一部は，フロリジンを試料採取の前日および当日に皮下投与（STZ-PLZ 群）した。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 を用いて連続断層像を取得し，筋層間神経叢内の軸索形態および Varicosity 数を解析した。

STZ 群では，筋層間神経叢内で断片化している軸索を著明に認めた。また，コントロール群と比較して Varicosity 数の減少を認め，Varicosity 形態では，STZ 群において表面積および体積ともにコントロール群と比較して有意な増加を認めた。一方，STZ-PLZ 群では，STZ 群と比較して軸索の断片化は減少し，Varicosity 数の増加を認めた。本研究結果から，糖尿病期でのフロリジン投与においても，筋層間神経叢内の軸索の断片化を改善する可能性が示唆された。今後は，STZ-PLZ 群の筋層間神経叢内の軸索 Varicosity の表面積および体積を解析する予定である。

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，現在国際誌へ投稿準備中である。

7. 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

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幼若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（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，生後の脳室下帯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。

8.　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発生学的解析

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）

腸管粘膜固有層内には，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内の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; 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。今年度も引き続き SBF-SEM を用いることにより，ラット成獣における腸管粘膜内の各種細胞の部位差を明らかにすると共に，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。その結果，以下の成果を得ている。

1) ラット腸管における粘膜内グリア細胞の部位差に関する研究

前年度に明らかにしたラットの腸管における粘膜内グリア細胞（mEGC）の局在部位や被鞘構造の部位差に関する研究について，*J. Vet. Med. Sci.*誌に投稿し，公表された（Mantani *et al.*, 2023, *J. Vet. Med. Sci.*, 85(10):1034-1039.）。

2) ラット大腸粘膜におけるマクロファージの部位差に関する研究

ラットの盲腸および下行結腸粘膜におけるマクロファージの超微形態について比較解析した。その結果，マクロファージのリソソームや空胞の量には，部位差があること，さらに盲腸では神経線維束を取り囲む特殊なマクロファージの存在が示された。本成果については，*Cell Tissue Res.*誌に投稿し，公表された（Murase *et al.*, 2024, *Cell Tissue Res.* (*in press*) ）。

3) マウス小腸粘膜における神経ネットワークおよび粘膜固有層内細胞の発生過程に関する研究

生後マウスの小腸粘膜における神経ネットワークと粘膜固有層内細胞の発生過程を明らかにするため，生後各日齢のマウス小腸の断層データを取得した。それらのデータを現在三次元構築中であり，得られた成果は来年度以降，各種学術雑誌に投稿・公表予定である。

9.　ヒト副腎皮質疾患における副腎組織及び腎組織の細胞内小器官の超微形態学的変化に関する検討

山﨑有人（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，特にアルドステロン過剰に伴う臓器障害機構を検討し，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り，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 次元的超微形態学的解

析用の試料を採取し，生理学研究所のミクロト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。

今年度は昨年度に 3D SBF-SEM にて撮像した原発性アルドステロン症の腎組織 1 例について画像解析ソフトを用いて，三次元的構築を行い，血管極部分の細小動脈の壁構造，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。原発性アルドステロン症のヒトにおける腎障害はあまり検討されておらず，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を作製しており，間もなく投稿予定である。

10. 原索動物神経回路の三次元超微細形態学的解析

岩﨑広英（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）

神経細胞は互いにシナプスを介してネットワークを形成することで多彩な高次脳機能を実現する。しかし哺乳類をはじめとする多くの高等生物では，脳を構成する神経細胞の数があまりにも膨大であり神経回路も複雑であるため，神経回路の形成原理や神経回路が脳機能を実現する仕組みについて理解することは困難である。本研究はその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。具体的な手法としては，マボヤ幼生を電子顕微鏡により三次元再構築することでシナプスを同定し，神経細胞間の結合様式を網羅的に解析する。一連の解析を通じてマボヤ幼生における神経ネットワークの全貌の解明を目指す。

生理学研究所のミクロトーム組み込み式走査型電子顕微鏡(SBF-SEM）を用いて昨年度までにホヤ幼生の頭部から尾部にかけて約 8000 枚にわたり画像を取得した。その結果，眼点や平衡器などの感覚器や脳，尾部の筋に分布する運動神経細胞を含め，個体全体にわたる神経系の全体像を掴むことができた。しかし試料の頭部付近に損傷が認められたことや，膨大な枚数にわたる画像取得のため，一部，焦点が不鮮明な箇所が認められるなどの問題が生じた。そこで本年度は運動に関わる神経回路に焦点を当て，ホヤ幼生の頸部から尾部にかけて中心的に約 4000 枚の画像取得を行った。その結果，幼生の運動に関わる神経回路の鮮明な電子顕微鏡像を取得することに成功した。

本年度取得した連続切片画像のセグメンテーションを行い，今後はマボヤ幼生の遊泳運動に関わる神経回路に焦点を当てて，その全貌解明を目指す。並行して光遺伝学的手法により特定の神経細胞を抑制し，遊泳運動との関連について解析することで，神経回路の動作原理の理解に役立てる。

一方，今回画像取得した個体についても，一部，試料の損傷が認められた。セグメンテーションの結果，損傷により神経回路の追跡が困難である場合には，今後，必要な箇所の画像取得を試みる。とくに昨年度の画像取得において認められた頭部の損傷は試料作製時の固定液の浸透圧が原因と考えられることから，固定時の条件についても検討を試み，条件の最適化を図る。

11. 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

秋葉龍太朗（千葉大学大学院 医学研究院 眼科学）

ヒトを含む霊長類には網膜に中心窩という構造が存在し，1 〜3 次ニューロンが 1:1:1 で接続する Midget Pathway という特殊な回路構造をもち高精度の視力を司っている。網膜色素変性症の末期では中心窩の視細胞死により失明に至る。今回我々は，中心窩付近の視細胞を光凝固により除去し幹細胞由来網膜組織を移植後，シナプスの形成およびホスト網膜のリモデリングをシリアルブロックフェイス走査型電子顕微鏡（SBF-SEM）を用いて超微形態レベルで明らかにすることを目標として計画共同研究をおこなった。

今回我々は，1 匹の 3 歳齢のマカクザルにケタミンおよびキシラジンによる全身麻酔下で，網膜中心窩付近に光凝固を行い視細胞を除去，幹細胞由来の網膜組織を移植し，移植後 1 年で眼球摘出を行い，取り出した眼球をグルタルアルデヒドで固定し，中心窩付近の網膜組織を採取した。固定後の組織を生理学研究所においてブロック染色・電子顕微鏡撮影の前処理・樹脂包埋を行い，SBFSEM を用いて組織の画像撮影を行なった。行なった撮影範囲としては，移植した網膜組織とホストも網膜組織の境界部で，XY 方向に 20 μm 程度の撮影範囲のタイルを 6×5 枚タイリングした範囲で，それを Z 軸方向に 2000 枚程度撮影を行なった。取得した画像は千葉大学にて画像処理・アラインメントを行い，現在移植片の視細胞, およびホストの 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，移植片とホスト網膜細胞同士のシナプスを特定する作業を行なっている。今後はこれらの情報から，移植後の網膜中心窩 Midget pathway のシナプスレベルでのリモデリングを明らかにする予定である。

12. マウス大脳皮質ニューロン及び視神経の微細構造の解析

平林祐介（東京大学 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）

ニューロン間のシナプス結合は様々な情報が中枢神経系を伝わり, それを脳が統合的に判断する上で非常に重要な役割を果たす。したがって，シナプスの結合パターンや特性を明らかにすることは我々の中枢神経系の機能を理解する上で必須である。しかし，それぞれのシナプスの性質の違いを決める分子基盤や細胞内小器官の違いについては多くが不明なままである。そこで本研究では個々のプレシナプスの投射先とプレシナプス内の微細構造や, 視神経内の微細構造を明らかにすることを目的とした。近年の連続切片電子顕微鏡技術の急速な発達により, 高速でかつ定量的にシナプスを検出する事が可能になってきた。一方で, 電子顕微鏡観察では全ての膜構造が網羅的に観察されるため, 特定のニューロンのシナプスを観察するためには細胞体からシナプスまで軸索をトレースしシナプスを同定しなくてはならないが, このプロセスは非常に困難であった。そこで本研究計画においては目的のニューロンに peroxidase（dAPEX2 など）を発現し，その peroxidase により触媒される 3, 3’-diaminobenzidine (DAB) 染色を手掛かりとして目的ニューロンが形成するシナプスや遠距離に投射する軸索を SBF-SEM を用いて同定することを目指した。これまでの共同研究の結果，DAB 染色の条件についての最適化，および電顕サンプル作成，データ取得が終了したので，本年度は再現性の確認，および統計的処理が可能になるレベルのサンプルを取得し, その画像解析を行なった。これまで SBF-SEM によって得られる大量のデータを定量的に解析することはこれまで困難であったが, 本年度は深層学習を用いる手法を発展させることによって, 解析速度を飛躍的に高めることに成功し, 実際に非常に多くのニューロンの形状を明らかにした。今後はさらに解析を進めることによって初期の目的を達成する。

13. 脊椎動物神経頭蓋の進化の解明

尾内隆行（福井大学学術研究院 医学系部門形態機能医科学講座 解剖学分野）
大野伸彦（生理学研究所 超微形態研究部門）

脊椎動物の頭蓋は，神経頭蓋と内臓頭蓋からなる。内臓頭蓋は，脊索動物の祖先の段階で進化したとされるが，神経頭蓋がどのように脊椎動物が出現する過程で進化したのかは，あまりよくわかっていない。脊椎動物は，円口類と顎口類からなり，円口類ヤツメウナギは，初期脊椎動物の理解に最も適した動物である。そこで，本研究課題では，ヤツメウナギ胚の顎骨中胚葉の形成過程に着目し，その微細携帯情報を SBF-SEM を用いて解析し，軟骨組織の形成過程の詳細を明らかにする研究を行った。

結果：ヤツメウナギ咽頭胚初期において，顎骨中胚葉の SBF-SEM を行ったところ，顎骨中胚葉を構成する細胞集団は，主として，無定形細胞で構成されていた。これらの細胞は，部分的に周囲の細胞同士で接着しており，上皮とは言えないものの，全体を基底膜で覆われていた。興味深いことに，外層の細胞は，繊毛を基底膜に向かって複数伸ばしており，基底膜を貫いていた。近年，繊毛が分子のシグナル伝達に関わることなどがわかってきており，何らかの力刺激を感知することもわかっている。この観点から，顎骨中胚葉は，繊毛を用いて領域特異化や形態情報を統合している可能性がある。今後の展開として，内臓頭蓋の元である顎骨中胚葉が，繊毛を用いていかに軟骨の形態パターンを生成し，生成過程で神経頭蓋も形成するのか？探っていきたい。

14. 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

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）

海馬は記憶の形成や学習に重要であり，海馬内の歯状回からアンモン角 CA3 への投射軸索（苔状線維）は海馬の機能に主要な役割を果たす。苔状線維は，CA3 ニューロン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−CA3 巨大シナプス終末は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成機構については未解明のままである。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，主に昨年度に取得した 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。特に同じ樹状突起上に分布するシナプス前終末について，光−電子相関顕微鏡法を用いて tdTomato 陽性と陰性のものを区別した。セグメンテーション後に，各シナプス前終末と後終末の 3 次元再構築を行い，その樹状突起上の分布と形態を比較した。その結果，ホモ接合型において，小胞放出遺伝子が欠損しているシナプス終末（tdTomato 陽性）と野生型のシナプス終末（tdTomato 陰性）は，混在して樹状突起上に分布していることが分かった。コントロールでは tdTomato 陽性と陰性どちらのシナプス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。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は，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。

15. 末梢神経微細構造の立体解析

檜山武史（鳥取大学）

交感神経節は節前ニューロンの軸索が節後ニューロンに接続している部位である。我々は交感神経節のシングルセルRNASeqを実施し,ニューロンやシュワン細胞,血管内皮細胞に加えて，単球/マクロファージやT細胞,B 細胞，NK 細胞など各種免疫細胞が存在することを見出した。さらに，免疫染色や特定の免疫系細胞が蛍光を発する遺伝子改変マウスの観察，透過電子顕微鏡（Transmission Electron Microscope： TEM）による観察から，神経節内部にそうした免疫系細胞が存在していることを見出した。しかし,TEMによって観察された細胞と,蛍光観察によって見出した細胞との対応関係を調べることは一般的に難しい。その主な要因は，TEMで観察されるのは 100 nm 以下に作成された切片における形態であるのに対して，光学顕微鏡による蛍光観察で見える形態は厚さ 10～数十μmの厚み分を投影した形態であり，しばしば形態が異なって見えることにある。特に免疫系の細胞は不定形であり，わずかな厚みや切断面の違いで形態が大きく異なって見える。

一方，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）を用いれば，TEMに迫る解像度で断面構造を観察しつつ，厚みのある構造を捉えることが可能である。本研究では，TEM像によって微細構造から同定した細胞種と蛍光観察によって分子発現から同定した細胞種との対応を確認することを目的として SBF-SEM による形態観察を実施することを目指して条件検討を進めた。神経節の方向を維持したまま蛍光観察し，そこから電子顕微鏡用のサンプルを作成する方法について検討を行った。

16. 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

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，1800 nm のレーザーの開発を中心に研究を進めた。以前はツリウム添加フッ化物ファイバー（Tm:ZBLAN）を増幅媒質として用いていたが，それでは 1800 nm よりも長波長の成分も増幅されていた。1800 nm よりも長波長の領域では，生体試料中の水分による光の吸収があり，それによって，試料が温度上昇し，損傷する可能性が高い。前年度の研究では，0.7 mm 以上の浸透度を得るために光の強度を高くすると，試料が損傷してしまっていた。

そこで，クラッドにトリビウムを添加したファイバー（Tm:Tb:ZBLAN）を増幅媒質として使用することを考えた。トリビウムは 1900 nm に吸収ピークがあり，1800 nm よりも長い波長の光を吸収する。光ファイバー中を光が伝搬するときには，長波長の光ほどクラッドに多く光が染み出すので，長波長の光ほどよりクラッドの吸収の影響を受けるようになる。結果として長波長の光が増幅されず，1750 nm 程度を中心波長としたパルスを発生できるようになると期待される。ただし，増幅効率が低下するので，増幅システムに工夫が必要となる。

実際にTm:Tb:ZBLANファイバーを入手し,増幅特性を測定した。1段の増幅では十分な出力は得られなかったが,2段の増幅を行うことで,前置増幅としては,以前の10倍程度の出力が得られた。さらなる増幅においては，増幅媒質中での非線形光学効果を軽減するために,コア径が大き

いもの（20 μm）を使用する必要がある。そのようなコア径では，クラッドへの染み出しが少なくなるため，トリビウムの吸収効果が期待できない。よって，Tm:Tb:ZBLAN は使用せず，以前と同様の Tm:ZBLAN ファイバーを用いた。結果として，パルスエネルギーが数百 μJ 程度の 1770 nm を中心波長としたパルス幅 250 fs 程度のパルスを得ることができた。次年度はこのシステムを生理学研究所に移設して，実際に多光子顕微鏡に利用することを計画している。

17. 皮質・基底核・視床回路を解析する研究

藤山文乃（北海道大学大学院 医学研究院）

パーキンソン病の原因は中脳黒質に存在するドーパミン神経細胞の変性脱落であり，ドーパミン細胞に関する知見は多く積み重ねられている。しかし，このドーパミン神経細胞の軸索が，その投射先である線条体のどの神経細胞にどのようにドーパミンを受け渡しているのかは全く明らかになっていない。

今年度私たちは順行性の経シナプス性ウイルスである AAV1-hSyn-Cre を用いることで，この問いに答えることができた（Karube et al., Front Neuroanat, 2024）。具体的には，まず順行性の経シナプス性ウイルスである AAV1-hSyn-Cre を用いることで，黒質緻密部のドーパミン神経が線条体のどの細胞にドーパミンを受け渡すのかを同定することに世界で初めて成功した。興味深いことに，複数ある線条体のインターニューロンの中で，ドーパミン神経軸索はアセチルコリンニューロンとパルブアルブミンニューロンに優位に多く神経伝達をおこなっていることが示唆された。

さらにこの論文の中で，上記の AAV1-hSyn-Cre を黒質緻密部に注入した 1 週間後に，線条体と黒質緻密部に AAV-flex-GFP と AAV-flex-mCherry を各々注入することで，ドーパミン神経投射軸索とその投射先の線条体ニューロンの両方を標識することに成功した。この成功により，ドーパミン神経投射軸索が各々のインターニューロンのどの部位にどのような投射様式で神経支配を送っているのかを可視化することができた。

この順行性経シナプス性ウイルスベクタ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。

18. 広視野 2 光子顕微鏡によるマウス大脳皮質広域 Ca^{2+} 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

上森寛元（理研 CBS 触知覚生理学研究チーム）
小林憲太（生理学研究所 ウィルスベクター開発室）

理化学研究所脳神経研究センター触知覚生理学研究チーム（チームリーダー：村山正宜）では，マウスの大脳皮質を広域（3 mm×3 mm）で Ca^{2+} イメージングすることのできる 2 光子顕微鏡を開発している。広域のイメージングによって神経活動を記録するためにはレーザーの高速走査が必須となる。このとき，単位面積当たりの励起光の滞在時間が極めて短いことから，像の S/N 比がトレードオフになる。つまり，明るい蛍光を発生させる Ca^{2+} センサー（GCaMP）を大脳皮質に広く発現させる必要がある。

本計画共同研究では，マウス大脳皮質の広範囲に GCaMP を発現させるウイルスベクターを開発し，その発

現方法に関して最適な導入法やウイルス濃度などを確立させることを目的とした。今年度は，アデノ随伴ウイルス（AAV）によるセロタイプ DJ の jGCaMP7f やそれを Flex 化させたウイルスベクターを小林先生に作製していただいた。これらのウイルスを野生型マウスや遺伝子改変マウスにインジェクションすることで，マウスの大脳皮質の主に 2/3 層と 5 層に広範囲に GCaMP を発現させること，また，2/3 層や 5 層のみに特異的に GCaMP を発現させる方法などを確立した。さらに，Cux2CreERT2 マウスに対して Flex 化したウイルスを P1 でインジェクションし，成長後にタモキシフェンを投与することで，成熟してから GCaMP を発現させる方法も確立した。野生型にインジェクションした場合と比較して，Cre 依存となるために遺伝子改変マウスの Cre 発現に依存して GCaMP の大脳皮質内の発現がスパースになる。ただ，毒性や個体の成長阻害の恐れの観点から，今回の Cux 個体による皮質広範囲での GCaMP の発現誘導手法も極めて有用であると考えられる。

以上のように，様々な条件において皮質広範囲に GCaMP を発現させることができるようになったため，現在は行動実験下のマウスの神経活動記録や，オプシンの発現も合わせて光刺激を行いその応答を記録する実験系なども確立するなど，様々な応用を行っている。記録した波形の S/N 比がこのような応用実験におけるデータ解析に耐えられるかどうかを確認しつつ，生理データの取得も進めていく。さらに，広視野 2 光子顕微鏡に多平面イメージングや光刺激機構を実装した新規高機能型広視野 2 光子顕微鏡の開発も進めているため，その論文化のための各種データの取得も進めていく。

19. 従来型解析にバイオインフォマティクスを取り入れた新規長鎖遺伝子の機能解明

増田知之（筑波大学 医学医療系）
小林憲太（自然科学研究機構 生理学研究所）

神経回路の形成において中心的な役割を果たす分子は，神経の軸索を伸長促進・誘引する分子と伸長抑制・反発する分子であり，これまでの研究から実際にさまざまな分子が軸索を誘引・反発することが明らかとなってきた。しかしながら，神経回路の多くでは，未だその実体が不明につき，それぞれの神経回路における分子基盤の解明が待たれている。私たちはマイクロアレイとバイオインフォマティクスを併用した解析を推し進め，2 つの新規長鎖遺伝子がコードする分泌型蛋白質（mF1 と mF2）が高等脊椎動物の神経発生に重要な役割を果たしていることを見出した。新規に開発した遺伝子機能予測法によって，各遺伝子がどのような生命事象と相関性が高いか調べた結果，*mF1* が神経軸索ガイダンス事象に対して高い相関性を示すことが明らかとなった。

今年度は昨年度に引き続き，血清型が DJ/8 型および 2 型のアデノ随伴ウイルス（AAV）を用い，分泌型タンパク質である mF1 と mF2 を非分泌型（膜結合型）にした場合の神経系への影響と効果をニワトリ胚で調べた。その結果，膜結合型に改変した場合には，分泌型の場合と比較して脊髄神経節の神経軸索が正常に伸長し，神経回路構築に問題が生じないことが判明した。以上の結果から，mF1 と mF2 はいずれも分泌型として生体内に存在する場合に限り，神経回路形成に影響を与え得ることが明らかとなった。

20. アデノ随伴ウィルスベクターを用いた神経経路選択的遺伝子操作による脳機能作動原理の解明

松崎政紀，寺田晋一郎（東京大学大学院 医学系研究科）
小林憲太（生理学研究所 ウィルスベクター開発室）

本研究課題は霊長類マーモセットと齧歯類マウスを対象とし，脳神経活動の光計測および光制御を組み合わせることで，脳の作動原理を解明することを目的とする。光計測には蛍光カルシウムセンサー等を，活動制御にはチャネルロドプシン等を用い，それらの遺伝子導入のために，アデノ随伴ウィルスベクターを用いる。

本年度は，霊長類の広範な大脳皮質領域にわたる神経活動の精密な計測を可能にする新技術，Automated Robotic Virus injection System (ARViS) の開発に成功した。このシステムは，大脳皮質表面の血管構造をディープラーニングにて画像認識し血管を避けて多数のウィルス注入位置を特定する技術と，皮質表面に対して垂直に微小ガラス管を挿入するロボット制御技術の二つを組み合わせたものである。このシステムにより，マウスの大脳皮質においておよそ 100 箇所へのウイルス溶液の注射を 100 分間で行い，出血確率はサイトごとに 0.1%のみと非常に低いリスクで実施することが可能となった。さらに，このシステムを使用して，マーモセットの前頭頭頂皮質において 266 箇所へのウイルス注射に成功し，広範囲にわたるバイオセンサーの効果的な発現を達成した。得られた成果を用いて，一光子および二光子カルシウムイメージングを行い，霊長類特有の大脳皮質活動の時空間ダイナミクスの計測に成功した。

また，ARViS の利点として，時間を要する遺伝子組換え動物等の作製を待つことなくアデノ随伴ウィルスベクターによって広範な大脳皮質への遺伝子導入が可能な点が挙げられる。そこで，近年報告された細胞体局在型の GCaMP による高精度かつ大規模な活動計測を目的としてマウスにおける導入も試みた。二光子カルシウムイメージングでは細胞体に局在化された S/N 比の高いシグナルが計測できた一方，一光子カルシウムイメージングでは発現量が不十分な為か十分な反応が得られなかった。今後も引き続き新規プローブの迅速な実験系への導入を進め，様々な神経活動パターンの解析や，神経活動と行動の因果関係の解明を目指す。

21. 体液恒常性を制御する神経機構の解明

松田隆志（国立大学法人東京工業大学）
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において体液状態を一定に保つこと(体液恒常性)は，生命維持のための重要な生理機能である。感覚性脳室周囲器官（sCVOs）は，脳の中でも例外的に血液-脳関門が欠損しており，神経細胞やグリア細胞を介して体液中の Na^+ やアンジオテンシン II (Ang II) などの濃度変化を感知しており，その情報をもとに水分/塩分摂取や血圧，心機能，排尿などの様々な生理機能を制御している。

しかしながら，体液恒常性を制御する神経回路や分子制御機構の全容はいまだ不明である。本共同研究では，ウイルスベクターを用いて，脳の中の特定の細胞集団に遺伝子導入を行い，それらの細胞集団の活動を制御・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，sCVOs の一つである脳弓下器官（SFO）において水分欲求を誘導するニューロン（水ニューロン）および塩分欲求を誘導するニューロン（塩ニューロン）を同定するとともに，水ニューロンが正中視索前核（MnPO）に連絡していること，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）。

最近，後脳に位置する外側腕傍核（LPBN）において，水分および塩分摂取に応答する 2 種類の異なるコレシストキニン（Cck）陽性ニューロンが存在し，それぞれが MnPO あるいは vBNST の抑制性ニューロン（GABA ニューロン）の活動を制御することによって，水分摂取および塩分摂取を一過性に抑制することを明らかにし，論文として発表した（Matsuda et al., *Cell Reports*, 2024）。以前の研究成果と合わせて考えると，水分欲求および塩分欲求を制御するシグナルはそれぞれ MnPO および vBNST において集約・統合されていると考えられる。

これまでに，SFO 内において体液 Na^+ 濃度の低下あるいは飲水刺激に応じて活性化する CCK 陽性ニューロンをそれぞれ同定し, SFO 内の 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によって水分摂取を抑制することを報告している（Matsuda et al., *Nat. Communi.*, 2020）。最近発表した論文では，この SFO の CCK ニューロンと LPBN の *Cck* ニューロンが協調して水分摂取行動を抑制することを確認した（Matsuda et al., *Cell Reports*, 2024）。

これらの研究成果は，小林先生に作成して頂いたウイルスベクターを用いることによって得られたものである。

【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)

22. マカクサル脊髄収束入力の化学遺伝学的神経活動操作による随意運動制御機構の解明

西村幸男，鈴木迪諒（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，脊髄へ収束的入力を持つ神経細胞群の神経活動操作を行い，随意運動制御のメカニズムを明らかにすることを目的にした。これまでに興奮性 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 C7-8 髄節レベルに注入したマカクサルにおいて，電気生理実験と行動実験を行い，人工リガンド（DCZ）投与後に，一次運動野神経細胞の活動と筋活動が高くなること，および到達把握運動課題のパフォーマンスが向上することを見出した。健常モデルにおける興奮性 DREADD による運動パフォーマンスの向上が，脊髄損傷後の機能回復促進に応用できるかを検討するために，今年度は，慢性期の頸髄損傷モデル 2 頭（C5/6 損傷）に対して，興奮性 DREADD の逆行性ウイルスベクターを C8-T1 に注入した。注入後約 2 ヶ月経過後に，吸入麻酔下で，DCZ 投与前後の自発筋活動を記録した。その結果，DCZ 投与後に自発筋活動が観察された。また，一次運動野と脊髄の機能的結合を調べるために，一次運動野を刺激して誘発筋活動を記録した。DCZ 投与前には，誘発筋活動は記録できなかったが，DCZ 投与後には誘発筋活動が出現した。このことは，脊髄損傷によって消失あるいは減弱した一次運動野と脊髄との機能的結合が，興奮性 DREADD による賦活によって向上したことを示している。よって，興奮性 DREADD が脳脊髄損傷によって失われる大脳皮質と脊髄の機能的結合を改善し，リハビリテーション効果を促進する可能性が示唆される。

23. 視床網様核の機能解明

田中謙二（慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所）

抑制性オプシンである ArchT を，視床網様核に幼若期から発現させ続けると，光照射せずに小発作に類似したてんかんを起こす。このため，視床網様核の短時間の抑制に ArchT は使いにくい。本共同研究では，ArchT 以外の抑制性オプシンが視床網様核の抑制に使用できるか検証を行うことを目的とした。

anion channel rhodopsin（ACR2）を発現させる AAV ベクターの作成を小林憲太博士が担当し，慶應義塾大学においてマウス視床網様核での発現，機能解析を行った。PV-Cre マウスに AAV DIO-ACR2 を感染させたところ，十分な ACR2 の発現が視床網様核神経細胞が確認された。脳波を計測したところ，感染後 2 ヶ月の時点で，大脳皮質シータ波のパワーが上昇すること，感染後 5 ヶ月の時点で，てんかん様発作波が出現することが明らかになった。ArchT に比較して，てんかん原性は少ないものの，ACR2 を発現させるだけで視床網様核の機能が変容することが明らかになり，いわゆる光遺伝学を用いた機能抑制実験の組み立てが困難であるという結果を得た。

24. AAV を用いた疾患遺伝子ゲノム編集による DRPLA 治療法の前臨床試験

加藤泰介（新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野）
小林憲太（生理学研究所 行動･代謝分子解析センター）

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubural pallidoluysian atrophy, DRPLA）は，原因遺伝子である Atrophin-1 (ATN1) 内の CAG リピートの異常伸長によって産生される，ポリグルタミンタンパク質の細胞毒性によって発症するポリグルタミン病の一種である。本症に対する治療法は存在しない。本研究の目的は，遺伝性の難治性てんかん性脳症である，DRPLA を CRISPR Cas9 システムゲノム編集による遺伝子サイレンシング法を用いて治療するという新しいコンセプトの前臨床試験を行うものである。この目的の達成のため，モデルマウスである DRPLA Tg マウスにヒト ATN1 ゲノム編集用アデノ随伴ベクター（AAV）を投与し，てんかん症状の抑制を含めた病態の進行への治療効果の評価を進めてきた。AAV の投与は，Tg マウスの疾患表現型を確認したのち，7 週齢で実施した。疾患表現型の進行は，運動機能障害・活動性異常の試験としてローターロッド試験とオープンフィールド試験を実施した。非治療 Tg マウス群では，加齢とともに運動機能障害，活動性の低下が顕著に進行した一方で，AAV 投与群では，有意に両行動学的スコア低下の進行が抑制された。また，顕著な寿命延長効果が観察された。さらに，Tg マウスの脳波異常に関する解析の結果, Tg マウスでは欠神性てんかんで見られる spike-and-wave discharges (SWDs) と呼ばれる脳波異常が観察された。この SWDs 発生頻度への，AAV 成体ゲノム編集による治療効果を 20 週齢～25 週齢に渡って，継続的に測定を行い, 非治療 Tg マウス群と比較を行った。その結果，AAV 投与 Tg マウス群では，SWDs の発生頻度が持続的に，かつ著明に抑制されていることが判明した。また，同時にてんかん発作頻度をビデオモニタリングによって解析した結果，てんかん発作回数も，AAV 投与によって著明に抑制され，発作は，ほぼ完全に消失していることが明らかになった。以上の結果より，DRPLA のてんかん脳波，発作共に，発症後の AAV ゲノム編集によって治療可能であることが示された。

25. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた神経発生・変性の分子メカニズム解析

吉岡　望（新潟大学）
小林憲太（生理学研究所）
竹林浩秀（新潟大学）

当研究室では，細胞骨格関連分子の Dystonin（*Dst*）の発現を Cre 依存的に ON/OFF できる条件付き *Dst* 遺伝子トラップマウス（Dst^{Gt} マウス）を所有している。*Dst* 変異マウスでは，末梢神経系が神経変性しながら四肢の協調運動障害と生後致死が生じる。今回，Cre 組み換え酵素と蛍光タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを Dst^{Gt} マウスに感染させて，神経組織における *Dst* 発現回復を試みた。Dst^{Gt} マウスは AAV-Cre の感染により末梢神経系において *Dst* 遺伝子発現を回復したマウスでは後肢運動機能が有意に回復し，寿命が延長した。しかし治療から 2 ヵ月を経過すると，後肢運動機能に悪化が見られた。この時期に，末梢神経系における神経ストレスマーカーの発現を免疫組織化学で調べると，治療後 1 ヵ月以内では，神経ストレスマーカーの発現が見られなかったのに対して，治療後 2 ヵ月を経過すると神経ストレスマーカーの発現が上昇していた。一方, 神経変性と脱落は認められなかった。従って, AAV 治療後の運動機能の悪化は, 末梢神経系の神経変性でなく機能異常によるものと考えられた。

26. 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

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）

食べ物の匂いおよび風味は食物の探査や胃液分泌など多様な生理・行動反応を引き起こす。鼻粘膜嗅部の嗅細胞が匂い物質を受容すると，その情報は嗅球を介して嗅皮質と総称される広大な脳領野に送られるが，嗅皮質の機能と神経接続はまだよくわかっていない。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の食行動における役割を対象とする。また嗅覚入力が自律神経を介して胃液分泌へ作用する神経回路のマッピングを行う。

胃壁を支配する副交感神経の節前ニューロンは迷走神経背側運動核に位置する。研究開始当初は種々のアデノ随伴ウイルスセロタイプおよび逆行性感染型レンチウイルスを胃壁へ直接注入し迷走神経背側運動核ニューロンへの遺伝子発現誘導を試みたが，感染効率が非常に低いことが昨年度の結果より明らかになった。アプローチを変更し，迷走神経背側運動核に逆行性感染型アデノ随伴ウイルス（AAVrg）を直接注入したところ，視床下部外側野の亜領域である傍視床下核（parasubthalamic nucleus, PSTN）が高効率に標識された。具体的には Cre 組換え酵素を搭載した AAVrg を用いて迷走神経背側運動核に投射する PSTN ニューロンに Cre を発現誘導し，Cre 依存的な実験操作が可能になった。現在は Cre 依存的に増殖・逆行性経シナプス感染する仮性狂犬病ウイルスを同 PSTN ニューロンへ導入し，PSTN-迷走神経背側運動核経路へ投射する上位ニューロンの網羅的標識を実施している。特に嗅皮質領域における標識に着目した解析を進めており，次年度も本解析を継続する。

並行して，嗅結節の細胞種特異的な化学遺伝学操作実験により，嗅結節ニューロンの食行動における役割を次年度以降解析する。

27. 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

伊佐　正（京都大学大学院 医学研究科）
小林憲太（ウィ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可塑性が起きるが，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に関わる神経回路機構を研究してきた。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，それをげっ歯類や霊長類に遺伝子導入して効果を検証することを目的とした。

昨年度は，ニホンザルの VTA にクリムゾン R 搭載 AAV ベクターを注入し皮質前頭葉を光刺激する論文が Science に掲載された（Sasaki R. et al., Science383, 32-33, 2024）。これは皮質前頭葉に投射する経路に発現したオプシンを LED で光刺激して経路特異的な刺激を与えることにより，サルの意思決定が変化することを示し，高い評価を得た。

また，サルの脊髄損傷からの回復過程における大規模な回路再編とその際に生じる大脳間の脱抑制の機能回復に対する寄与を，ウイルスベクターを用いて解剖学的，さらに化学遺伝学的技術を導入して解析した。前半部分については論文発表し（Yamaguchi R. et al., bioRxiv, 2023），さらに解析を加えて，再投稿準備中である。

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ラットとサルで進め，頚髄に GFP を搭載した逆行性ウイルスベクターを投与し，ラベルされた皮質脊髄路細胞に対して sn-RNA sequence 解析を行う手法をほぼ確立した。
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。
3. マーモセットの上丘への入力経路を全脳レベルで明らかにするため，上丘に逆行性 AAV ウイルスを注入し，透明化技術を組み合わせ全脳レベルでの解析のためのデータ取得方法を確立した。

また，昨年中に上記に加え新たな霊長類用ウイルスベクターを作製し，Ca イメージングや RNA 干渉を経路選択的に行う新規研究プロジェクトを開始した。

28. 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

古江秀昌，古賀啓祐（兵庫医科大学 医学部 生理学神経生理部門）
小林憲太（生理学研究所 ウイルスベクター開発室）

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，疼痛の慢性化の機構や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，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ィ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進めた。前年度の研究から継続して，前帯状回の活動を抑制的に制御する神経回路が同定でき，また，薬理遺伝学的に神経活動を操作した動物の行動解析から，この神経回路が感覚の優位性に関連することが示された。さらに覚醒下に in vivo の記録・解析を行い，光遺伝学的活動操作により抑制回路を作動する細胞を同定した上で，皮膚への生理的刺激に対する感覚応答や，その生理的役割を解析した。蛍光タンパク質を指標に免疫組織化学的に局所神経回路の同定，スライス標本を用いたパッチクランプ記録から，シナプス

抑制機構の詳細を明らかにする統合的研究を進めた結果，感覚の優位性に関連する神経回路の作動機構の詳細が明らかとなり，こられの成果を Communications Biology 誌（Koga et al., 2024）に報告した。今後，これら痛覚に関連する中枢性制御機構が如何なる可塑的な変化を起こすかなど，病態時の解析を行う必要がある。

29. 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

檜山武史（鳥取大学）

遠心性の末梢神経は脳の中枢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ィルスベクター（HiRet）や逆行性輸送型アデノ随伴ウィルス（AAVrg）を用いて，自律神経制御に関わる神経経路を解析した。

前年度，上頸神経節と腹腔神経節から細胞を単離して回収し，シングルセル RNASeq 解析を実施した。その結果，腹腔神経節ニューロンにおいて特異的に発現している遺伝子が複数明らかになった。そこで，今年度，膵臓や脾臓から AAVrg によって逆行性標識し，腹腔神経節において特定の遺伝子を発現している細胞がどの臓器に投射しているのかを解析した。

また，子宮内膜症の痛みが生じるメカニズムについて解析するための予備的検討として，子宮や子宮頚部，膣に投射する神経がどこから投射しているのか，解析を進めた。さらに，中枢において HiRet を用いて内分泌にかかわる神経回路の解析と神経細胞における遺伝子発現の解析を実施した。

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。

30. 自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体の標的抗原の同定

木村暁夫（岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学分野）

自己免疫性小脳性運動失調症は, 自己免疫学的機序を背景として発症する自己免疫性中枢神経疾患である。急性・亜急性に進行する起立歩行障害, 上肢巧緻運動障害, 構音・嚥下障害をきたす神経疾患であり, 発症早期の免疫療法が奏功する。患者の血清・脳脊髄液中において疾患特異的な自己抗体（抗神経抗体）が検出されることがあり，診断マーカーとして重要であるとともに病態に直接関与することが報告されている（Balint B, et al. Brain 2018）。

本研究は，この自己免疫性小脳性運動失調症患者の血清・脳脊髄液を用いて，病態に関連する抗神経抗体を新たに検出し，その標的抗原蛋白を同定することを目的とした研究である。

本年度，自己免疫性小脳性運動失調症が疑われた患者の血清を用いて，抗神経抗体の同定を試みた。ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色による一次スクリーニングの後，陽性例の血清を用いラット海馬初代培養神経細胞を行いた免疫細胞染色による二次スクリーニングを行った。その結果，37 例の患者の血清中に神経細胞の膜蛋白を標的抗原とする IgG を検出した。この 37 例の血清中の IgG とラット海馬初代培養神経細胞を抗原とする免疫沈降を行い，SDS-PAGE により標的抗原蛋白を分離した後，得られたバンドを切り出し，質量分析を用い抗原蛋白の同定を行った。その結果， Synaptotagmin 1 (Syt1)と Clathrin Coat Assembly Protein AP180 (AP180)を同定した。Syt1 は，シナプス小胞に発現し，神経伝達物質の放出に関与することが報告されている（Tang J, et al. Cell 2006）。また AP180 に関しては，clathrin-dependent endocytosis に関与することが報告されている（Morgan JR, J Neurosci. 1999）。それぞれの抗原蛋白を標的とする IgG を血清中に有する患者において，これらの IgG が小脳性運動失調症の病態に関与している可能性が推測された。現在，Syt1 抗体および AP180 抗体の測定系の確立と，多数例の検体を用いた，抗体の特異性の検討を行っている。また今後，患者の抗体の機能解析を行う予定である。

31. 神経細胞間認識分子である PcdhgC4 と相互作用する新規分子の同定

八木　健，樋口流音（大阪大学大学院 生命機能研究科）
深田正紀（自然科学研究機構 生理学研究所）

58 種類の分子種をもつクラスター型プロトカドヘリン遺伝子群（cPcdh）は個々の神経細胞で複数種が確率的に発現することで，神経細胞に個性を与える。本研究では，cPcdh のうち唯一マウス個体の生存に必須である PcdhgC4 タンパク質に特異的に結合する分子の探索をおこない，新たな相互作用メカニズムの解明を目的とする。

22 分子種の Pcdhg 遺伝子群のうち PcdhgC4 を欠損するとマウスは死亡する。この結果により，PcdhgC4 が機能的神経回路形成に必須であることが明らかとなった。しかし，この PcdhgC4 による神経細胞間相互作用を介した機能的神経回路形成メカニズムについてはほとんど明らかにされていない。本計画共同研究では，免疫沈降法と質量分析法を用いて，これまで未知であった PcdhgC4 特異的に結合する新規分子の探索・同定をおこなう。遺伝子組換えマウスからの試料採取は，大阪大学の実験動物倫理および遺伝子組換え実験規定に基づき，大阪大学で行った。

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。

32. 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

村田　隆（神奈川工科大学 応用バイオ科学部 応用バイオ科学科）

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）を作ることにより分裂する。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では，シャジクモより後で分岐したにもかかわらず，くびれて分裂する（図１）。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。本研究では，ひとたび失われたくびれる能力がどのようにして再獲得されたかを解明するため，ミカヅキモの細胞分裂機構の解析を行う。具体的には，動物細胞と同様にミカヅキモの分裂でもアクチン収縮環が働いているかを明らかにする。

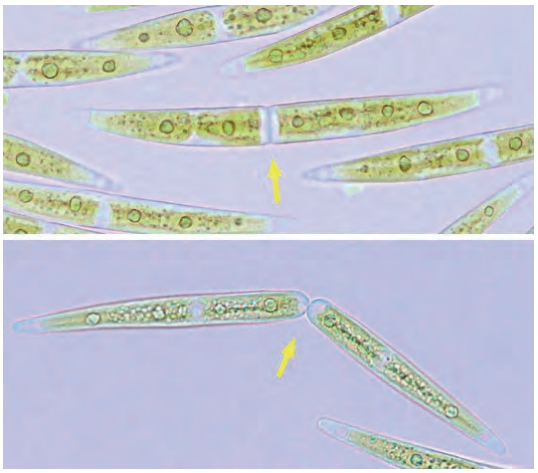


図１　ヒメミカヅキモの細胞分裂（矢印）

前年度までの解析により，観察対象のヒメミカヅキモは 480 nm にカロテノイドと思われる吸収を持つため，488 nm で励起して通常の共焦点顕微鏡観察を行うと光障害が激しいこと，改変型 YFP である mCitrine を発現させ 1040 nm の 2 光子励起を行うと光障害が軽減されるが，mCitrine の 2 光子吸収が弱いためタイムラプス観察が困難なことがわかっている。そこで，2 光子吸収が効率よく起こるプローブを用いて光障害なしでタイムラプス観察を行い，細胞分裂時の細胞骨格の挙動を明らかにすることを目指した。

まず，ヒメミカヅキモの分裂するタイミングを調べた。継代培養を繰り返し行ったヒメミカヅキモでは細胞分裂が同調化され，12 時間明/12 時間暗の光条件で暗期開始後 3〜4 時間で分裂することがわかった。

次に，2 光子吸収が効率よく起こるプローブを検討した。

前年度までに, 人工設計の赤色蛍光タンパク質骨格を持つ mScarlet-i が 1040 nm の励起効率が良い結果を得ていたが, 2023 年度の研究開始直前に最新型の mScarlet3 が報告されたため（Gadella et al. 2023），形質転換が早く行えるタバコ培養細胞に導入し mScarlet-i と mScarlet3 の比較検討を行った。タバコ β チューブリンとの融合タンパク質では, mScarlet3 は効率よく励起され, 1040 nm のレーザ強度 13 % でタバコ培養細胞の微小管構造を 3D でイメージングでき, タイムラプスも可能であった。しかしながら論文報告と異なり，H2B 融合タンパク質を用いた 1 光子励起での定量的輝度解析では mScarlet-i のほうが輝度値が高かった。そこで mScarlet-i を用いてヒメミカヅキモの微小管，アクチンを可視化する DNA コンストラクトを作製した。現在, ヒメミカヅキモへの遺伝子導入の準備を進めている。

33. 「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

下栗玲慈，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現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。

2022 年度は 5-aryyl-13-aryl-isoindolo[2,1-a] quinolone 誘導体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（◯下栗　玲慈・石井　宏和・佐古　真・村井　健一・根本　知己・有澤　光弘　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, 11 位の置換基効果について　Design and Synthesis of Substituted Isoindoro[2,1-a] quinolines:Substituent effects at positions 5 and 11 日本化学会 第 104 春季年会 P1-1pm-70, 2024 年 3 月 18 日～21 日，千葉県船橋市）。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 7 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。

34. 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

野田賀大，和田真孝，髙野万由子（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）

本申請研究では，ヒト脳波から皮質内 E/I バランスの変化を予測し，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解析手法の確立し，病態治療効果定量への応用を目指している。具体的なアプローチとしては，横山と北城が開発を進めている脳波データ同化手法（Yokoyama & Kitajo, *Commun. Eng.* 2023）をヒト脳皮質

内の E/I バランス推定へ活用し，計測した脳波データの解析へ適用することで, E/I バランスに基づく病態メカニズム解明及び 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可能とする手法の確立を目指す。

本年度は，昨年度から継続して提案手法の電気生理的妥当性の検証を進め，慶応義塾大学で計測した脳波データへの適用や皮質内 E/I 推定の従来手法 TMS-脳波同時計測による TMS-誘発電位（TEP）評価法や周波数パワーベース評価指標との比較を行った。具体的には，データ同化アルゴリズムにて安静時脳波から推定した E/I と，TMS-脳波実験から評価される短潜時皮質内抑制（SICI）や皮質内促通（ICF），それらの代替指標として提案されているγ周波数トータルパワー指標との比較を進めた。

各種実験計測や TEP 及びトータルパワー に基づく皮質内 E/I 推定については，慶應義塾大学・野田グループにより進められた。今年度は，TEP 及びトータルパワーそれぞれの評価指標にて健常成人およそ 30 名ずつの集団データ解析を進めた。生理研・北城グループでは，野田グループから提供された TMS-脳波同時計測実験と同日計測された安静時脳波データを基に脳波データ同化法による E/I バランス推定を行い，野田グループにて評価された TEP 等の従来指標との比較を進めた。今年度は，データ同化アルゴリズムの改良と，野田グループからの提案に基づく安静時脳波の前処理の大幅な修正・変更により，E/I 推定の SN 比改善に成功した。これにより，30 名程度の十分なサンプルサイズによる解析から TMS-脳波と安静時脳波データ同化それぞれによる E/I 推定値の間の有意な相関を確認し，データ同化による E/I 推定の電気生理的妥当性を示した。

今後の予定としては，これらの結果を論文化し，査読付国際論文誌への投稿及び採択を目指す。

35. 関心脳波律動を増幅させる非侵襲的脳刺激法の開発ー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

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（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）

Alpha oscillations are thought to specify idling or inhibition of task-unrelated cortical activities. These oscillations have a pivotal role in attention and working memory, influencing functional brain networks through neural resource gating. The phase of sensorimotor mu-alpha rhythms can modulate neuronal excitability, with certain phases facilitating and others inhibiting information processing. While the modulation of neuronal excitability by mu-alpha oscillations is widely acknowledged in real-time EEG-triggered transcranial magnetic stimulation (TMS) systems, its impact on the primary somatosensory cortex (S1), particularly in relation to somatosensory evoked potentials (SEP), is still an area of active research. SEP reveals that the N20 component is the earliest localized potential following median nerve stimulation, marking the initial activation of the primary sensory cortex. N20 is generated by postsynaptic potentials in pyramidal neurons of Brodmann's area 3b. High-frequency oscillations (HFOs) in the 500-1000 Hz range are SEP subcomponents appearing after N20 onset, varying with the arousal state of the participant. HFOs originate from different generators than N20, involving repetitive discharges in the terminal segments of 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.

During the most excitable state, postsynaptic neurons are more likely to spike in response to synaptic input, facilitating signal transmission. Conversely, in a less excitable state, synaptic input is less likely to trigger firing, leading to suppressed signal transmission. This principle has been demonstrated in real-time EEG-TMS studies, which show phase-dependent changes in corticospinal excitability, measured by motor evoked potentials (MEPs). Given these findings, it is hypothesized that a similar phenomenon could

occur at the level of thalamocortical synapses in S1. Therefore, our study aims to investigate whether EEG phase-triggered peripheral electrical stimulation applied to the peaks, troughs, or random phases of the sensorimotor mu-alpha rhythm would be sufficient to modulate the strength of thalamocortical synapses, as assessed by changes in the amplitude of N20 and particularly HFOs.

To test this hypothesis, we have developed an experimental setup that integrates EEG signals with simultaneous brain stimulation in a "closed-loop" system. Real-time detection of the EEG alpha phase will trigger stimulation, ensuring that the electrical pulse timing is precisely aligned with the instantaneous phase of the ongoing EEG alpha rhythm. We have completed testing our closed-loop system and verified the target validation for EEG phase-triggered intervention, demonstrating successful phase targeting in a post-hoc analysis. We are now conducting experiments to confirm our hypothesis and anticipate that EEG phase-triggered stimulation applied to the trough of the mu-alpha phase rhythm will have a distinct effect on modulating the amplitude of N20 and HFOs, potentially leading to enhanced thalamocortical synaptic activity compared to stimulation at other phases. This could provide evidence for the phase-dependent modulation of sensory processing in S1.

The results of this study could have significant implications for developing targeted neuromodulation therapies for neurological disorders such as Parkinson’s disease, myoclonus epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis.

36. 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～

高山裕太郎（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，定位的頭蓋内脳波記録（SEEG）を利用し, グラフ理論を用いた静的なネットワーク解析だけでなく, 神経活動のダイナミクス解析を加えることで, 視床･基底核･島皮質などの深部構造を含めたてんかんネットワークの発作時及び発作間欠時における変容を可視化することであるが, 今年度は行う解析をより具体化するために, 発作開始早期のネットワークについて２電極で構成される電極ペアの位相同期度（Phase synchronization index）を算出し，これを電極ペアの数だけ繰り返すことで PSI マトリクスを算出する。これを 100~200 msec 毎の時間窓で繰り返すことによって，発作時活動（伝播ネットワーク）のダイナミクスを明らかにすることを解析の主目的とした。この解析を非線形解析と呼ぶか否かについては議論の余地があるが，時間の概念を無視しないネットワーク解析であることがこの研究の新規性である。その後の展開としててんかん外科における最適な切除すべきネットワークの候補となる，PSI の閾値を超えて集簇を形成するサブネットワーク構造をユニットとして囲い，これが後方視的にみたときに発作転帰と関連があるか，関連がある場合には COI 曲線を描き最適な PSI 閾値を導くことで最終的にてんかんネットワーク解析のアルゴリズムを完成させたい。今年度は，ダイナミック PSI マトリクスを算出するための解析方法の確立に向けて進めた。まだ中途段階ではあるものの，発作周辺期において時間経過とともに周波数帯域毎に PSI が高くなる電極ペアが存在することがわかった。喫緊の課題として，電極の位置を個人ベースで確認した際に脳波判読で発作に関連する領域とされる部位，またはそこから伝播するネットワークのハブと思われる領域において本当に PSI が上がっているのかを確かめる必要がある。そのために実際のてんかん患者の発作記録を用いて臨床情報や脳波判読結果との整合性についても確認しながらその精度を確認していく必要があり，並行して次年度は PSI の解析スクリプトについてもさらに改善していく必要があると考えている。

37. 安静時脳内ネットワークのダイナミズムの臨床応用

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，重度内頚動脈狭窄，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，23 年度には 42 名の健常データベースを構築した。また，患者のデータも集積している。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ー表示やマトリックス表示で解析を進めている。また，並行して，新規の解析法についての検討を行っている。

38. 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

芝田純也（新潟医療福祉大学）
北城圭一（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）
美馬達哉（立命館大学）

経頭蓋静磁場刺激（tSMS, transcranial static magnetic field stimulation）は，小型で強力なネオジム永久磁石を頭表に留置する新しい非侵襲的脳刺激法である。磁石がもたらす静磁場により，磁石直下の脳皮質の機能が抑制される。経頭蓋磁気刺激（TMS, transcranial magnetic stimulation）や経頭蓋電気刺激などの従来の非侵襲的脳刺激法と異なり，けいれん誘発のリスクがなく皮膚刺激感ももたらさない。安全・安価・簡便な神経調節技術であり，難治性脳疾患の治療やリハビリテーションへの臨床応用が進められつつある [1]。tSMS の神経生理学的な作用機序として，静磁場が神経細胞膜上の Cl^- チャネルに作用することが明らかとなった。とくに SLC26 ファミリーに属する Cl^- チャネルの関与が示唆されている [2]。静磁場の作用メカニズムが明らかになり，さらなる臨床応用が期待されている。

本研究では，経頭蓋磁気刺激－脳波同時記録法（TMS-EEG 法）を用いて，tSMS が誘導する局所的な脳可塑性と脳内ネットワークの可塑性を明らかにする。安静時において，一次運動野（M1）に tSMS を行うと刺激側 M1 の θ 律動が増強し，かつ刺激側 M1 と頭頂正中部とのネットワークにおいても θ 律動が増強した [3]。TMS-EEG 法は外的刺激に対する神経応答の時間的空間的広がりを探索することができ tSMS がもたらす脳機能調節のさらなる理解につながる。

健常成人に対し，手の一次運動野に 20 分間の tSMS を行い，その前後で TMS-EEG 記録をおこなった。tSMS の介入手段として真の磁石を用いる実刺激と非磁性鋼を用いる偽刺激をクロスオーバーでおこなった。全被験者において問題なく全ての記録を行うことができた。次年度は情報流の変化を調べる移動エントロピーなどで tSMS による脳機能調節を解析する。

参考文献
1) Shimomura, R et al. Brain Stimulation, 2023; 16: 933‐935.
2) Sinha, AS et al. Journal of Neuroscience. 2024; 44:1324-22.2024
3) Shibata, S et al. Scientific Reports. 2021; 11: 8261

39. 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

河野悌司[1]，北城圭一[2]，宮井一郎[1]，服部憲明[3]，畠中めぐみ[1]，矢倉　一[1]，藤本宏明[1]
（[1]森之宮病院 神経リハビリテーション研究部，
[2]生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門，[3]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，安静時に測定した脳波から非侵襲的に活動時の脳賦活を予測することができる。我々は同期的脳活動の指標として phase synchrony index (PSI) を用いて亜急性期脳卒中患者を対象に評価を行い，脳ネットワーク機能変化が関連する臨床症状やその回復と関連していることを見出してきた。すなわち，1）左右半球間の広域 PSI と日常生活活動（ADL）のレベル，2）左右運動野間 PSI と上肢麻痺の重症度，3）非病変側半球内の運動野を中心とする PSI と上肢麻痺の回復，4）左右下前頭葉間 PSI，右前頭側頭葉間 PSI と失語症（発話機能）の重症度の関連である。さらに，言語関連領域間 PSI が失語症回復の指標たりうるかを検討した。

対象は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脳卒中患者であり，日本光電社製脳波計（19ch）を使用し脳波検査を実施した。左前頭葉に脳梗塞病変を有する失語症患者において，PSI 値と発話に関する失語症回復との関連を評価した。言語関連領域（左前頭側頭間，右前頭側頭間，左右下前頭葉間，左右後側頭葉間）を関心 PSI に設定した。上記 PSI 値（δ～γ 帯）と失語症スコア利得の関連を評価し，左右後側頭葉間 PSI が γ 帯において失語症回復と正の相関を示すことを見出した（$\rho = 0.642$; $P = 0.017$）。

ROC 曲線解析により，感度 91.7％，特異度 75.0％で回復良好群を判定することが可能であった。更に重回帰分析により，PSI と臨床指標を組み合わせることで失語症回復スコア予測できることを見出し，現在論文投稿中である。

これらの結果は，運動機能や言語機能と関連する脳領域間の安静時 PSI が脳卒中後の局在ネットワーク機能変化を反映しており，PSI が脳卒中後の機能障害とその回復の指標となりうることを示している。

更にこれまでに得られた知見を基に対象を広域ネットワークに拡大し，ADL 回復指標の探索を開始した。ADL は運動機能と認知機能の両方に影響され，複合的な動作を含み，臨床スコアが天井効果を示す傾向があるため回復予測が困難であった。認知機能障害が比較的軽度である皮質下梗塞群を対象とし，非病変半球を含めた広域の PSI を関心 PSI とするアプローチを用いて回復指標の探索を行っており，その結果を 2024 年の日本神経学会学術大会で発表予定である。

40. 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

松橋眞生，池田昭夫，宇佐美清英，下竹昭寛，小林勝哉，山中治郎，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，振動，同期ダイナミクスの詳細の解析を行う。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，位相同期，位相―振幅カップリング等の解析を行うことで，てんかん発作時特異的な皮質脳波のダイナミクスを明らかにする。また，トランスファーエントロピー（TE）等の情報理論解析により，動的な情報流の定量化を行うことで，てんかん発作時特異的な皮質脳波の位相同期及び

位相－振幅カップリングの背後にある神経情報流とてんかん発作の機序解明を目指す。

本年度は，前年度から引き続き，位相振幅カップリング加えて，1 Hz 以下の Slow な脳波振幅（infra-slow）に見られるてんかん予兆とてんかん時の脳波判読に用いられる Conventional な Oscillation（1~3Hz: δ 帯域, 100~300 Hz: HFO）との関係の解明を進めるため, infra-slow signal の onset time を正確な起点として定量化しての TE 解析を進めた。てんかんコア電極上の ECoG 信号にて Infra-slow から HFO 帯域への神経情報流を多くの患者データにて確認した。Infra-slow 帯域から HFO 帯域への TE の個人内での統計解析を進めて，TE が統計的に有意な患者群は Active slow shift の傾向を示し，そうでない患者群は Passive slow shift の傾向を示すため, そのタイプ分けと全体の様相の定量化を進めた。またさらに解析精度を高めるため，症例数，データ数を増やして，解析を進行した。

この傾向が確かな場合，我々が提唱する発作時 DC shift の成因による分類（Active と Passive）を裏付ける重要な示唆であるとともに，Infra-slow から HFO 帯域への神経情報流がてんかん発作の発生機序に重要な役割を担っている可能性を示唆する。Infra-slow shift がてんかん発作による HFO の発生を促すトリガーとしての役割を担っている可能性を示唆する結果であり，てんかんの機序を理解するうえで極めて重要な知見である。

41. 運動異常症の脳内電位の同期現象

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 NBR 事業推進室）
上原一将（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）

本態性振戦・パーキンソン病・ジストニアにたいしておこなわれる定位脳手術において，ターゲットは視床の亜核が選択され，電気凝固あるいは深部脳刺激にて治療効果がえられる（村瀬 永子他，機能的脳神経外科 2018; 57: 70-77）。我々の施設では Vop と Vim それぞれをターゲットにして微小針電極を同時にあるいは別々に進め視床の神経の unit 記録（microelectrode recording: MER）をしている。同時に頭皮脳波や手足の筋電図を同時記録している。オフライン解析により，治療効果が得られた Vop や Vim の spike 活動の分析が可能である。

パーキンソン病では大脳基底核の神経活動やその同期ダイナミクスは病態と深く関係していることが報告されている。しかしパーキンソン病・ジストニア・本態性振戦といった疾患の病態機序の違いの解析はほとんどなく，さらに視床の解析はわずかである。我々は非線形動力学的手法で疾患ごとに視床の神経活動を解析することを目的としている。

これまで MER の spike 解析と cross-frequency の phase-amplitude coupling (PAC) 解析 とを用いて spike と頭皮上で記録された脳波（LFP）の，速い活動と遅い活動との相互関係を解析することをまず目的としてきた。しかしこれは記録上のミスでうまく記録できていないことが判明した。一部可能なデータもあるため，今後も可能なデータの解析を継続させる。

一方 spike 同士の活動の関係性に重点を置き，spike を template matching にて分離し，cluster 解析にて類別化した spike の特徴をみることも今後の解析課題にする。そして異なった振動子と考えられる spike の引き込みの相互作用を非線形的に解析していく。方法論が確立すれば，疾患に特徴的なパターンがないかどうか，Principal Component Analysis (PCA) を用いて検討していくことを次の目的としている。

これまでのデータの扱いであるが，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の研究室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。

【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. 新規 TRP チャネル病の発症メカニズム解明……196
2. 生体内の単細胞標識を可能とする動物モデルの作製……196
3. 選択的シナプス形成の制御メカニズム……197
4. TRPC6 KYD 変異体マウスの作製……197
5. 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……198
6. 異種動物体内で作出した臓器の性状解析……198
7. 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……199
8. 脳の構造形成，機能化に関わる遺伝子の解析……200
9. 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……200
10. 神経細胞の個性がつくる機能的回路形成メカニズム……201
11. 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……201
12. RNA 顆粒の動的性質と学習・記憶との関連の解析……202
13. 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ラットの作製……202
14. 脳の左右を決定する新規遺伝子変異……203
15. 2 型糖尿病の温度感覚障害と温度感受性 TRP チャネルを含めた分子機構の解明 ……204
16. 機械的刺激受容チャネルによる運動効果発現と加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）に対する新規治療戦略確立に向けた基礎的研究……204
17. 生理活性脂質が TRP チャネルの活性に与える影響の評価……205
18. 侵害受容性 TRP チャネルの細胞応答と調節メカニズムの解明：医薬品の有害作用発現への関与……205
19. 褐色脂肪組織に発現する機械刺激感受性チャネル Piezo1 のエネルギー代謝への関与 ……206
20. 嗅覚刺激による脳-末梢臓器間ネットワークの機能形態解析……207
21. GLP-1 の<求心性迷走神経→視床下部→遠心性交感神経>軸を介した代謝調節機構の解明 ……207
22. 環器疾患モデルを利用した心循環頑健性における超硫黄の役割解明および新規治療・診断技術創出への応用に関する研究……208
23. 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 ……208
24. 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……210
25. 新規アルツハイマー病モデルマウス表現型の網羅的解析……210
26. 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……211
27. 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……211
28. 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……212
29. 神経麻痺性角膜症に対する TRPA1 を標的とした解析……212
30. 光・化学遺伝学を用いたチック症の病態解明……213
31. 神経分泌リガンド LGI ファミリー遺伝子改変マウスの行動学的表現型解析 ……213
32. 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……214

1. 新規 TRP チャネル病の発症メカニズム解明

鈴木喜郎（岩手医科大学 生理学講座 統合生理学分野）
平林真澄，三竇　誠（生理学研究所）

胎盤における母子間 Ca^{2+} 輸送は，脳や心臓などの胎児組織の正常な発達にとって必須であるとともに，胎児の骨形成のために重要な役割を果たしている。我々は Ca^{2+} 選択性チャネル TRPV6 が胎盤における母子間 Ca^{2+} 輸送に必須であることを明らかにしてきた。その過程で TRPV6 遺伝子変異による骨石灰化異常を伴う新生児期副甲状腺機能亢進症の発症を明らかにした。本研究の目的は，本疾患の原因変異をゲノム編集によってマウスに導入し，疾患の発症メカニズムを明らかにすることである。

本年度は，細胞内アンキリンリピートドメイン変異について，そのノックインマウスの作成を行い，凍結受精卵を岩手医科大学動物研究センターへ輸送した。また，細胞レベルでの解析も同時に行った。その結果，同変異を持つ TRPV6 単独で HEK293T 細胞に発現させるとエンドソームに局在するが，疾患変異体の組み合わせではリソソームへ局在することがわかった。

今後はアンキリンリピートドメイン変異を持つマウスについても個体化・解析を行う。さらに母体ビタミン D 欠乏が疾患の発症にどの程度関与しているのかを明らかにし，疾患発症には遺伝子変異だけでなく環境因子も重要であることを証明したい。

2. 生体内の単細胞標識を可能とする動物モデルの作製

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 機能形態学 分子細胞学）

近年，シングルセル RNA シーケンシングをはじめとした単細胞解析の登場によって，解析の解像度が飛躍的に高まり，同一種類の細胞の生体内での不均一性・多様性が示唆されるようになってきた。一方で，これらの単細胞解析は時空間情報を欠き，イメージングによる細胞挙動の情報による補完が求められている。

申請者らの研究室では二光子顕微鏡を用いた生体内イメージングを軸として，生理的状態・様々な疾患状態におけるミクログリアの挙動や応答を時空間的に観察してきた。このような観察の中で「面白い挙動をした細胞」を見つけた際に，その機能をスクリーニングする手法には限界があり，シングルセル RNA シーケンスを補完的に使用するほかなかった。本研究課題の目的は，生体内観察の結果興味深い挙動をした細胞のみを単離し，シングルセル解析することができるモデルの開発である。これにより，単細胞レベルの発現情報，時空間的情報を直接結び付けられると考えた。

本課題では，生体内のミクログリアが蛍光可変蛋白 PSmOrange2 で標識され，特定の波長の光の照射により特定細胞の蛍光色が赤外色へ変化するマウスモデルを設計し，作成した。このマウスにおいては既存の Cx3cr1-EGFP マウスと同様に，ミクログリアが特異的に蛍光標識され，二光子顕微鏡による生体内観察が可能であった。

そこで次に，本研究室で開発したホログラム顕微鏡を用いて，特定のミクログリアを光刺激し，狙った細胞を赤外色に変更することが可能であった。

さらに，この開発したモデルを用いて，転移性脳腫瘍のそばで活性化するミクログリアの性質を解析した。生体内観察でミクログリアの挙動を経時的に追跡し，腫瘍周囲で活性化したミクログリアのみを標識して単離し，シングルセル RNA シーケンシングを行って腫瘍の周囲のミクログリアに特異的に発現するマーカーを同定した。

このマウスの開発・標識と単離の手法の確立によって，今後は様々な疾患にこの手法を水平展開していく。また，ミクログリアの観察・標識手法の開発に成功したことで，今後は他の免疫細胞や他の脳の構成細胞を特異的に観察・標識・単離できるモデルの開発に進んでいきたいと考えている。

3. 選択的シナプス形成の制御メカニズム

金子涼輔（大阪大学大学院 生命機能研究科）
平林真澄（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 2 mm 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 : 53 種類の S-type cPcdh を欠損するマウス作製を行った。3 段階のうちの 2 段階目に成功した。現時点での S-type cPcdh の遺伝子数は 24 種類である。[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赤色蛍光発現パターンを観察した。その結果，内在性 Pcdhb3 の発現パターンと同等の発現陽性率であることが明らかとなり，本マウスの有用性が示された。

4. TRPC6 KYD 変異体マウスの作製

西山和宏（大阪公立大学大学院 獣医学研究科）

［目的］

我々は，細胞膜電位に依存しない受容体作動性／メカノ作動性の Ca^{2+} 流入を担うチャネル群の心臓における役割解析を進める中で，Zn^{2+} と Fe^{2+} 透過性を有する transient receptor potential canonical (TRPC) 6 チャネルが β アドレナリン受容体刺激による心臓の収縮力（陽性変力作用）を増加することをマウスで見出した。さらに，TRPC6 の亜鉛透過性が減少する変異体（KYD 変異体）も見出している。昨年度までに，本共同研究を通じて KYD 変異体マウスを作製し，解析を行い，心臓の恒常性における TRPC6 の亜鉛流入の役割を生体レベルで明らかにした。（Nature. Communications 2022）。一方で亜鉛は細胞内の硫黄と錯体を形成することやミトコンドリアの機能にも重要であることも報告されている。しかしながら，詳細は明らかにされていない。そこで，硫黄やミトコンドリアの機能と TRPC6 を介した細胞内亜鉛の流入との関連を明らかにするため，硫黄修飾を受けるミトコンドリア分裂タンパクである Drp1 に着目した。これまでに我々は，Drp1 の C624 が硫黄修飾を受けることを明らかにしている。そこで本年度は，Crispr/Cas9 システムを応用し Drp1C624S 変異体マウスの作製を行い，解析することで TRPC6 を介した亜鉛流入とミトコンドリア機能との関連を明らかにする。

［方法］

本年度は, Crispr/Cas9 システムを応用し Drp1C624S 変異体マウスの作製を行った。

［結果］

平林研究室との共同研究により, C57BL/6J をバックグラウンドとした Drp1C624S マウスを作製することができた。今後は，作製した変異体マウスを用いて，心機能解析や亜鉛イメージング，ミトコンドリア機能評価を行うことで，細胞内亜鉛状態と硫黄錯体との関連やミトコンドリア機能との関連について明らかにしたい。

5. 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

東村博子，上野山賀久，井上直子，長江麻佑子，山田晃熙，滝沢麻里奈（名古屋大学大学院 生命農学研究科）
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。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κオピオイド受容体遺伝子 (*Oprk1*)-Cre ラットを評価するため，本研究ですでに作製した *Kiss1*-floxed ラットと交配して得られた *Oprk1*-Cre;*Kiss1*-floxed ラットの生殖機能を解析した。その結果を原著論文にまとめ Scientific Reports 誌に発表した（Nagae *et al*., 2023）。

また，本研究で作製した *Kiss1*-Cre ラットと，Cre リコンビナーゼ依存的に赤色蛍光を発現するレポーターラット（NBRP-Rat より供与）を交配して得たキスペプチンニューロン常時可視化ラットを用いて，出生直後から成熟期までのキスペプチンニューロンの発達を継時的に解析した。その結果を原著論文にまとめ J Reprod Dev 誌に発表した（Yamada *et al*., 2023）。

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，エストロジェン受容体 α を標的とし，その遺伝子（Esr1）の前後に loxP 配列を挿入した floxed ラットの作製に進めた。

6. 異種動物体内で作出した臓器の性状解析

山口智之，及川真実（東京薬科大学）
平林真澄（生理学研究所）

これまでに, マウス-ラット異種間胚盤胞補完法による膵臓作成実験で，形成される膵臓が，ドナーの動物種ではなく，宿主サイズになることが示されている。この臓器サイズの制御機構を明らかにするためには，まず例数を増やすことが重要であり，再び Pdx1 のノックアウトラット胚盤胞に，野生型のマウス ES 細胞を注入した異種間での胚盤胞補完法の必要性が想起された。しかし重要なことに，ラットの体内で作られるマウスの膵臓は，生後に免疫細胞による攻撃を受けることがわかっている。この表現型が常に起これば，臓器サイズの萎縮が予想され，臓器のサイズを正確に測定することは難しい。そこで，膵臓を欠損させるために Pdx1 ノックアウトだけでなく，胸腺欠失，すなわち FoxN1 遺伝子のノックアウトも併用した膵臓-胸腺欠損ラットの胚を宿主とすれば，宿主由来の免疫細胞，特に T 細胞が異種の膵臓を攻撃することがなくなり，作成された膵臓の正確なサイズを測定することができると考えた。

Pdx1-FoxN1 ダブルノックアウトラットの作成にあた

り，まずは元のとなる遺伝子改変ラット ES 細胞を作成した。Pdx1 ノックアウト ES 細胞に対し，FoxN1 を標的としたゲノム編集を行い，標的領域の塩基配列のホモ欠損が起こっていることを確認した。

作成した ES 細胞が確実に germ-line に寄与するように，生殖細胞を欠損する Prdm14 ノックアウトラットの胚盤胞に ES 細胞を注入し，キメラを作成した。

Genotyping の結果，少なくとも体細胞でキメラを示す個体が 10 匹以上得られた。このラットの体は Prdm14 ノックアウトだが，germ-line は Pdx1 及び FoxN1 のダブルノックアウトだと予想される。しかし予想に反し，このキメララットのオスは，メスにプラグをつけたため交配能を有していたものの，妊娠させることはできなかったため，成熟精子の形成まで至っていないことが予想された。

来年度の共同研究では，まずキメララットの精巣に，円形精子細胞や精巣内精子が存在することを確認する。存在する場合には，これらを採取して受精卵を作成することで，目的とする Pdx1, FoxN1 のダブルノックアウト個体を作成する。この動物を繁殖させ，最終的にはこのラットの胚盤胞にマウス ES 細胞を注入し，正確な膵臓サイズの測定，及び臓器サイズ制御機構の解明に繋げることを目指す。

7. 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

黒川洵子，服部希海，秋丸友紀乃，金原和希，清水聡史，児玉昌美，坂本多穂
（静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野）
三宝　誠，平林真澄，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反応を調べた。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 αMHC 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。

2022 年度までに，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 系統のコンストラクトを作製し，1 つの変異クローンについて，生理学研究所にて遺伝子導入を実施し，48 匹の産仔を得て，ジェノタイピングを開始した。

2023 年度には，先の変異クローンについて，遺伝子導入の際に線形化のための酵素処理をしていなかったことが分かったため，線形化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。

次に，糞便懸濁液（CS）腹腔内注射による敗血症マウスモデルの *in vivo* 解析では，野生型マウスを用いた心電図および心エコー測定を行った。その結果，CS 投与 24 時間後に，特徴的なパラメーターの変化が検出された。以上より，2024 年度には，敗血症心機能異常に対する心筋 I_{Ks} チャネルの保護作用を *in vivo* で解析できる準備が整った。

8. 脳の構造形成，機能化に関わる遺伝子の解析

平山晃斉，梅嶋宏樹，冨田江一（徳島大学）
三宝　誠，平林真澄（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 CCCTC (CTCF) 結合因子，および CTCF により発現制御を受ける遺伝子の改変マウス作製と解析をおこなった。

申請者らのこれまでの研究により，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バレル構造が形成されないことなどが明らかとなっている。また，小脳プルキンエ細胞（PC）で CTCF を欠失させたマウスの解析から，PC 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 PC が小脳から消失することを報告した。CTCF を欠失した PC は，アポトーシスのマーカーである活性化型 caspase-3 抗体に対して陰性であること，電子顕微鏡による観察から変性した PC の細胞核の形状は保たれていることがわかった。アポトーシス以外の細胞死の可能性を検証するため，関連分子の遺伝子を改変したマウスを作製し解析を進めている。

また，CTCF 遺伝子領域に変異をもつヒトでは，知能の発達や行動に異常をともなうことが報告されている。変異と疾患の関係について詳細な解析を進めるため，モデルマウスの作製を進めている。

神経細胞で CTCF による発現制御を受ける分子としてクラスター型プロトカドヘリン（cPcdh）が知られている。全ての cPcdh を欠損させたマウスは，生後 0 日目に死亡するため，生後の脳機能を解析することができない。そこで，全ての cPcdh を欠失させても死なないようにコンディショナルに遺伝子を改変するマウスの作製をおこなった。

これまでに，全ての cPcdh を欠失させると嗅神経から嗅球へ投射する線維が形成する糸球体の形成不全が生後 0 日目のマウスの解析で報告されている。一方，糸球体の形成は生後の匂い刺激依存的に精緻化されることが知られているが，生後の糸球体形成における cPcdh の役割は明らかでない。そこで，新たに作製した cPcdh のコンディショナル欠損マウスを用いて嗅神経特異的に全ての cPcdh を欠失させ，生後の糸球体形成における cPcdh の役割を明らかにするための解析を進めている。

9. 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

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・解析することを目的とした。

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，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を作製した。本年度はそれを系統化し，野生型ラットと交配させることで胎児期，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。予備的な結果では，始原生殖細胞，精子幹細胞およびそこから少し分化の進んだ精原細胞において発現が認められることを明らかにした。今後，各マーカー発現の確認および同系統から樹立した幹細胞株における発現の確認を進める。

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。前年度に *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を得ることができたため，本年度は *Dazl* 同様，系統化と発現パターンの確認を行った。*Snrpn* はエピゲノム修飾によって制御されるゲノムインプリンティングを受ける遺伝子であるため，父方由来のアレルのみから発現することが知られる。雄雌それぞれのレポーターラットを野生型ラットと交配したところ，期待通り雄のレポーターラットを用いたときのみ *mScarlet* の発現が初期胚において認められた。このことから，本ラットを用いて樹立した多能性幹細胞がゲノムインプリンティングの正常性の判断あるいは培養中に起こる異常を検出するのに有用であると期待される。現在ここから多能性幹細胞を樹立し，その発現の動態を確認している。

以上のことから当初の計画通り，2 種類の新規レポーターラットの発現解析の予備結果を得ること，あるいはそれらからの幹細胞株の樹立を進めることができた。今後これらラットの更なる発現解析に加え，樹立した多能性幹細胞を評価する新たな遺伝子改変ラットの作製を予定である。

10. 神経細胞の個性がつくる機能的回路形成メカニズム

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）
平林真澄（自然科学研究機構 生理学研究所）

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。

興味深いことに 58 種類の Pcdh のうち，PcdhγC4 を単独で欠損させたマウスは，誕生後に死亡することが明らかになった。また，Pcdhγ のうち PcdhγC4 以外の 21 アイソフォームを欠損させた PcdhγC4-only マウスは成体にまで生存することができる。この PcdhγC4 タンパク質は単独で細胞膜に発現できず，必ず他の Pcdhγ 及び Pcdhβ タンパク質とヘテロ 2 量体をつくる必要があり，Pcdh のタンパク質多様性の基盤となることが示唆されている。よって，PcdhγC4-only マウスでは 22 種類の Pcdhβ タンパク質とのヘテロ 2 量体により生存可能となっていることが示唆されている。

本年度は，この PcdhγC4-only マウスに存在する 22 種類の Pcdhβ のうち何種類が必要かについて, CRISPR/Cas9 を用いて PcdhγC4-only マウスにおける Pcdhβ 数を減少させた変異マウスの作製を行った。その結果，Pcdhβ 数により生存するマウスと誕生直後に死亡するマウスになることが明らかになった。今後は，引き続き生存に必要な Pcdhβ 数を明らかにしたいと考えている。

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。

11. 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

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。2021 年度に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作成し，2022 年度は, このマウスを GCaMP-KI マウスと掛け合わせペリサイトで GCaMP を発現するマウスを作製した。免疫染色により，ペリサイトにおける GCaMP の発現を

確認し，更にペリサイトの初代培養を樹立し GCaMP のカルシウム応答性を ex vivo で評価した。2023 年度は，このマウスを用いて in vivo imaging を行い，カルシウム応答性を確認した。また，脳動脈平滑筋細胞とペリサイトを各々単離し，ex vivo でカルシウム応答性を評価した。

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。このマウスでは，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 を行うことで，各血管レベルの血管壁細胞の Ca 応答性を解析した。いずれの血管壁細胞でも Ca 応答性を確認できた。

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，また観察時間内に一部の細胞で輝度変化が見られることを確認した。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生体カルシウムイメージングを行い，カルシウム変動を確認した。今後は匹数を増やして再現性を確認するとともに受容体機能を解析する予定である。

12. RNA 顆粒の動的性質と学習・記憶との関連の解析

椎名伸之（基礎生物学研究所）

真核生物の翻訳開始因子 eIF3a は，C 末端に天然変性領域（intrinsically disordered region, IDR）を持ち，この IDR は生物の複雑化に伴って伸長している。脊椎動物の eIF3a の IDR は酵母に比べ約 400 アミノ酸長くなっており（vertebrate IDR, vIDR），その前側半分は 10 アミノ酸が 20 回程度繰り返された特徴的なリピート配列になっている（RP）。これまでの研究から，vIDR がマウス神経細胞の RNA 顆粒内において神経活動依存的な eIF3a のダイナミクス変換に必要であることが示されている。この変換は，vIDR が RNA 顆粒における局所的翻訳制御に重要な役割を担い，さらには学習・記憶にも関与する可能性を示唆している。

本研究では，eIF3a の vIDR およびその内部のリピート領域 RP の高次脳機能における役割を解析するために，それらの領域を欠損したマウス（ΔvIDR マウスおよび ΔRP マウス）を CRISPR/Cas9 法を用いて作製することを目的としている。今年度は，ΔvIDR の F_0 キメラマウスを得，さらに F_1 マウスを得た。現在，このマウスを野生型マウスと戻し交配している。一部のマウスはヘテロマウス同士を交配し，得られたホモマウスが成熟個体まで生存可能であることを確認した。また，ΔRP マウスに関しては F_0 マウスを得た。今後，戻し交配が終了後，ホモマウスを用いて，学習・記憶行動解析および海馬急性スライスにおける翻訳制御の解析を進める予定である。

13. 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ラットの作製

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。

①Sal1 遺伝子への CRE 配列の導入

腎臓発生に関連する 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 in-fusion 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 Cas9/gRNA Ribonucleoproteins (RNPs) が導入されたラット胚を本 AAV ベクターと培養し, 本ラット胚に目的の遺伝子が導入されているかを調べた。その結果，目的遺伝子の導入が確認できなかった。本原因として，①AAV ベクターの作製が上手くできていない，②gRNA の切断効率が低いことなどが挙げられる。今後，これらを検討するとともに，AAV ベクターを用いた導入が難しいようであれば, ES 細胞に遺伝子導入を行い，本 ES 細胞を用いて目的遺伝子が導入された遺伝子改変ラットの作製を行う。

②Igfr 遺伝子への loxp 配列の導入

胎子成長に関わる遺伝子である Igf1r 遺伝子に loxp 配列が導入されたマウスの作製は既に報告されており，本マウスを参考に特定 Exon の前後に loxp 配列が導入されたラットを①と同様の AAV を用いた手法にて作製した。しかしながら，本ラットを交配し，loxp 配列が両アレルに導入されたラットを作出したところ，出生後致死となってしまった。本原因として，Igf1r のホモノックアウトラットは出生後致死となることが知られていることから，今回標的とした Exon 前後の Intron 領域に変異を導入すると，Igf1r が発現できなくなることが考えられる。

総括として, AAV を用いてラットに遺伝子導入ができることは確認できたが，目的表現型を得ることができなかったことから，今後，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。

14. 脳の左右を決定する新規遺伝子変異

重本隆一（Institute of Science and Technology Austria, ISTA）

我々は，マウスの海馬において入力側依存的な左右非対称性が存在することを発見し，さらに脳の両側が右のフェノタイプ, 逆に両側が左のフェノタイプを示す iv 変異マウスを発見した。一昨年度までの基生研共同利用研究によってこの左右のフェノタイプを決めると思われる遺伝子変異を同定したので，この変異を導入したノックインマウスを iv background の上に作成し，予想通りの右および左のフェノタイプを示すことを証明することを試みた。同定した遺伝子変異（右のフェノタイプを左のフェノタイプに変化させる）を CRISPR/cas9 法を用いてまず C57BL6 マウス受精卵に導入し，2-cell stage にて凍結し, それらをドライシッパーにて IST Austria に送付, embryo transfer で産仔を得ることができた。ところが，得られた産仔の遺伝子解析で期待された変異を持つ個体が見つかったものの, 周辺に off target とみられる InDel 変異が存在するものばかりで, 目的変異のみの個体は得られなかった。さらに新たな guide RNA を選択して同様に変異を持つ産仔が得られたが，やはり InDel 変異を伴うものばかりという結果になった。昨年度は，conventional な方法に戻って目的遺伝子変異のみが挿入されたマウスの作成を目指した結果，ようやく期待された変異を持つノックインマウスを wild-type background で得ることができた。しかし，その変異は iv 変異に極めて近いために交配によって iv background とすることは困難であったため，iv 変異マウスマウス受精卵を用いて同様の実験を行い，iv background のノックインマウスも得ることができた。現在，左右入力 CA3-CA1 シナプスの NR2B blocker に対する感度を測定することによって，iv background のノックインマウスで左右差が逆転しているかどうか，wild-type background のノックインマウスで左右差が正常かあるいは何等かの異常をきたしているかどうかを確認している。結果はまだ明らかではないがマウスの作成に関しては終了しているので，本課題の申請は今回で終了する。

15.　2 型糖尿病の温度感覚障害と温度感受性 TRP チャネルを含めた分子機構の解明

笹島沙知子，成瀬桂子（愛知学院大学 歯学部 内科学講座）

本研究は，2 型糖尿病における糖尿病末梢神経障害（DPN）の温度感覚障害に着目し，温度感受性 TRP チャネルを含めた分子機構の解明と DPN の病態解明や新規治療法の開発を目的とする。

2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスを用いた動物実験に先立ち，高グルコース下での神経系細胞における遺伝子変化について網羅的に解析を行うこととした。実験には，ラット不死化シュワン細胞（IFRS1）を用いて培養環境を高グルコースにした場合にどのような遺伝子変化を起こすかについて，RNAsequence にて網羅的に解析した。

その結果をもとに，db/db マウスに神経伝導速度と下肢血流測定を行い DPN の評価を行った。また STZ 誘発 1 型糖尿病モデルマウスでの実験では，STZ 投与後数日で随時血糖 300 mg/dl 以上となり，野生型マウスの STZ 非投与群と STZ 投与 2 週後群で後根神経節（DRG）を採取し mRNA を比較したところ，TRPV1mRNA は 1. 5 倍程度の有意な増加を認めるなど，糖尿病神経障害の進行が急速に進行する様子が確認できたが，2 型糖尿病モデルでは進行は緩徐であった。

また 1 型糖尿病モデルマウスの温度勾配装置 Thermal Gradient Ring での行動実験の観察では，STZ 投与 5 週後の結果としては，糖尿病群（DM）は非糖尿病群（Non-DM）と比較して明らかに低温を好む行動をとり，高温領域（≧40 °C)では同様の回避行動をとった。対照的に TRPV1KO は高温領域（≧45 °C）での回避行動が Non-DM と比較して有意に低下していた。また STZ 投与 2 週後の結果としては，高温領域（≧40 °C）で Non-DM と比較して DM は回避行動が認められより糖尿病神経障害初期の熱過敏を反映している結果と考えられた。TRPV1KO は，STZ 投与 5 週後と比較して行動変化は認めず高温領域での回避行動は常に低下している結果であった。2 型糖尿病モデルマウスでは，DPN の進行がより緩徐であるため，神経障害の評価を行う際は合併症の進行具合にばらつきが生じやすい傾向があり，実験実施期間の設定が重要になることが改めてわかり，今後も実験期間を変更しながら継続的に行動変容を分析していく。

16. 機械的刺激受容チャネルによる運動効果発現と加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）に対する新規治療戦略確立に向けた基礎的研究

後藤勝正（豊橋創造大学大学院 健康科学研究科）
富永真琴（生理学研究所）
大橋和也，萩原ありさ，横山真吾（豊橋創造大学 保健医療学部）

骨格筋は機械的刺激を受容し，機能的かつ形態的に適応を示すことが知られている。すなわち，骨格筋機能の制御において機械的刺激は重要な役割を担っている。しかし，骨格筋の量と機能の制御における機械的刺激受容機構の本態はもちろん，その生理的役割は不明である。そこで本研究では，骨格筋細胞における機械的刺激受容チャネルとしての Piezo チャネルおよび筋固有受容器感覚に着目し，運動刺激に対する骨格筋の適応における機械的刺激受容機構を解明し，骨格筋への機械的刺激および Piezo チャネル活性化による運動効果獲得増強法および加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）に対する新規治療戦略確立ための知的基盤を形成することを目的として行った。

マウス（C57BL/6J，雄性）の後肢骨格筋より単離した骨格筋組織幹細胞である筋衛星際およびマウス筋芽細胞由来細胞株 C2C12 を用いた細胞内 Ca^{2+} イメージング分析により，機械的刺激量に依存して細胞内 Ca^{2+} 濃度が増加することを確認した。すでに我々は，Piezo1 が筋細胞の機械的刺激受容チャネルであることを確認していることから，機械的刺激の変化に伴う骨格筋量の変化には Piezo チャネルが関与していることが示唆された。

加齢マウス（生後 2 年齢）の骨格筋を用いて，骨格筋細胞の生理学的特性に及ぼす加齢の影響の評価を試みた。若齢マウス（10 週齢）を対象として，共同筋腱切除によってもたらされる機能的過負荷による筋肥大, 後肢への荷重除去に伴う廃用性萎縮ならびに再荷重による萎縮筋の再成長，そして薬物（cardiotoxin）による骨格筋の壊死－再生サイクルに対する加齢の影響について現在解析を進めている。

さらに，骨格筋由来求心性感覚情報が骨格筋細胞の可塑性発現に関与している可能性について，マウス骨格筋由来の求心性感覚神経を遮断し，後肢動作への影響から評価を行った。外科的アプローチにより，脊髄後根神経を切除することで求心性感覚神経の遮断を試みた。現在，この求心性感覚神経遮断モデルを用いて，骨格筋の可塑性変化について詳細な解析を行っている。一方，円形温度グラジエント装置を用いた温度依存性行動への影響について解析する予定であったが，実験準備の段階であり，具体的な検討には着手に至っていない。

17. 生理活性脂質が TRP チャネルの活性に与える影響の評価

村田幸久（東京大学大学院 農学生命科学研究科）

当研究室ではこれまでに，5,6-DiHETE や 15-HEDE，12-HETE，15-HETrE，PGD2 といった生理活性脂質が，組織血管の平滑筋や内皮細胞の活性を変化させること, これによって花粉症や食物アレルギーなどのアレルギー病態を悪化させることを発見してきた。本研究ではこの機構を明らかにする目的で, 脂質代謝産物が非選択的カチオンチャネルである TRPV の活性に与える影響を評価した。

富永研究室にて, TRPV1 や 4 を強制発現させた HEK293 細胞を用いて，蛍光指示薬である Fura-2 を用いて，細胞内カルシウム濃度を測定した。加えてパッチクランプを行った。TRPV4 強制発現細胞に対し，TRPV4 アゴニスト活性を持つ GSK101 や 5,6-EET を投与すると，細胞内カルシウム濃度の上昇が確認された。これに対し，5,6-DiHETE を前処置すると，これらの細胞内カルシウム濃度の上昇が有意に抑制されることが確認された。TRPV4 の遺伝子欠損マウスを用いた in vivo レベルでの検討では，5,6-DiHETE の投与による炎症抑制効果が TRPV4 遺伝子欠損マウスで消失することが確認された。また TRPV1 強制発現細胞に, TRPV1 アゴニスト活性をもつ, カプサイシンを投与すると細胞内カルシウム濃度が上昇した。これに対し，5,6-DiHETE を投与すると，このカルシウム濃度上昇も抑制されることが分かった。同様の結果はパッチクランプによっても確認できた。

単離血管を利用した実験から，9-HETE，12-HETE，15-HETE の投与が，トロンボキサン受容体刺激によるマウス大動脈の収縮を抑制する作用をもつことが新たに明らかになった。この反応は血管内皮に非依存的に起こるもの，つまり血管平滑筋への直接作用であることが確認された。一方で 11-HETE は，内皮細胞の活性依存的に大動脈を弛緩させる効果を持つことが分かった。

今後これらの結果の再現性を確認するとともに, in vivo での生理反応の探索を進めていき，論文報告につなげていく。

18. 侵害受容性 TRP チャネルの細胞応答と調節メカニズムの解明：医薬品の有害作用発現への関与

太田利男，岡部省太，高橋賢次（鳥取大学 農学部）
富永真琴（生理学研究所／生命創成探究センター）

現在，外用抗真菌薬としてイミダゾール系をはじめ，特徴的な構造を有する多くの薬物が用いられている。これら外用抗真菌薬には疼痛，刺激感，掻痒感などの有害作用があることが報告されている。しかし，その有害作用における分子基盤は殆ど明らかにされていない。知覚神経には侵害受容性チャネルとして複数の Transient receptor potential (TRP) が発現，機能している。我々はこれまで, 侵害受容性 TRP チャネルが種々の刺激性化学物

質による疼痛発現に関与していることを明らかにしている。そこで本研究では，外用抗真菌薬による有害作用に侵害受容性 TRP チャネルが関与しているか否かについて，遺伝子発現細胞と単離した知覚神経細胞を用いて検討した。

外用抗真菌薬のうちイミダゾール系として isoconazole，econazole，miconazole，clotrimazole，ketoconazole，チオカルバメート系として liranaftate，アリルアミン系として terbinafine，モルホリン系として amorolfine，ベンジルアミン系として butenafine を用いた。TRP チャネル活性の指標として，fura-2 レシオイメージング法を用いて細胞内 Ca^{2+} を測定した。

マウス TRPA1 遺伝子発現細胞において，用いた全ての薬物は細胞内 Ca^{2+} を増加させ，この反応は TRPA1 阻害薬により消失または減弱した。多くの薬物は高濃度の適用により非特異的な細胞内 Ca^{2+} 増加反応を引き起こしたが，clotrimazole，ketoconazole 及び liranaftate による反応は TRPA1 特異的であった。次に，マウス TRPV1 遺伝子発現細胞に対する作用を調べたところ，clotrimazole 及び ketoconazole は細胞内 Ca^{2+} を増加させ，この反応は TRPV1 阻害薬により消失または減弱した。

マウス知覚神経細胞において，liranaftate 及び clotrimazole は細胞内 Ca^{2+} 増加反応を引き起こし，前者は TRPA１阻害薬及び TRPA1 遺伝子欠損マウスにおいて減弱した。一方，後者は TRPV1 阻害薬及び TRPV1 遺伝子欠損マウスにおいて減弱し，残存した反応は TRPA1 阻害薬によりほとんど消失した。

以上の成績から，本研究で用いた外用抗真菌薬による疼痛などの有害作用発現には TRPA1 や TRPV1 チャネルに対する活性が関与している可能性が示された。それ故，これら抗真菌薬を用いた治療では，TRPA1 や TRPV1 阻害薬の併用により，有害作用の軽減が期待される。

19. 褐色脂肪組織に発現する機械刺激感受性チャネル Piezo1 のエネルギー代謝への関与

内田邦敏（静岡県立大学 食品栄養科学部 環境生命科学科）
富永真琴（生理学研究所／生命創成探究センター）

機械刺激感受性イオンチャネルは感覚神経や膀胱，血管内皮，筋肉などに発現し，触感覚，膀胱伸展などを受容することが知られている。一方で機械刺激感受性イオンチャネルは脂肪組織にも発現が認められるものの，その生理的役割には不明な点も多い。本研究の目的は，脂肪組織に発現する機械刺激感受性イオンチャネル Piezo1 のエネルギー代謝調節への関与を明らかにすることである。

Piezo1 は未分化の褐色脂肪細胞に強く発現しており，成熟した細胞では低下していることを見出していたが，詳細な解析により，Piezo1 遺伝子発現は分化初期に上昇したのち低下していくことを見出した。その発現調節機構を明らかにするために，褐色脂肪細胞の分化を誘導する薬物に着目して検討した結果，Piezo1 遺伝子発現はシクロオキシゲナーゼ阻害剤によって上昇し，ホスホジエステラーゼ阻害剤によって低下した。また，インスリン処置によっても上昇傾向がみられた。分化した培養褐色脂肪細胞においてはアドレナリンβ受容体作動薬を処置すると Piezo1 遺伝子発現が低下することからβ受容体の細胞内情報伝達経路を介して Piezo1 発現は抑制されることが示唆された。一方で寒冷曝露したマウスの褐色脂肪組織においては Piezo1 遺伝子発現並びにタンパク質発現は上昇していた。個体レベルではアドレナリン受容体以外の経路を介した発現調節機構の存在が示唆される。

Piezo1 の生理的役割を明らかにするため，褐色脂肪組織特異的 Piezo1 欠損マウス（Piezo1-cKO マウス）を作出し，解析を行なっている。Piezo1-cKO マウスの体重，摂餌量，飲水量は対照マウスと比較して大きな違いはみられなかった。Piezo1-cKO マウスの褐色脂肪組織に異常が観察され，特に褐色脂肪組織中の脂肪滴が大きくなっていたり白色脂肪細胞の浸潤が観察された。今後，Piezo1-cKO マウスのさらなる解析を進めることで，生理的役割を明らかにしていく予定である。

20. 嗅覚刺激による脳-末梢臓器間ネットワークの機能形態解析

塩田清二（湘南医療大学 薬学部）
平林敬浩，柴藤淳子（湘南医療大学 臨床医学研究所）
竹ノ谷文子（星薬科大学 薬学部）
平子哲史（人間総合科学大学 人間科学部）
箕越靖彦（生理学研究所 生殖･内分泌系発達機構研究部門）

精油の芳香成分は鎮静作用や抗ストレス作用など多くの薬理的作用を持つことが報告され, その効果は「メディカルアロマセラピー」として臨床現場で活用されつつある。近年では, 精油の芳香成分を摂食調節に応用する試みも行われており, ラベンダー精油やジンジャー精油の芳香成分は摂食促進作用, グレープフルーツ精油の芳香成分は摂食抑制作用を有することが報告されている。 以前，我々はラットを対象として精油による嗅覚刺激に対する視床下部摂食ニューロンの機能形態学的解析を行い, ジンジャー精油による嗅覚刺激は外側視床下部（Lateral hypothalamus, LH）に存在する Melanin-concentrating hormone (MCH) ニューロンを活性化し，摂食を促進する可能性を示した。しかし, 精油の芳香成分による摂食調節機構についての詳細は不明であり, 特に肥満マウスを対象とした研究はほとんど行われていない。そこで本研究では，肥満モデルマウスにおける精油の芳香成分の摂食調節機構を明らかにするために, 摂食行動及び脳内の摂食関連ニューロンの組織学的解析を行った。

通常食マウスと高脂肪食誘発肥満モデル（DIO）マウスに対し，ラベンダー精油（LO 群），または精製水（対照群）を 1 日 30 分間の暴露を 7 日間行い，摂食量を測定した。また，7 日間の暴露後，ニューロン活動の指標となる c-Fos の発現を視床下部で免疫組織化学的に観察した。

通常食マウスの摂食量は LO 群では対照群と比較して有意差は無いものの増加する傾向が認められた。また，LO 群では弓状核における Pro-opiomelanocortin (POMC) ニューロンの c-Fos 発現が増加していた。また DIO マウスでは対照群と比較して LO 群で有意に摂食量が増加し，弓状核における POMC ニューロン，および LH における Orexin A ニューロンで c-Fos 発現が増加する傾向が認められた。以上の結果からラベンダー精油の芳香成分による摂食促進作用には POMC ニューロンが関与し, DIO マウスではさらに Orexin A ニューロンも関与する可能性が示唆された。今後，様々な条件下での精油芳香による摂食機構の詳細な解析を行う予定である。

21. GLP-1 の＜求心性迷走神経→視床下部→遠心性交感神経＞軸を介した代謝調節機構の解明

岩﨑有作（京都府立大学大学院 生命環境科学研究科）
近藤邦生，中島健一朗，箕越靖彦（自然科学研究機構 生理学研究所）

食後に分泌される腸ホルモン glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は，生体内で不安定なホルモンである故，その生理機能や役割については不明な点が多かった。我々は，ゼロカロリーの希少糖アルロースが腸 GLP-1 を強く分泌誘導させる因子であることを発見し，アルロースによる腸 GLP-1 分泌促進が満腹感を誘導し，糖代謝を向上させ，そして，体熱産生を誘導することを見出した。そして，これら腸 GLP-1 が誘導する複数の生理機能には，求心性迷走神経から中枢神経への神経情報入力が必須であることを見出してきた。本研究では，GLP-1 の＜求心性迷走神経→視床下部→遠心性交感神経＞軸を介した代謝調節機構の解明を長期的な研究テーマとし, 今年度は腸 GLP-1 分泌促進によって活性化する視床下部 X 神経と Y 神経の活動を，ファイバーフォトメトリー法にて記録することを実施した。

アルロースの単回胃内投与は, 投与後 1〜2 時間をピークに血中 GLP-1 濃度が上昇する。一方，視床下部 X 神経

および Y 神経は共に，アルロース投与後約 10 分をピークに細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し，この活性化は投与後 2 時間まで継続した。アルロースによる X 神経及び Y 神経の活性化は，GLP-1 受容体阻害剤を腹腔内投与することで大幅に減弱した。従って，アルロースは，腸 GLP-1 と GLP-1 受容体発現求心性迷走神経を介して，視床下部 X 神経及び Y 神経を活性化していることが示唆された。しかし，その活性化のスピードは血中濃度の変化と異なり，視床下部神経は速やかに活性化していたため，求心性迷走神経が腸局所の GLP-1 を速やかに受容することで，視床下部 X 及び Y 神経に刺激が速やかに伝達されたと示唆された。このことは，必ずしも迷走神経活性化因子が血中で有意に増加しなくとも，求心性迷走神経→脳軸が活性化していることを示唆している。

22. 環器疾患モデルを利用した心循環頑健性における超硫黄の役割解明および新規治療・診断技術創出への応用に関する研究

西山和宏（大阪公立大学大学院 獣医学研究科）

［目的］

硫黄代謝物の定性・定量技術の発展により，反応性に富む直鎖状に連結した硫黄原子（超硫黄分子）が生体内に豊富に存在し，生体機能に必須であることが明らかになった。しかしなら，超硫黄分子の心臓における役割については不明な部分が多い。そこで，本研究では，心臓における超硫黄分子の動態および役割を心不全モデルを用いて明らかにする。

［方法］

C57BL/6J マウス（9-12 週齢，オス）を用いて，麻酔下にて，左前下行枝冠動脈の結紮を行い，心筋梗塞を誘発した。心筋梗塞処置後は経時的にエコーを用いて心機能評価を行なった。心筋梗塞処置後 5 週間後に，安楽死後，マウスから心臓を取り出し，SSip1 を用いた超硫黄イジージング，SF7 を用いた硫化水素イメージング，および組織学的評価を実施した。加えて，抗酸化物質である echinochrome A (Ech-A) を持続腹腔内投与（2.0 mg/kg/日）し，同様の処置を行った後，SSip1 を用いた超硫黄イジージング，SF7 を用いた硫化水素イメージング, および組織学的評価を実施した。

［結果］

心筋梗塞処置後 1 週間後から心機能の低下が認められた。

Ech-A の投与は心筋梗塞後の左心室収縮機能不全と構造リモデリングを抑制した。 蛍光イメージングにより，心筋梗塞後に細胞内超硫黄レベルが低下する一方で，硫化水素レベルが増加することが明らかとなった。加えて，Ech-A の投与によって，心筋梗塞後の超硫黄レベルの低下と硫化水素レベルの増加が抑制された。

［結論］

心筋梗塞時においては，超硫黄分子が，硫化水素へと代謝されることが明らかになった。加えて，Ech-A は，超硫黄分子の消費を防ぐことによって，心筋梗塞後の慢性心不全を改善する可能性が示された。今後は，超硫黄分子の産生および代謝酵素（CARS2 や SQOR）の遺伝子改変マウスについて評価を行うことで，心臓における超硫黄の役割を明らかにしたい。

23. 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

齊藤奈英，福田七穂，小田佳奈子，阿部　学，﨑村建司，笹岡俊邦（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）

私達は，ドーパミン D1 受容体（D1R）発現を可逆的に制御する D1R ノックダウン（D1RcKD）マウスを解析し，D1R 欠損状態で運動量減少と大脳基底核出力部で「興奮–抑制–興奮」の 3 相性神経活動の「抑制」の消失を発見した。D1R シグナルは直接路の情報伝達と運動発現に必須であり，運動制御の「ダイナミック活動説」を支持す

ることを報告した（Chiken *et al*. 2015）。また，D1R シグナルが忌避学習に重要であると報告した（Saito *et al*. 2020, 2022）。これまでにドーパミン D2 受容体（D2R）を介するシグナルの機能解析のため，D1RcKD マウスと同様に D2RcKD マウスを作製した。試行錯誤の後に完成した。しかし，本系統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。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。

D2RcKD マウスにドキシサイクリン（Dox）を投与し，線条体の D2R 発現をウエスタンブロット，及び抗 D2R 抗体による免疫染色で解析し，Dox 投与後に D2R 発現が欠失することを確認した。また，ホームケージ内の運動量を 24 時間連続で観察したところ，Dox 投与後に運動量が低下し，Dox 投与中止後に運動量回復を示すことが，複数個体で再現性が確認され（図参照），本マウス系統で D2R 発現の可逆的制御ができたと考えられる。現在，大脳基底核における神経活動の解析を進めている。D1RcKD マウスと同様，D2RcKD マウスを解析し，D2R シグナルの運動制御の役割を明らかにする。さらに，D2RcKD マウスを用いて，報酬学習・忌避学習における D2R シグナルの役割を明らかにする。

研究発表

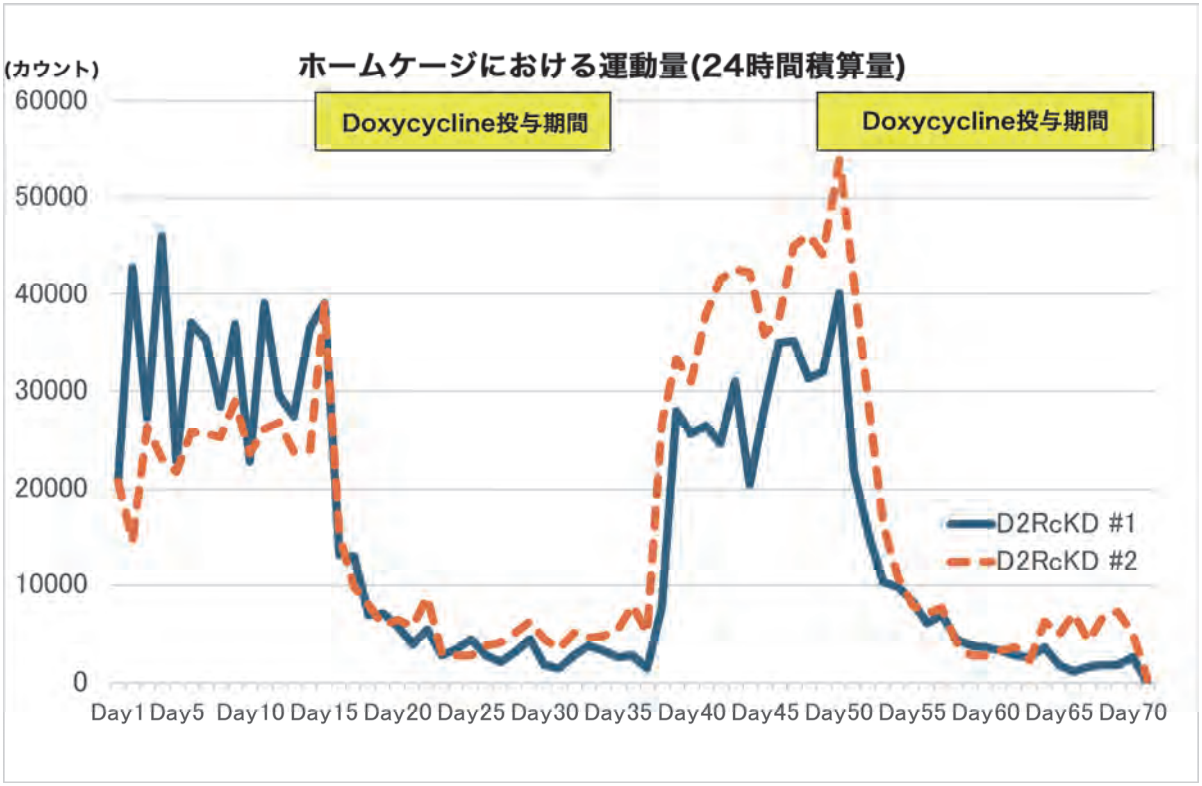
1．論文発表

①Suzuki Y, *et al*. Quantitative analysis of NMDA receptor subunits proteins in mouse brain. ***Neurochem Int***. 2023 May; 165: 105517.

②Jia W, *et al*. Amelioration of Nicotine-Induced Conditioned Place Preference Behaviors in Mice by an FABP3 Inhibitor. ***Int J Mol Sci.*** 2023; 24(7):6644.

2．学会発表

なし



24. 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

竹林浩秀，吉岡　望，Tran Minh Dang（新潟大学）
黒瀬雅之（岩手医科大学），佐野裕美（藤田医科大学）
知見聡美，南部　篤，山肩葉子（生理学研究所）

本研究提案は，不随意運動などの神経症状を示す複数の遺伝子改変マウスについて，神経症状の原因となる脳領域や細胞種について，遺伝子改変マウス作製，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，末梢神経系にてジストニン（*Dst*）の変異を導入した *Dst* 遺伝子トラップマウス，さらに，末梢神経系にてジストニンの発現を回復した *Dst* 遺伝子レスキューマウスを用いて，主動筋と拮抗筋の筋電図解析を行った。また，これらマウスについて，ホフマン反射の解析を行った。これらの解析から，*Dst* 遺伝子変異によって起こる dystonia musculorum マウスの運動異常は，末梢神経系異常の寄与が大きいことが示唆された。

続いて，ホスホイノシタイド代謝酵素（inositol polyphosphate-4-phosphatase type IA）をコードする *Inpp4a* の変異マウス（N 末欠損型と C 末欠損型の２系統）を用いて，それらの神経症状出現の違い，特に小脳における神経変性の有無を生み出すメカニズムについて解析を行った。さらに，大脳皮質，大脳基底核，または，小脳における *Inpp4a* コンディショナルノックアウト（cKO）マウスを，それぞれの脳領域特異的な Cre マウスと掛け合わせることにより作製し，それらの運動異常を観察した。今後，それぞれの脳領域の運動神経症状への貢献度を詳細に解析するための準備が整ったと考えている。

25. 新規アルツハイマー病モデルマウス表現型の網羅的解析

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，山肩葉子，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（Aβ）に注目し，Aβ の毒性発現に重要であるターン構造の探索と毒性 Aβ 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 Aβ 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）山肩研究員と共同で，新規 AD モデルマウスの表現型の網羅的に行動学的解析を行ってきた。その結果，新規 AD モデルマウスではロータロッド試験，Y 字型迷路試験，新奇物体認識試験において，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となった。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。本共同研究では，新規 AD モデルマウスのシナプス可塑的変化を神経生理学的に解析することを目的に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）知見助教と共同で進めてきた。その結果海馬スライス標本からの電気生理学的解析により新規 AD モデルマウスでは健常マウスにくらべ LTP が有意に低下していることが明らかとなった。また，免疫組織学的解析からグリア細胞の過剰な増加なども確認できシナプス可塑的変化が起こっていることを見出した。今後はより詳細なシナプスレベルでの解析や in vivo での神経生理学的解析を進めていく予定である。

26. 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

一瀬　宏（東京工業大学・生命理工学院）
知見聡美（生理学研究所）

パーキンソン病は，黒質線条体系ドーパミンニューロンの変性により発症する神経変性疾患である。ドーパミンニューロンを変性させることにより動物モデルが作成されてきた。6-ヒドロキシドーパミンや MPTP で作製されたマウスモデルでは，黒質線条体系ドーパミンニューロンの変性は観察されて運動緩慢は再現されるが，振戦の表現型は齧歯類では観察されない。しかし，テトラヒドロビオプテリン（BH4）を生合成するセピアプテリン還元酵素（SPR）の KO マウスでは，成獣になってから振戦様の震えが観察される。BH4 は，ドーパミンやノルアドレナリンの生合成酵素であるチロシン水酸化酵素や，セロトニン合成を司るトリプトファン水酸化酵素の反応にも必須な補酵素であるため, *Spr*-KO マウスではドーパミンだけでなくノルアドレナリンやセロトニンも脳内で野生型の 10%以下に減少している。

我々は振戦の発症機序を探るため, *Spr*-KO マウス大脳基底核での情報処理の変化を MPTP マウスモデルと比較するため，淡蒼球内節および外節のニューロンの自発発火と，大脳皮質運動野を電気刺激した時の活動を記録し解析した。さらに，L-DOPA の投与により *Spr*-KO マウスの振戦様震えが減弱するかについて解析した。

その結果，淡蒼球のニューロンで α 帯域の自発発火の増加傾向が認められた。また，運動野を刺激した時のこれらのニューロンの応答は MPTP マウスモデルなどと同様の傾向を示した。一方，*Spr*-KO マウス前肢の震えは，ドーパミンの前駆体である L-DOPA の投与により減弱・消失した。

また，BH4 の再還元を行うキノノイドジヒドロプテリジン還元酵素(Qdpr)はオリゴデンドロサイトにおいて強く発現しており，*Qdpr*-KO マウスではオリゴデンドロサイトの機能異常が起きていることが想定されたため神経伝導速度の測定を行った。その結果，*Qdpr*-KO マウスでは野生型マウスと比較して神経伝導速度が遅くなっていることが判明した。

以上の結果は，BH4 の代謝変化がパーキンソン病における振戦などの症状の発現に深く関与していること，また，オリゴデンドロサイトの機能にも影響することを示唆した。

27. 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

籾山俊彦，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）

線条体の 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 3 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。一方，非移植マウスでは術後 20 週後でも異常回転数の改善は見られなかった。今後，移植マウス内における mCherry 陽性細胞の形態を観察し，また電気生理学的手法を用いて線条体内における機能を検討する。

28. 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

島津秀紀（武庫川女子大学 薬学部）
後藤　惠（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共同研究者らによる先行研究から白血病の分子標的治療薬イマチニブをパーキンソン病モデルマウスの脳実質内（線条体内）に注入する方法で，症状の改善およびドーパミン神経細胞の変性・脱落を予防できる可能性があることが分かってきた。本研究では同薬を疾患モデルマウスの脳室内（髄液腔）に注入することにより，脳実質内注入による先行研究との比較検討を行い，より安全で有効な治療法の確立と将来のヒトへの臨床応用を目ざしている。方法：吸入麻酔下で定位脳手術を行い無痛的に注入用カニュレを側脳室内に留置し，微量注入ポンプを肩甲部皮下に埋め込む。イマチニブメシル酸塩水溶液をポンプを用いて片側の側脳室に持続注入するとともに，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。引き続きドーパミン神経毒である MPTP を２～３日おきに全身投与（筋注・皮下注）し，被験個体に緩徐にパーキンソン病症状を発現させる。その後，自発活動のビデオモニタリングや運動機能評価（AIT test, Hind-limb stepping など）を用いてパーキンソン病症状を評価し，実験群と対照群を比較検討する。最終的には灌流して線条体・中脳黒質の脳切片を作製，免疫組織学的手法で染色を行い，イマチニブ注入群でドーパミン神経終末やドーパミン神経細胞が保護されているのかを検索する。進捗状況：並行して行っている霊長類の脳実質（線条体）への薬剤注入実験のデータ解析結果を反映させつつ，共同研究施設間での定期的なミーティングを継続している。両側パーキンソン病マウス（＋健常コントロール），片側パーキンソン病マウスをそれぞれ作成し，自発活動のビデオモニタリングシステムと解析方法，脳室注入用カニュラの正確な留置と確実な脳室内注入の妥当性について，プレ実験を行いながら検討を進めている。

29. 神経麻痺性角膜症に対する TRPA1 を標的とした解析

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癒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作成した。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。

１ヶ月後に直径 2 mm の角膜上皮欠損を作成し，12 時間後，24 時間後の角膜で BrdU 染色を行い，陽性細胞をカウントした。TRPA1 AAV を注入した群では，角膜上皮の BrdU 陽性細胞が特に角膜周辺部で増加していた。幹細胞マーカーである ABCG2 は神経麻痺眼では免疫染色性が低下するが，TRPA1 AAV を注入した群では発現が回復していた。

30. 光・化学遺伝学を用いたチック症の病態解明

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（生理学研究所 研究推進センター），知見聡美（生理学研究所 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，梨状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。本年度は，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。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。

31. 神経分泌リガンド LGI ファミリー遺伝子改変マウスの行動学的表現型解析

宮﨑裕理（名古屋大学大学院 医学系研究科 神経情報薬理学講座）
知見聡美，山肩葉子，西島和俊

LGI ファミリー遺伝子（LGI1〜LGI4）は中枢及び末梢神経系に発現する分泌タンパク質をコードする。LGI ファミリー遺伝子の変異は種々の脳神経疾患の発症と関連することが報告されている。LGI3 遺伝子は，近年 Intellectual disability の原因遺伝子の一つであることがヒト遺伝学的な研究から明らかとなっていたが，その病態形成の分子基盤については十分に明らかになっていない。そこで我々は LGI3 ノックアウト（KO）マウスを作製し，表現型解析を行うことで分子から個体レベルで LGI3 の機能を明らかにすることを目指している。本共同研究では，LGI3KO マウスの行動学的な表現型を明らかにすることを目的とした。

はじめに，ロータロッド試験を行ったところ，LGI3KO マウスは運動能力・学習について野生型マウスと同等であることがわかった。次に空間認識・学習能力の評価として，モリス水迷路試験を実施した。マウスの学習曲線，またプローブテストの成績について野生型・LGI3KO マウス間において成績に有意な差はなく，LGI3 の欠損による空間認識記憶学習への影響は軽微あるいはほとんどないことがわかった。また，本試験においてもマウスの水迷路内での移動速度についてマウスの遺伝子型間で差がないことから，運動能力が同等であることが確かめられた。

また，実験者による行動学的評価への干渉がより少ない実験系として，動物資源共同利用研究センターに最近導入されたインテリケージ（集団型全自動行動・記憶学習測定システム）を用い，野生型及び LGI3KO マウスを同時に集団飼育した環境下で行動解析を行った。はじめにマウスの基礎活動量及びその日内変動パターンを評価したところ，これらはマウス遺伝子型間で明らかな差はなかった。次に，マウスの飲水を報酬とした課題を設計し，行動柔軟性の評価を行った。その結果，行動柔軟性課題では LGI3KO マウスが野生型マウスと比較して低い成績を示す傾向が観察された。これらの結果を含む LGI3 の分子機能解析結果について Cell Rep 誌に報告した [Miyazaki et al. Cell Reports (2024)]。

32. 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

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）

パーキンソン病は大脳基底核の黒質緻密部のドパミンニューロンの変性・脱落に起因する神経変性疾患で，無動・寡動，筋強剛，姿勢反射障害，安静時振戦などの重度な運動障害やうつ，睡眠障害などの非運動を示す。神経毒でパーキンソン病モデル動物の作製が可能であり，これまでに，セリンスレオニンキナーゼ Akt の活性化が神経毒によるドパミンニューロンの細胞死を抑制することが報告されている。しかし，大脳基底核が制御する随意運動における Akt の役割は解明されていない。そこで，大脳基底核の入力核の一つである線条体において, human Akt1 (hAkt1) の野生型, 活性化型を発現させ，その作用を解析した。

アデノ随伴ウイルス（adeno-associated virus: AAV）ベクターを（AAV DJ-CAG-hAKT1 野生型，AAVDJ-CAG-hAkt1 活性型）野生型マウスの片側の線条体に注入し，自発運動を観察した。その結果，hAKT1 野生型を発現させたマウスでは，片側パーキンソン病モデルマウスと同様の同側への旋回運動が認められた。組織学的解析により線条体のニューロンを観察したが，神経変性は認められなかった。一方, コントロールとして海馬にも AAV ベクターを注入したが，hAkt1 活性型を発現させたマウスでは海馬で細胞死が認められ，さらに，てんかん発作のような行動が認められた。

【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. マカクザルの脳構造撮影……219
2. 遠隔診療における効果的な情報伝達のための神経基盤の解明……219
3. 自己運動関連脳領域の応答特性に関する研究……220
4. 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……221
5. DREADD-fMRI によるマカクサル神経ネットワークの可視化……221
6. 骨格筋代謝物質における 7T MRS/CSI の最適化と計測法の確立 ……222
7. 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 ……223
8. 情動的影響の計量経済学的構造モデル推定……223
9. 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……224
10. MRI のデジタルツインシステムの構築 ……224
11. 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 ……225
12. 英語冠詞習得からみる第二言語習得のメカニズム……225
13. 意欲と運動を繋ぐ神経機構の解明……226
14. 呼吸活動が及ぼす記憶符号化関連の脳活動の解明……226
15. 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……227
16. 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……227
17. 大脳言語野皮質の層特異的活動の計測……228
18. 運動イメージ能力を規定する神経メカニズムの解明……228
19. 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 ……229
20. Development of 8-channel parallel transmission technology in 7 Tesla MRI system and its application to research of functional architectures in human association cortices ……229
21. 相互模倣による行為・意図の共有に関与する神経基盤の解明……230
22. 意味の創発に関わる内的表象形成メカニズムの解明……230
23. 直接消費可能な報酬の価値表象の動的特徴……231
24. 美学的体験や創造的体験とその心理的効果に関する認知神経科学的研究……231
25. 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……232
26. Realizing Human Brain Stimulation of Deep Regions Based on Novel Personalized Electrical Computational Modelling ……233
27. 7T-MRI 対応 non-pTx 頭部 RF コイルシステムの開発 ……234
28. 機能的 MRI による両価的価値情報の統合処理過程の解明……234
29. 脳機能画像法を用いたヒト味覚野神経基盤の解明……235
30. Study on a 4-channel microstrip RF coil integrated PET insert with a 7T clinical MRI system ……235
31. 運動記憶形成における社会的促進の神経基盤……237
32. 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……237
33. 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……238
34. 超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト脳活動の高分解能計測および解析法の研究……238
35. 言語芸術と言語処理の脳科学……239

36. 認知的負荷の時間割引の行動・神経機構の解明および先延ばし・アパシーの横断的説明……239
37. 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……240
38. MRI を用いた金銭的強化学習の神経基盤の解明 ……240
39. 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……241
40. 大規模計算による個々人の脳最適刺激モデルの開発……241

1. マカクザルの脳構造撮影

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（生理学研究所 認知行動発達機構研究部門）
郷田直一（生理学研究所 心理生理学研究部門）

マカクザルの脳から単一神経細胞の活動を記録する際には微小電極を目的の脳部位に正確に導くことが重要である。そのためには目的の部位の正確な脳構造を知る必要がある。特にサルの脳に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が，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利用することとした。

MRI 撮影により記録目的の神経核である外側膝状体の部位を同定する。設置済みの記録用チェンバーとの位置関係を正確に同定するためには，T1，T2，T2* 強調画像を撮影し組み合わせて評価する必要がある。本年度は記録用チェンバーの取り付け手術を行った後に MRI 撮影の計画を立てた。しかし，MRI 撮影の日程調整が難航したため，あらためて撮影計画について協議し，撮影を行わないこととした。理由として当該サルは記録用チェンバーを取り付ける前に MRI 撮影を行っており，このデータを再解析することで記録用チェンバーとの対応付けが可能であるためである。郷田助教の指導のもと MRI データとチェンバーのレントゲン画像の再解析を行い対応付けを行うことができ，記録部位の推定が可能となった。求まった推定座標に基づき，脳に電極を刺入しユニット記録実験を開始したところ，果たして該当座標にて明瞭な視覚応答特性が得られ，外側膝状体の位置特定ができた。MRI データの再解析に基づいて記録部位のマッピングを行う事で，予定していたよりも速やかに部位特定が完了した。これは実験の効率化のみならず，頭蓋の開口面積を減らし，電極の刺入回数も少なく済むなど侵襲性が低く，実験動物への倫理的配慮としても意義がある。

2. 遠隔診療における効果的な情報伝達のための神経基盤の解明

上田彩子（学校法人 日本女子大学）
下田真吾（国立研究開発法人 理化学研究所）
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）

遠隔診療において伝達すべき情報はどのようなものなのか。COVID-19 のパンデミック以降，Zoom 等の On-line システムを利用し，遠隔でコミュニケーションをとることは我々の日常生活の一部となっている。その際，主に画像と音声を利用してコミュニケーションを図るが，必要な情報を伝達するには十分なモダリティを活性化できているにもかかわらず，多くの人が対面でのコミュニケーションに比べ，現状の On-line システムに不満が残ると感じているのではないであろうか。そして，その不満は，環境共有値などと呼ばれる無意識のうちに共有されるものの少なさに起因するとも言われる。

しかし我々は COVID-19 以前であっても，対面でのコミュニケーションだけを利用してきたわけではなく，電話で連絡を取るなどは，日常茶飯事であった。そのうえ，「電話であれば長く話せる。」「手紙であれば，直接は言えないことも，伝えることができる。」など，共有するモダリティや時間応答の違いゆえに，それぞれに適したコミュニケーションを実現してきたことは事実である。

そのコミュニケーションが病気の診察となった場合，どのような情報交換が優れているか。さらにはそれを遠隔で実現する際，対面よりも優れたコミュニケーションへ発展させることは可能なのであろうか。人が生得的に持つ感覚は，五感に代表されるような限られた情報しか

取得できない。CT や MRI などの近年の医療デバイスの進歩は，そのような生得的な感覚器では見ることのできない生体情報を可視化することができるが，本来見えないものが見えるようになることで，診察におけるコミュニケーションは変化するのか。

本研究では初めに，医師が普段の診察で行う触診と対象として，触診が診察に果たす役割を脳神経系内の経路として解明するとともに，人間の五感では直接感じることのできない情報を付加することで，対面と同等以上の診察効果を目指している。2022 年度は図 1 に示すような触診のための神経経路を明らかにし，健常者実験を通じてその有効性の検証を始めた。

2023 年度は fMRI 実験を進めることをで，触診コミュニケーションにおける脳内処理基盤を検証する。健常者を対象として，視覚拡張表現手法の有無で観察者の主観的評価の変化とその際の脳活動を特定し，コミュニケーションに重要な役割を果たす脳内メカニズムの基盤を検証する。

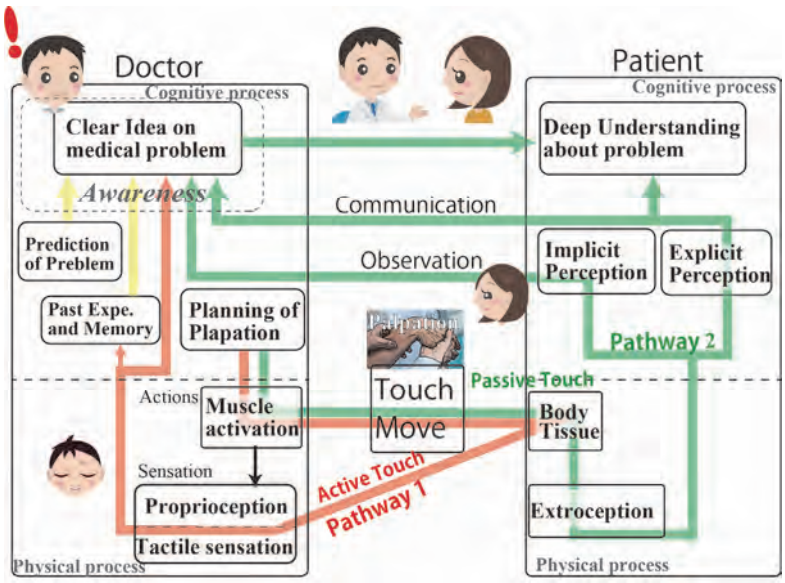


図 1. 触診を行うための脳神経系の信号の流れ

3.　自己運動関連脳領域の応答特性に関する研究

蘆田　宏（京都大学大学院 文学研究科）
竹村浩昌，羅　俊翔（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。2022 年度後半からの準備に基づき，本年度は心理物理学実験をおよび MRI 実験研究を進めた。

視覚による運動情報処理，すなわち運動視には，環境中を移動する際の身体運動の把握と，外部の物体等の動きの把握という二つの異なる側面がある。前者について，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視覚の影響が大きく，身体運動を模した視覚運動刺激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）。過去の研究から後頭から頭頂，側頭に拡がる視角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，特に自己運動に関する各部位の働きについては不明な点が多い。本研究は，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により，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ている。

まず，fMRI 実験に使用する視覚刺激生成のため，速度弁別の心理物理学的実験を行った。その結果，きわめて高速な運動に対する速度弁別感度が予想外に高いことが示された。刺激提示モニタの動特性など考え得るアーチファ

クトの影響を排除するため, より高速なモニタを導入して実験を継続しながら，理論的な考察も進めている。近く，心理物理実験単独での成果発表をめざしている。

fMRI 実験では 7T スキャナ特有の視野の狭さが問題となってきた。本年度に竹村教授のもとで製作された広視野提示用の拡大レンズが使えるようになり，頭頂葉の主な関心領野の一つである CSv の 7T スキャナによる特定に成功したものの，使用上の問題点も明らかになった。今後は新しい 3T スキャナの併用も含めて，改善が必要となる。

なお，本課題は 2024 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。

4. 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

梅田雅宏（明治国際医療大学），福永雅喜（生理学研究所）
河合裕子，村瀬智一（明治国際医療大学）

【目的】

現代社会においては，情報が過剰にあるために我々に過度のストレスを与えている。そのため，内側前頭前野がストレスの処理に関連していることが注目され，その領域における GABA やグルタミン酸レベルの検討が報告されている。また，計算作業によって唾液アミラーゼや心拍周波数に変動が生じることが報告されている。そこで，これらの変動と，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及び安静時 fMRI による DMN との関連性を明らかにすることを目的としている。

【計画】

生理学研究所に設置されている 7T-MRI 装置を使用して，脳の 3D-MRI データを取得し，内側前頭前野を中心に関心領域を設定して 1H-MRS を CSI 法で計測して神経代謝物質マップを作成し，併せて安静時 fMRI 計測を行い，脳内ネットワーク結合を抽出する。MRI および MRS の計測後に, 計算課題によるストレス負荷による影響を評価する。昨年度行ったストレス課題では計算に対する処理能力が高い人がいた。他の論文を参考にして，計算課題と図形回転絵合わせ課題を交互に 10 分行うこととし，コンピュータ音声にて終了 5 分前および 2 分前に回答を急ぐように指示するとともに正確に回答するように促すようにした。

【結果】

計算と図形回転絵合わせを行ったが，時間内の問題回答数が少なく，唾液アミラーゼの値も著しい変化が認められなかった。3 例行い，内 1 例で研究協力者の心理的な問題で MRI 検査が完了しなかった。

【課題】

ストレス課題の回答率を上げるためにもう少し丁寧な説明が必要であると考える。コンピュータ音声では強制力がないのかもしれないが, 課題終了後の唾液アミラーゼの上昇があまり認められていない。ストレスを受けない被験者だった可能性もあり，次年度は例数を増やして評価し，脳機能と MRS との関連を明らかにする予定である。

5. DREADD-fMRI によるマカクサル神経ネットワークの可視化

西村幸男，鈴木迪諒，菅原　翔，臼田　升（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）を下位頚髄（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。DREADD のアゴニストである DCZ（デスクロロクロザピン）5 μg/kg を静脈注入する前後で，脳活動の変化を検証した。 Task fMRI では, 安静時と他動運動時の比較では明確な感覚入力に関連した活動上昇が体性感覚皮質において認められた。しかしながら，体性感覚皮質の他動運動関連の脳活動の程度において，DCZ 投与前後での差異および vehicle 投与時との差異が認められなかった。すなわち，興奮性 DREADD による神経活動賦活の効果というものが見出せなかった。また，resting-state fMRI では自発活動の強さを検討したが，脊髄へ最も投射の多い一次運動野においても DCZ vs Vehicle 投与での有意な差異を見出すことはできなかった。その原因を探るため，現在は実験に使用した個体の組織学的実験を行っている。今後は組織学的検証に加え，上記内容の論文化へ向けた詳細な解析と執筆を進める。

本年度は加えて，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。

6. 骨格筋代謝物質における 7T MRS/CSI の最適化と計測法の確立

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】

骨格筋代謝物質は，重要なエネルギー源として日常生活の身体活動や運動時に利用される。我々は，これまで筋細胞内脂質を含めた様々な骨格筋代謝物質を同定し定量化を試みてきた。しかし, 従来の 3T 装置による MRS では，同定が困難な骨格筋代謝物質がある。本研究は，7T MRS を用いて，骨格筋代謝物質 (筋細胞内・外脂質，タウリン，トリメチルアンモニウム，アセチルカルニチン，カルニチン，総クレアチン，カルノシン) の計測法を確立することを目的に実験を行った。

【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), コイルの種類・位置，測定のタイミング等を検討した。本年度は，健常な男性・女性 (8 名) を対象に，ヒト骨格筋・下腿部筋群 (前脛骨筋) の ^{1}H-MRS を実行した。2) ヒト骨格筋と同等の脂肪酸試薬を 600 MHz NMR スペクトルから収集し，リファレンスを作成した。このリファレンスを基準スペクトルとし，1)で検出した筋細胞内・外脂質から脂肪酸（Oleic acid, Palmitic acid, Linoleic acid）に加え，新たに α リノレン酸，γ リノレン酸，タウリンの同定を試みた。

【結果】

1) 前脛骨筋の代謝物質（筋細胞内･外脂質, タウリン，トリメチルアンモニウム，総クレアチン）のスペクトルピーク分裂が正確に得られた。しかし，シム調整，磁場均一度の評価にかかる時間は被験者間で異なっていた。静磁場方向と筋線維走行が平行な前脛骨筋が最も正確にケミカルシフトを得られるため，本年度，被験筋は前脛骨筋にターゲットを絞り実験を行った。2) 600 MHz NMR により，リファレンス（基準スペクトル）として 3 種脂肪酸スペクトル，さらに α, γ リノレン酸，タウリンスペクトルを得た。NMR の結果から，ヒト骨格筋の 3 種脂肪酸スペクトル，α, γ リノレン酸，タウリンスペクトルの同定，定量化のためには，ブロード信号を考慮したフィッテングが必要であることがわかった。

【今後の方向性】

前脛骨筋の代謝物質スペクトルでは，正確なケミカルシフトと分裂を得ることができた。引き続き，さらなる精度上昇と安定した計測時間を目指す。また，今後もデータ解析と論文執筆は継続する。さらに，Basis set（フィッテイングプログラム）作成，2 次元 CSI 法の確立へ進める。次の展開として，運動による骨格筋代謝物質の動態を調べる予定である。

7. 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

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の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 cm^3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。

2023 年度は，イメージング共同利用実験の業務が脳機能計測･支援センター 生体機能情報解析室に引き継がれることになり，それに伴い新規の倫理申請に時間を要した。現在は，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。理化学研究所では，今年度から 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。昨年度までの生理学研究所での実験結果をもとにシーケンスやパラメータを調整した。シーケンスには STEAM を使用し，FSLMRS を用いて Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) および Glutamate の濃度，それらの Cramér -Rao lower bounds (%SD) を求めた。その結果，補足運動や海馬領域からの高い精度でヒト睡眠中の MRS 計測が可能となった。MRS の時間分解能は秒単位に改善され，これは昨年度の NIPS での予備実験結果をリプリケートしている。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。

8. 情動的影響の計量経済学的構造モデル推定

渡辺安虎（東京大学大学院 経済学研究科）
近添淳一（生理学研究所 生体機能情報解析室）

本研究では，経済学で主に考慮される意思決定状況での情動的反応の影響とその脳内のメカニズムを解明し，これらが動学的に次の意思決定に与える影響を分析することを目的とする。本研究では実験課題をおこなっている最中の脳波計測または機能的 MRI 計測をおこない，この計測結果を脳活動を変数として取り込んだ経済学的構造モデルを構築・推定し，推定したモデルを用い神経基盤における情動的反応を操作した場合についての反実仮想分析を行い，情動が意思決定に及ぼす影響を計量経済学的に分析する。2023 年度の実験では，デフォルトナッジが選択に影響することをインターネット調査で確認したうえで，その影響が生じる神経的基盤に関する仮説を検証するために MRI を用いた本調査を行った。現在，実験データの解析を行っている。

被験者数 36 名（2 月 13 日〜3 月 29 日）

9. 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

三浦健一郎（国立精神･神経医療研究センター）
小野誠司（筑波大学 体育系）
福永雅喜，山本哲也，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合わせて眼が動く。この眼の動きの制御は周囲の情報を得て，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。

昨年度までの Human Connectome Project (HCP) Protocol に準拠した健常被験者 27 名の全脳解析で，いくつかの既存研究においてそれぞれに報告されてきた，視覚誘導性サッケードと滑動性追跡眼球運動の関連領域のほとんどを一度に可視化できることを示した。本年度は，皮質下における脳活動を理解するために，課題に関連して活動を上昇あるいは減少させる 5 ボクセル以上の広がりを持つ領域クラスタを同定した。静止した視標を見る注視条件との比較において，視覚誘導性サッケードと滑動性追跡眼球運動条件の両方で，小脳の lobule VI から IX にかけて統計的有意な活動上昇を示す多くのクラスタが認められた。一方，lobule I から V においては活動を有意に低下させるクラスタが多く認められた。また，視覚誘導性サッケードと滑動性追跡眼球運動の比較では，虫部および小脳半球において lobule VII を境に，より低い lobule 領域では視覚誘導性サッケードが優位となるクラスタが多く，より高い lobule 領域では滑動性追跡眼球運動が優位となるクラスタが多く認められた。その他の皮質下領域における注視条件との比較では，視覚誘導性サッケードと滑動性追跡眼球運動に共通して，視床を含む間脳領域に運動課題中に活動が上昇する大きなクラスタが認められた。また，大脳基底核では視覚誘導性サッケードにおいて左右の被殻から淡蒼球にわたる領域に比較的大きなクラスタが認められ，滑動性追跡眼球運動との比較で，左の被殻において視覚誘導性サッケード優位な領域クラスタが認められた。これらの結果は眼球運動制御における皮質下領域の機能的役割の違いを示唆する。7T-MRI を用いた高解像度機能的 MRI を利用して，運動ごとの各領域の活動の違いを詳細に検討することが今後の課題である。

10. MRI のデジタルツインシステムの構築

椛沢宏之（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。

今年度は生体の画像信号強度，緩和時間等の基礎的な特性の計測を行った。ファントムを使用して撮像条件の最適化を実施後，2 名の被験者の頭部を 7T MRI にて撮像し, T1 緩和時間 T2 緩和時間を計測した。うち 1 名は，1.5T 装置にて計測を実施し，磁場強度による緩和時間変化を計測した。7T における脳の緩和時間は脳白質 T1 緩和時間が 1168 ms，灰白質 T1 緩和時間が 1604 ms となり，先行文献の報告値と矛盾しない値となった。1.5T と比較して 7T では T1 緩和時間は白質で 65 %，灰白質で 30 %の延長があり静磁場強度により縦緩和時間が延長した。高磁場装置では T2 緩和時間は B1 不均一の影響を受ける。今回の検討では画像コントラストの見かけが重要であるため, B1 不均一の影響を含んだ緩和時間を計測

した。7 T における脳白質 T2 緩和時間は 59 ms，灰白質 T2 緩和時間は 90 ms であった。一方 1.5T では，それぞれ 78 ms，105 ms となり，高磁場で T2 緩和時間が短縮する傾向が見られた。この T2 緩和時間が短縮する傾向は Refocus のフリップ角の減少と磁化率の影響と推測された。

死後検体の肺野を模擬したファントムを 1.5T 装置および 7T 装置にて計測を実施した。このファントム実験により 7T における肺野撮像時の物理特性が明らかとなった。高磁場においては計測結果が磁化率および誘電率の影響を受けることが理解された。この計測結果は，日本磁気共鳴医学会第 51 回大会について報告を行った。

11. 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

祐伯敦史（立命館大学 スポーツ健康科学部）
水口暢章（立命館大学 総合科学技術研究機構）
中野陽子（関西学院大学 社会福祉学部）
福永雅喜（生理学研究所 生体機能情報解析室）
定藤規弘（立命館大学 総合科学技術研究機構）

これまでの研究では，日本語の尊敬表現に焦点を当てて，どのような手がかり（キュー）を基に，文理解を行っているかについて，視線計測，自己ペース読文課題，容認性判断課題を用いて検証してきた。それらで得られた結果については，国際学会において発表した。

今年度は，本実験を実施するための準備として，刺激文の容認性を検証し，文の容認性を統制した。また，それらの刺激文を用いて，文理解の依存関係構築に関係するキューについて，行動実験を実施し，先行研究との被験者数の違いや刺激デザインの違いによってどのような影響があるのかについても検証を行った。

さらに今回の生体機能イメージング共同利用実験においては，ほぼ予定した撮像予定被験者数の fMRI 実験を完了し，行動データと脳機能データを取得することが出来た。次年度については，今年度に得られた行動データと脳機能データの解析を行い，実験結果を分析し，国際学会での発表ならぶに論文の執筆を行う予定にしている。

12. 英語冠詞習得からみる第二言語習得のメカニズム

笠井千勢（岐阜大学）
定藤規弘（立命館大学）
小池耕彦（理化学研究所）

本研究の目的は, 母語の次に習得する第二言語を習得する際に, どの脳領域が関与するのか脳画像を用いて可視化することである。一般にバイリンガル話者と呼ばれる二つの言語を流暢に操る話者においても, 第二言語に関しては母語処理とは異なる言語処理を行うことが推察される。

本研究は事前に実施された実験の信頼性を高めるために計画されている。前段階では日本国内で日本語を学ぶ外国人被験者が日本語の助詞を産出する実験を行なった。調査の結果, 学習者の正答率は母語話者に比べ低く, 解答速度も遅かった。つまり，日本語母語話者にとって「てにをは」と呼ばれる助詞の産出が簡単である一方, 学習者にとっては, 平仮名一文字を産出することが非常に困難であることが明らかになった。神経基盤は，両グループとも left Inferior Frontal Gyrus (LIFG) の関与が認められ母語話者も学習者も同じ領域を使って処理を行うことが明らかになった。一方，学習者グループに特化して活動する領域は Left Inferior Frontal Sulcus (LIFS) であり Verbal Working Memory (VWM) を使って記憶リソースを駆使して助詞を産出していることが明らかになった。これらの発見により, 母語話者も学習者も同じ神経基盤を使って統語処理を行

うが，学習者は文法ルールを見い出したり，すでに学習した内容にアクセスしながら答えを見つけ出す作業を行っていることが明らかになった。

本研究ではこの現象が一過性のものではなく，第二言語学習者一般に当てはまる現象であることを検証する。被験者に英語を学習する日本人学習者と英語母語話者を募り，日本人が英語を学ぶ上で最も習得が難しいとされる冠詞（a, the, φ）の選択を刺激に用いる。本年度は日本人英語学習者が習得に最も困難性を示す冠詞に焦点を当て，文脈に見合う正しい冠詞を産出するタスクを構築し信頼性を確保するための心理実験を中心に実施し fMRI 実験の準備を行なった。学習者グループに LIFS の活動が見られるのであれば，第二言語処理には VWM が大きな役割を担うことが再検証できる。

13. 意欲と運動を繋ぐ神経機構の解明

菅原　翔，中山義久，臼田　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）

運動競技の場面で，「勝ちたい」という意欲に満ち溢れている時には高いパフォーマンスを出すことができ, よい結果を得られるということを多くの人が経験している。これまで, 中脳や大脳基底核の神経核が意欲を司る脳部位であることがわかってきており, これらの神経核が運動を生み出す運動野に直接的に働きかけ, この系が運動の生成に重要であると考えられる。しかし，意欲と運動パフォーマンスとの間の因果関係を説明する神経科学的根拠については未だ不明である。そこで本研究では，意欲に基づく身体運動制御機構の神経基盤を解明するため, 意欲に関連する神経核と運動関連領域と結びつける機能的結合と解剖学的結合を明らかにすることを目的とする。

これまでの共同利用研究の成果として，外的報酬がある状況での運動準備時の腹側中脳活動が，後の運動出力と関連することについて国際誌で発表した（Sugawara et al., Cerebral Cortex, 2023）。さらに，外的報酬が存在しない場合であっても，腹側中脳の準備活動が後の運動出力と関連することについて国際学会で報告した（Sugawara et al., NCM2023; Sugawara et al., SFN2023）。

実験としては，昨年度より引き続き，腹側中脳の因果的役割を立証するため，7 テスラ MRI 装置を用いた腹側中脳のリアルタイム計測について準備を進めている。昨年度からの懸案を解決することができ，リアルタイムに腹側中脳の活動を取り出すことに成功した。加えて，脳幹周囲の磁場均一性を高めることを目的に，局所磁場補正用のシムアレイコイルを整備した。次年度は実際にリアルタイム計測系を用いて，腹側中脳が運動出力を修飾するという因果関係を立証する計画である。

14. 呼吸活動が及ぼす記憶符号化関連の脳活動の解明

中村　望，越久仁敬（兵庫医科大学 生理学生体機能部門）
定藤規弘，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，記憶想起プロセスが呼吸周期における吸息相-呼息相転移期 (EI 転移期) を含むと反応時間の延長と正答率の低下が引き起こされ（Nakamura et al., 2018），さらにその際，右側頭頭頂接合部の活動の低下が正答率の低下と関係している可能性を発見した（Nakamura et al., 2022）。この結果より，EI 転移期は，記憶そのものというよりも覚醒や注意，集中力に関わる情報処理を低下させることが考えられる。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。

このような呼吸による効果は，記憶プロセスのもう一つの要素，符号化（エンコーディング）においても同じように作用する可能性がある。事実，同グループの動物を用いた呼吸効果の介入研究では，エンコーディングにおける呼吸活動が，記憶の形成において大きく貢献して

いることを発見した（Nakamura et al., 2023）。本研究では，記憶エンコーディングの効果を明確化する課題パラダイムを用い，fMRI 計測から，呼吸と記憶の関係の全容を明らかにする。本年度は，fMRI を用いない心理生理実験を実施し，課題を評価した。記憶エンコーディングの効果は，記憶想起を介さないと評価することができない。また，エンコーディングを評価するためには，すべての呼吸タイミングを包括するようなエンコーディングプロセスを設定する必要がある。

そこで，本研究では，これまで用いた見本合わせ課題を用いて，以下のように改変した課題パラダイムを作成した：1 セッションには，サンプル・セクションとテスト・セクションを設定した。サンプル・セクションでは，40 枚の画像を覚えてもらう。1 枚の画像を 1 秒間，連続して 40 枚の画像を合計 40 秒間提示した。数十秒後，テスト・セクションでは，80 枚の画像が 2 秒ごとに提示される。1 枚の画像自体の提示は，0.6 秒とした。その中で，サンプル・セクションで覚えた画像が提示された場合は Yes，そうでない場合を No でボタン押ししてもらった。これを 1 セッションとし，合計 10 回繰り返した。その間，鼻カニューレによる呼吸計測，心電図計測，さらに右瞳孔径計測を行い，課題のパフォーマンスとの関連性を調べる。正答率は，77 %を越える健常被験者は 10 名中 9 名であり，平均 89 %であった。そのうち 1 名は，低正答率であったため，除外した。現在解析中である。来年度は，この課題を用いて，fMRI 計測を行う予定である。

呼吸相の継ぎ目である EI 転移期が，脳機能に大きく影響を及ぼす可能性がある。このように呼吸活動は，ヒトの生命活動の中で，思わぬところで作用し，重要な役割を果たしていることは否めない。今後，これらの成果から，脳活動をベースに開発される呼吸トレーニングが確立され，将来，これによって，より効果的で新しい認知機能の改善法，ストレス低減法として，さまざまなストレス対策に応用される可能性がある。

15. 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

釣木澤　朋和（国立研究開発法人産業技術総合研究所）

本研究は産業技術総合研究所で計画している高齢者の歩行機能に対する認知機能の影響に関する研究の一環であり，生理研の高磁場 7 テスラ MRI を用いて認知機能に関連する脳機能マーカーの探索を目的として実験を行った。今年度は実験条件を決めるために，健常者 2 名で実験を行った。被験者は，認知機能タスクの一つである，stroop 課題を行った。Stroop 課題は，「あか」，「あお」，「みどり」という単語に意味と同じか別の色を付けて提示し，単語の意味ではなく色に関して答えてもらう課題である。この stroop 課題を実施中の脳活動を gradient echo EPI 法により計測した。さらに，脳の微細構造を計測するために，拡散協調画像法を用いて b=0, 1000, 2000 s/mm^2 で計測した。次に，脳の代謝機能を計測するために，上頭頂小葉（superior parietal lobule）に関心領域を置き，MR スペクトロスコピー法により計測を行った。

今年度は stroop 課題中の脳活動の確認と，各 MRI 計測のパラメータ最適化を目的としていたが，問題ないことが分かったので来年度は 60 歳以下の被験者で MRI データを収集する。

16. 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

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。

本研究では，画面に提示される視覚刺激に従って人差し指タッピング運動課題を用いたレイヤーfMRI 実験を実施する。タッピング運動課題は，リズムありとリズムなしの 2 種類に大別できる。リズムありの場合は，被験者に画面上に一定リズムで提示される 5 つの視覚刺激のリズムに従って人差し指をタッピングしてもらう。また，4 つ目と 5 つ目の視覚刺激の時間間隔がリズムに従わない場合もあり，その際に 5 つ目の視覚刺激が提示されるまでに指の運動を抑制し，視覚刺激が提示されたタイミングでタッピングを実施してもらう。この設計により，リズムに従うタッピングと 5 つ目のタッピングにずれが生じる場合の M1 と PM の脳活動の違いを検討できる。さらに，視覚刺激の提示にリズムがなく，ランダムな視覚刺激が提示されるたびにタッピングするコントロール課題と比較して，運動制御における M1 と PM の皮質層別の情報処理機構を検討する。

本年度は，合計 7 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不可欠な知見が得られた。

17. 大脳言語野皮質の層特異的活動の計測

幕内　充（国立障害者リハビリテーションセンター研究所）
笹井千勢（岐阜大学）
福永雅喜（生理学研究所）

7T MRI を用いて日本語と英語の埋め込み文と埋め込みのない文を読んで理解度を問うも課題で 4 名の被検者の撮像を行った。左右前頭葉をカバーするように冠状断にて撮像し，ブローカ野及び右半球ホモログ領域における大脳皮質層別の活動を計測することを狙った。解析はまだ行っていない。

18. 運動イメージ能力を規定する神経メカニズムの解明

水口暢章（立命館大学 総合科学技術研究機構）
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。

1 年目の 2023 年度は，運動イメージ能力の定量評価法についての仮説を検証するための心理物理実験の準備を進めた。具体的には，心理物理実験を実施するための実験装置を新規に作成し，作成した装置の動作確認を行った。その後，ヒトを対象とした予備的な実験を行い，仮説通りの結果が得られている。また，7T-MRI 装置による MRS のパラメータ設定および計測方法確認のための予備実験を行った。現在は，そのデータを解析中であり，目的としているデータが取得できているかを確認する。2 年目の 2024 年度は，MRS の 1 試行当たりの計測時間や繰り返し回数などの実験デザインの詳細を決定し，心理物理実験と合わせた本実験を実施し仮説を検証する予定である。

19. 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

磯　暁（高エネルギー加速器研究機構），船井正太郎（㈱アラヤ）
日高義将（高エネルギー加速器研究機構），石津智大（関西大学）
近添淳一（㈱アラヤ）

【研究目的】

近年の fMRI の発展により，美の主観的経験を客観的に研究する神経美学が進展している。一方，機械学習の進歩により，文章や画像の特徴を客観的に分類・表現することが可能になった。

本研究ではこれらの手法を活用し，物理学における抽象的な美に対する脳活動を解析する。それにより，抽象的なものに美を感じる脳のメカニズムの解明を目指す。

【研究方法】

fMRI 計測実験の被験者は，20 歳以上 65 歳未満の健常な日本語母語話者で，物理学の研究者を対象とした。

物理学を専門とする磯・日高・船井は，美しさを強く感じる方程式とあまり感じない方程式を 30 個ずつ，計 60 個選んだ。被験者にはこれらの方程式を短い説明文と共に視覚的に提示し，美しさを 7 段階評価してもらい，その際の脳活動を計測した。

対照実験として，被験者には人の顔画像も提示した。肖像権の問題を避けるため，画像生成 AI モデル Human generator (https://generated.photos/human-generator) を用いて，アジア人の男性と女性，美形と普通の顔画像を 20 枚ずつ，計 80 枚作成した。顔画像の作成は，神経美学を専門とする石津が担当した。

安定した脳活動データを得るため，被験者は事前にすべての視覚刺激を見て，美しさを評価した後，計測実験に臨んだ。そのデータの解析結果に基づき，物理学の抽象的な美しさと人の顔の具体的な美しさに，共通点や相違点があることを議論した。

【研究内容】

昨年 7 月 11 日に実施した計測実験では，磯・日高・船井が被験者となり，本実験の設定を確認した。近添がデータの計測と解析の指示を行い，船井がデータの前処理と各視覚刺激に対する脳活動の推定を行った。その結果，物理方程式も人の顔も評価が高い視覚刺激に対して，神経美学で美の判断を担う領域とされる，内側眼窩前頭皮質の付近で賦活が見られた。一方，物理方程式と人の顔での相違点については，被験者数が少なく統計的に有意な結果は得られなかった。

今年 2 月 7 日に別の 3 名の被験者で実験を行い，現在解析中である。2024 年度は 20 名の被験者で実験を行い，必要な被験者数を確保する予定である。

その計測データを用いて，物理学と人の顔，それぞれの美の評価と相関する脳領域を特定する。さらに，被験者に提示した画像等に対して，美の評価を予測する機械学習モデルを作成する。このモデルの各層と対応する脳領域を，表象類似度解析を用いて同定する。それにより，物理学と人の顔における美の共通点を明確にし，相違点も示せると考えている。

20. Development of 8-channel parallel transmission technology in 7 Tesla MRI system and its application to research of functional architectures in human association cortices

R. Allen Waggoner，Chisato Suzuki，Kenichi Ueno（RIKEN Center for Brain Science）

The work on the project in FY2023 focused on preliminary experiments for creating vendor neutral MRI pulse sequences using PulSeq (*MRM* **77:**1544, 2017) and TOPPE (*MRM* **79:**3128, 2018).

PulSeq and TOPPE are MATLAB based MRI pulse sequence programming environments that produce pulse sequence files that can be run on Siemens and GE scanners, using interpreter programs, developed by the PulSeq an TOPPE developers. PulSeq provides an interpreter for Siemens scanners and TOPPE for GE scanners. It is our goal to develop

pulse sequences within the framework these programing environments provide that can be executed on both Siemens and GE scanners. This will beneficial collaboration studies where different laboratories have scanners from different vendors (CBS has a GE 7T while NIPS has a Siemens 7T).

The simpler programing environment these frameworks provide will also allow the implementation of pulse sequences that cannot be easily implemented in vendor programing environments. A primary goal of our effort is to implement a sequence that interleaves an EPI volume with a single voxel spectroscopy acquisition for combined fMRI and fMRS. There is a published example of this type of sequence, but it was implemented on a single vendor and a specific software version. Implementing this method in the PulSeq/TOPPE framework would allow the method to be widely available.

As an initial step we have installed the PulSeq interpreter on the NIPS 7T, as well as the CBS 3T, and installed the TOPPE interpreter on the CBS 7T. The PulSeq code for several basic sequences are publicly available and using these we have successfully acquire phantom GRE and EPI images on the NIPS 7T. In addition, we have done preliminary tests to ensure that the safety systems on the NIPS 7T are properly regulating the PulSeq sequences.

21. 相互模倣による行為・意図の共有に関与する神経基盤の解明

宮田紘平，工藤和俊（東京大学）

模倣によるインタラクションは，相手への親近感や社会的繋がりを促進することが知られている。このような相手への親近感は，自然に相手と動きを合わせる傾向（運動同期）を高めることが報告されている。本研究では，相手への親近感による運動同期の促進には，自他の運動の共通表象に重要なミラーシステムが関わるという仮説を立てた。

29 組の参加者ペアは，模倣課題前後に円を描き課題を行った。円描き課題では，パートナーの動きを見ながら右の人差し指で空中に円を描くように指示した。運動の同期の程度については，DeepLabCut を用いて指先をトラッキングし，ペアの参加者間の位相関係を算出し評価した。相手への親近感については，Inclusion of Other in the Self（IOS）スケールを用いた。また，課題中の脳活動を二人同時に記録し，個人間で活動が同期する脳領域を調べた。

その結果，IOS スケールは模倣課題前後で有意に減少していたことから，主観的な相手への親近感は高まったことが示唆された。一方で，円描き課題の両セッションで同様に指を同相関係に動かす傾向があり，指の動きの相対位相の平均と標準偏差について有意な差はなかった。

脳画像解析の結果でも，両セッション間で有意な差はなかったが，いずれも右側の後部上側頭回と運動前野の活動がペアで同期していた。両領域ともにミラーシステムの一部として機能することが報告されており，個人間の運動同期にはミラーシステムが関与することが示唆された。

22. 意味の創発に関わる内的表象形成メカニズムの解明

寺井あすか（公立はこだて未来大学），地村弘二（群馬大学）
吉本隆明，近添淳一（㈱アラヤ）
定藤規弘（立命館大学），福永雅喜（生理学研究所）

本研究課題では，比喩生成時において内的表象が形成される神経メカニズムを解明することを目的とし，提示された抽象的画像を口頭で説明する画像説明課題を中心とした MRI 実験を実施し，意味認識に関わる神経・認知メカニズムの解明を目的として，2022 年度までに収集したデータを用いた解析を行ないました。searchlight

hyperalignment 法を用いて，各被験者の神経パターンを共通表象スペースへと変換するモデルを学習し，画像説明実験における比喩生成過程の神経パターンを共通表象スペース内のベクトルに変換し，比喩生成時に形成される内的表象について検討を行なっています。

さらに，これまでに実施した画像説明実験において生成された比喩を対象とし，既存の物体認識モデルに基づく計算機実験を実施し，抽象画像の特徴が比喩生成に与える影響についてより詳細な検討を行いました。既存の学習済み物体認識モデル（Convolutional Neural Network）に対し，ぼかし処理・グレースケール化・エッジ検出・カニーエッジ検出を行った画像データを用いた追加学習を行うことにより，エッジ特徴・色特徴の認識を促成・抑制した物体認識モデルを作成し，抽象画像を用いたシミュレーションにより，それらのモデルが抽象画像に対して比喩として用いられた物体をどの程度認識可能であるか，比較しました。その結果，カニーエッジ抽出画像を用いたモデルのパフォーマンスが最もよく，抽象画像の説明における比喩生成において，色特徴よりも形状特徴の方が重要な役割を果たしていることが示されました。また，カニーエッジ抽出は物体の輪郭のみを抽出するため物体の戯画化とみなすことができることから，抽象画像の形状特徴に基づく戯画化が比喩生成における物体認識に影響を及ぼす可能性が示唆されました。

23. 直接消費可能な報酬の価値表象の動的特徴

地村弘二（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（vlPFC）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。

24. 美学的体験や創造的体験とその心理的効果に関する認知神経科学的研究

石津智大（関西大学），大黒達也（東京大学），若林正浩（関西大学），阿部由吾（東京大学）

研究背景と目的：ヒトは快不快を超えて他者に資する行動に自分を動機づけられる利他性や共感性を備えている。悲哀と美の混合感情とされる「悲哀美」には利他性を促進させる効果があり注目される美学的概念である。本研究で

は，悲哀美を構成する情動を明らかにし，さらに悲哀美が利他自己犠牲行為へ与える影響について，行動特性と脳内機構の解明を目的とする。そのため，行動実験と fMRI による脳機能測定実験を行う。これまで定性的に議論されてきた美的悲哀について脳情報学の視座から定量的に理解し，負の感情価をもつ美学的概念と不快を超える人間性の理解の進展に寄与するものである。

初年度の研究成果：動画刺激に対する参加者の 34 の感情項目の評価データを用いて，美的感情の分析を行った。主成分分析と線形判別分析を行った結果，第 1 主成分（PC1）を感情価軸と仮定すると，歓喜美群は歓喜と審美の群の間に分布し，経験的にも理解しやすい結果となった。一方，悲哀美群も歓喜と審美の群の間に分布し，PC1 の感情価軸上ではポジティブな位置に分布するという結果となった。これは，言語的にはネガティブな感情価をともなうと直観・表現される悲哀美であるが，多変量解析で検証すると最終的な経験としてはポジティブな感情価として受容している可能性を示唆している。この結果は，芸術美学の議論で言及されている，美的悲哀の悲哀が真にネガティブな感情価をもつ現実の悲哀ではなく，仮想の悲しみであるという主張をさらに発展させ，最終的には快（ポジティブ感情価）をもつ可能性を示した。

今年度の研究進捗：悲哀美について，まず 500 名のオンライン調査を実施し，悲哀美を効果的に生じさせられる画像セットを選定した。この結果に基づき，悲哀美の体験にともない生じる脳の反応を fMRI で記録する実験を行い，38 名の実験参加者のデータを取得した。このスキャンでは，脳活動のテンプレートを作成するため，顔画像を用いて主要な 6 情動および美醜を感じている参加者の脳活動も同時に記録した。現在，この脳活動データを Neurosynth など既存のテンプレートも活用しながら解析中であり，悲哀美が，どのような複数の脳内機構の活動から実現されているのかを詳細に検討中である。

今後は，脳活動データの解析を進めるとともに，行動実験により美的悲哀が利他自己犠牲行為へ与える影響について検討を進める予定である。

25. 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

阿部匡樹（北海道大学大学院 教育学研究院）
高橋康介（立命館大学 総合心理学部）
渡邊克巳（早稲田大学 理工学術院 基幹理工学部）

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た（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が示唆された。

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確立した。視覚刺激の適用，fMRI データ・握力データの取得，ともに問題なく可能であることを確認している。

本年度は昨年度に引き続き本実験によるデータの取得を進める予定であったが，主に実験が予定されていた時期に設備の故障が重なったこともあり，年度内での十分な組数のデータ取得には至らなかった。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。

26. Realizing Human Brain Stimulation of Deep Regions Based on Novel Personalized Electrical Computational Modelling

Jose Gomez-Tames（Chiba University）

1. Introduction. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive neuromodulation technique 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, there is a large parameter space yielding suboptimal protocols, and it is unclear if the substantial variability in parameter selection allows for direct comparison between the various protocols [2]. Therefore, it is important to quantify whether there are significantly different response levels with stimulation intensity, whether individual-dependent parameters exist, and their underlying mechanism [3]. This study aims to systematically investigate the neuromodulation effects produced by the interaction of rTMS parameters on motor response to clarify the variation of response size between parameters. In this fiscal year, we performed individualized computational analysis of the induced electric fields and investigated their relationship with observed neuroplastic changes.

2. Methods. MRI-based electric field modeling allows for estimating the amount of stimulation that systematically reaches the brain target. The TMS coil was modeled, and its position and orientation relative to the head were tracked with a navigation system. The resulting electric fields are specific to the participant and the experimental conditions. In the experiment, the coil was placed on the hotspot of the target muscle, and 10 Hz and 1 Hz rTMS protocols were applied to produce neuroplastic effects, which were measured post-experiment based on motor responses.

3. Results and Discussion. The preliminary results show a significant relationship between observed induced electric field and MEP response regarding enhancement or depression effects according to the frequency and stimuli strength. For instance, an interaction of stimuli and frequency produces different after-effect levels at 10 Hz and 1 Hz. Additional experiments are required to confirm these observations and validation of mechanisms at nerve activation level is necessary as a future task

4. Conclusion. Systematic investigation of stimulation intensity and frequency interaction during rTMS allows quantifying parameter space dependence on MEP size response with potential benefits towards standardized and optimized methods.

Reference

[1] M. S. George et al., Neuroreport, vol. 6, no. 14, 1995

[2] B. S. Bentzley and N. R. Williams, Biological Psychiatry, vol. 87, no. 5. 2020.

[3] A. Bungert, A. et al., Cerebral Cortex, vol. 27, no. 11, pp. 5083–5094, 2017

27.　7T-MRI 対応 non-pTx 頭部 RF コイルシステムの開発

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（Centre for Advanced Imaging, University of Queensland）

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 2023 年度は，生理学研究所・福永准教授との綿密な連携の下，前年度の基礎開発に基づいて，4ch プロトタイプ機の開発及び実証実験を行った。

前年度は，1/4 波長の同軸ケーブルを用いた Tx スイッチを開発したが，本年度はそれを小型化，回路も単純化した。その結果, 前年度では A4 サイズであったものが, 40×76 mm の PCB に収まるまで小型化することができた。次に，4ch のバトラーマトリックス及び送受信コイルを開発した。バトラーマトリックスとは，ハイブリッドカプラとフェイズシフタとの組合せからなる 2^N 個の入出力チャンネルを持ち，1 つの入力チャンネルから入力された送信波が各出力チャンネルに均等に出力される分配器である。特に，適切な入力チャンネルを選ぶことで出力チャンネル毎の位相が RF モードに対応するという特徴を持つため, Tx スイッチからの出力を該当する入力チャンネルに接続し，また出力チャンネルを送受信コイルに接続することで，4ch RF mode switching 式送信コイルを開発した。

実証実験は，濃度の異なる塩化マンガン食塩水（濃度 0.03～0.25 mM）を封入した 7 本のファントムを用いて行った。RF スイッチングに対応したフィンガープリンティング撮像を行い，定量評価を行ったところ，画像上にはみられた B1 不均一が T1/T2 定量画像には全く見られず，本システムの有効性を確認することが出来た。

28. 機能的 MRI による両価的価値情報の統合処理過程の解明

近添淳一（㈱アラヤ 研究開発部）
福永雅喜（生理学研究所 生体機能情報解析室）

この研究においては, 経済的判断と倫理的判断が共通の神経基盤によってなされるという仮説を検証するために, 約 40 名の被験者に経済的判断と倫理的判断を行う実験にそれぞれ参加してもらい, これらの判断を行っているときの神経活動を機能的 MRI によって計測した。経済実験においては，特に，利得の可能性がなく，どちらのくじを選んでも損失の可能性のみが存在する試行と, 損失の可能性がなく, どちらのくじを選んでも利得の可能性のみが存在する試行に着目し，これらの試行における脳活動から，利得に反応する脳領域と損失に反応する脳領域を同定した。これらを用いて, 損失と利得の可能性が混在する試行における期待値を，脳活動に基づき計算した。

経済的判断に関与する脳領域と倫理的判断に関与する脳領域は一部オーバーラップしており，これらが共通の神経基盤を持つ可能性が示唆された。今後は，経済的判断と倫理的判断が共通の神経基盤によってなされるという仮説を検定するために，経済的判断遂行時の脳活動で作成した予測器を，倫理的判断遂行時の脳活動データに適用し，内的な利得と損失のスコアを計算する。倫理的判断遂行時の脳活動データを 5 fold 交差検証法により，トレーニングデータとテストデータに分割する。トレーニングデータを用いて，内的な利得と損失のスコアに基づき，各試行をプロットし，「倫理的に正しい」と判断された試行と「倫理的に正しくない」と判断された試行を分ける境界線を機械学習的手法の一つである support vector machine を用いて策定する。この境界線をテストデータに適用し，被験者の判断を的確に推定できるか検証する。経済的判断に基づいて作成された予測器

によって，倫理的判断が予測されることを示すことができれば，経済的判断と倫理的判断が共通の神経基盤によってなされることを示す証拠となる。

また，個人差を考慮した詳細な分析を行うことで，被験者ごとに異なる判断パターンを明らかにすることができ，倫理的判断における個人の内的な基準や価値観の違いを理解する助けになる。このようなアプローチにより，倫理的判断と経済的判断の神経基盤の共通性だけでなく，個別の神経メカニズムも明らかにすることが期待される。

さらに，この研究は，倫理教育や意思決定支援システムの設計においても応用可能な洞察をもたらすことが期待される。

29. 脳機能画像法を用いたヒト味覚野神経基盤の解明

近添淳一（㈱アラヤ 研究開発部），福永雅喜（生理学研究所 生体機能情報解析室）

約 40 名を対象に，五種（甘味，苦味，酸味，塩味，旨味）の基本味覚刺激提示中の被験者の脳活動を超高磁場 MRI で計測した。島皮質におけるこれら 5 種の基本味覚の脳内表象を，univariate analysis（単変量解析）を用いて解析したところ，それぞれの味覚を弁別可能なクラスタは観察されなかった。前年度に視覚刺激実験系において開発した，副次的脳活動除去法を，この味覚データに適用し，味覚野（島皮質と前頭眼窩野）を除く脳領域（後頭葉，側頭葉，頭頂葉，前頭葉など）の脳活動で説明できる成分を解析的に除去し，5 種の基本味覚にそれぞれ対応したクラスタが出現するかを調べた。ここでは，seed 領域の活動から target 領域の活動をリッジ回帰に基づき推定する脳領域間活動推定法（Pham et al., 2021）を用いた。その結果，一部の基本味覚においては，島皮質におけるクラスタ構造を呈していると考えられる結果が得られたものの，「五種の基本味覚全てでクラスタ構造が見られる」という，期待していたような結果は得られなかった。

脳領域間活動推定法を用いた副次的脳活動の解析的除去法の結果は，現時点では望ましい結果が得られていない。この結果に関しては，領域間活動推定法に用いたアルゴリズムが不十分であった可能性と，seed として用いた脳領域が不適切であった可能性があるため，これらの可能性について十分な検討を行い，結果の改善を目指して，次年度以降もデータ解析を継続する。また，次年度は，neurovascular coupling における静脈の影響を最小化し，毛細血管由来のシグナルを捉えることを目的として，initial dip（刺激直後に観察される blood oxygen level dependent signal の低下）に着目した解析を行う。そのため，島皮質のみを撮像範囲とすることで，時間解像度を大きく上げた撮像プロトコールを採用して，新たに機能的 MRI 実験を行うことを予定している。この手法により，正確な味覚マップを作成可能となり，その結果，ヒトにおいても，5 種の基本味覚に対応するクラスタが，島皮質内で観察されることを期待している。この手法によっても，味覚マップが観察されない場合には，ヒトにおいては，味覚野の味覚マップが存在しない蓋然性が高まると考えられる。

30. Study on a 4-channel microstrip RF coil integrated PET insert with a 7T clinical MRI system

[1]Md Shahadat Hossain Akram, [1]Fumihiko Nishikido, [1]Sodai Takyu, [2]Takayuki Obata, [1]Taiga Yamaya
（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）

In this collaboration study, we are working on the development of a positron emission tomography (PET) imaging system as an insert for a 7 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) system. The PET insert includes crystal detectors and front-end electronic circuit boards. On the other hand, an MRI system implements different electromagnetic fields for the imaging purposes. As a result, an MRI compatibility of the PET insert is an important design concern

that should be checked thoroughly by doing technical studies.

PET images the metabolic function of the disease of interest, whereas MRI images the structural as well as functional states. The combined imaging of the PET and MRI systems enables improved diagnosis of the diseases. Although commercial PET/MRI systems are available for the magnetic field strength of 3 Tesla, a PET insert for the existing MRI system is a low-cost alternative solution.

On the other hand, the MR image signal intensity and image contrast almost doubles for a magnetic field strength of 7 Tesla compared to those for the case of 3 Tesla. As the multinuclear (e,g., carbon and sodium) MR images have less sensitivity compared to the commonly used proton MR images, the implementation of a 7 Tesla or higher field MRI is highly suitable for multinuclear MR studies. To enable the use of such multi-facet benefits of an ultra-high magnetic field MRI as a multimodal device, we are developing a PET insert for a 7 Tesla human MRI system.

As a first step of this development, we developed a novel microstrip transmission line (MS) radio frequency (RF) coil by combining RF shielded PET detector modules with the MS coil (Fig. 1(a-c)). Details of the design and technical study can be found in the literature [1].

As for the next step, we have developed a 4-channel MS RF coil for the PET insert (Fig. 1(d)). At present, we are studying detail technical performance and planning for optimal designs of these four RF coils. This prototype will enable us for further development of a complete PET insert module for human brain imaging in the future.

Research grants:

This research is supported by a QST President grant, National Institutes for quantum science and technology (QST), Japan, and JSPS KAKENHI grant numbers JP22K18224 and JP22H03946.

References

[1] Md Shahadat Hossain Akram, Masaki Fukunaga, Fumihiko Nishikido, Sodai Takyu, Takayuki Obata, Taiga Yamaya, "Feasibility Study for a Microstrip Transmission Line RF Coil Integrated with a PET Detector Module in a 7T Human MR Imaging System," Magnetic Resonance in Medical Sciences, doi:10.2463/mrms.mp.2023-0061. Published Online: February 9, 2024

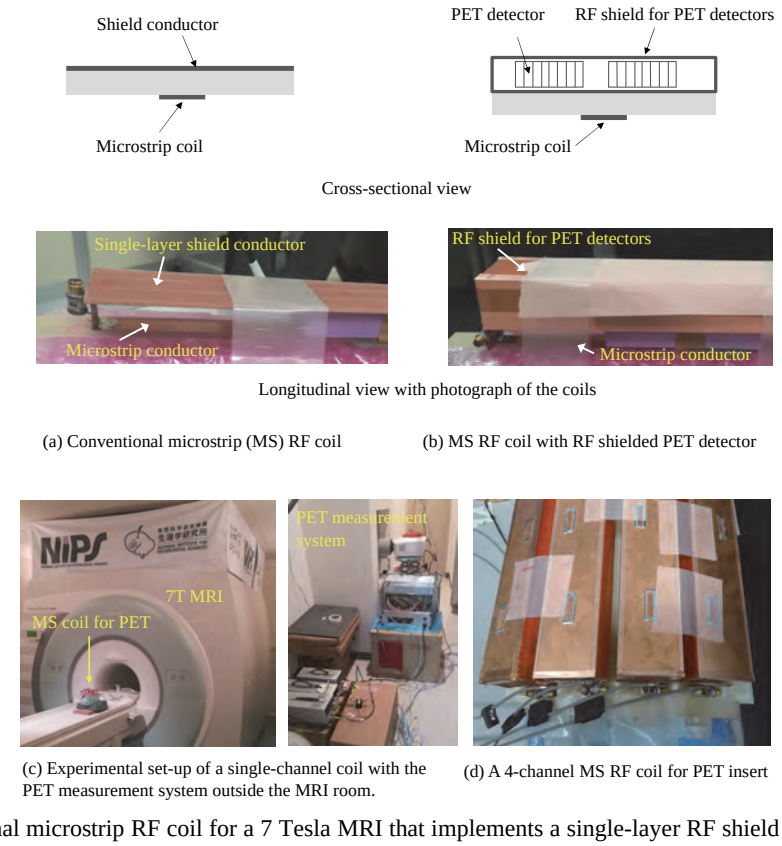


Fig. 1. (a) A conventional microstrip RF coil for a 7 Tesla MRI that implements a single-layer RF shield as a ground conductor of the coil; (b) microstrip (MS) RF coil for a PET insert for a 7 Tesla MRI that implements the RF shield of the PET detector as the ground conductor of the coil; (c) experimental set-up of the MS RF coil with a 7 Tesla MRI (Siemens MAGNETOM, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) at the National Institute for Physiological Sciences, Aichi, Japan and, (d) a newly developed 4-channel MS RF coil for the 7 T MRI PET insert.

31. 運動記憶形成における社会的促進の神経基盤

濱野友希，渡邊克巳（早稲田大学）
菅原　翔（東京都医学総合研究所），定藤規弘（立命館大学），福永雅喜（生理学研究所）

研究の目的は，観衆が運動学習に与える社会的促進の神経基盤を解明することである。我々の日常は，スポーツや発話，書字など多様な運動技能から成り立っている。これらの運動技能は，他者との交流の中で獲得され，他者の存在下で実行される。パフォーマンスを下げる社会的圧力として観衆を扱う研究が多いが，本研究では観衆の存在がむしろ糧となってパフォーマンスを促進する状況に注目している。観衆がパフォーマンスを抑制するか促進するかは観衆の態度に依存すると考え，異なる態度の観衆の下で系列運動を練習する実験を計画した。具体的には，打鍵速度が速くなると観衆が拍手と声援を送る応援条件，打鍵速度が遅くなると観衆がブーイングする批判条件，観衆からの反応を得ない統制条件の三条件で，学習速度と最終技能成績を比較する。次年度には行動実験を経て fMRI 計測を行い，運動学習への社会的促進効果を媒介する神経基盤を明らかにすることを目指している。

本年度は行動実験と並行して，昨年度から引き続き運動学習そのものの神経基盤についての検証を行なった。昨年度までの成果として，両手系列運動学習では左一次運動野と小脳虫部での活動変化が，両手系列運動に含まれるに両手独立制御と系列運動という 2 つの要素についてのいずれの学習にも寄与すること明らかにした。本年度は，両手学習と片手学習における一次運動野の役割をより詳細に検討するため，両手系列運動・右手系列運動･左手系列運動の学習を直接比較可能な実験系で, 7 テスラ MRI 装置を用いた全脳活動計測を実施した。これまでに 21 名を対象とするデータ取得を完了し，現在解析を進めている。次年度は 30 名を目標にデータ取得を進め，国際学会で成果を報告する予定である。

32. 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

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）

今年度は昨年度までの研究課題を継承しつつ，特に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であった。

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 7 名の被験者を対象に，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 7 名の被験者すべてで確認された。今後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を行う予定である。なお，今年度の被験者選出にあたっては，事前手続きとして実施する意図的な鳥肌の確認プロセスにおいて明確な能力を示すことを確認していた。結果として MRI スキャン中にも明確な立毛の生成を認めたことから，事前手続きにおける能力の精度確認が有用であると考えられ，今後の実験実施においても被験者選定のための重要な確認項目とする。

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。

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。

33. 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

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により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。脳下垂体の体積・形状を分析するためには MRI 構造画像から脳下垂体をできるだけ高精度で抽出する必要がある。手動でのセグメンテーションは，手間がかかることと，作業者，作業条件などの影響を受けやすいため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を考案した（deepPGSegNet; Choi, Sung & Ogawa 2024）。考案した方法を用いて 3 テスラ MRI 装置により得た構造画像（1x1x1 mm^3）から脳下垂体を抽出して体積と形状を推定した。体積・形状と加齢との相関を調べた結果，体積と矢状断面積との有意な相関が得られた。3 テスラで学習したアルゴリズムを用いて 7 テスラ装置により得た構造画像（0.8x0.8x0.8 mm^3）から脳下垂体の抽出を試みたが画像の歪みのため成功できなかった。測定パラメータの調整による歪みの少ない画像の収集，7 テスラ画像での再学習，画像ゆがみ補正方法など検討を行っている。また，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（0.8x0.8x1.5）を得て脳下垂体からの機能信号の抽出を試みた。画像ボクセルが小さいゆえにノイズの影響が強く，有意な機能信号の抽出には至らなかったが，新しく考案したノイズ除去方法を適用するなど分析を継続している。

34. 超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト脳活動の高分解能計測および解析法の研究

宮脇陽一，浅見徳哉，上田大智，小泉恒介，安田　玲（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 心理生理学研究部門）

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。しかしながら，こうした目的のために十分な時空間分解能でヒト脳活動を計測し，解析可能な手法は現存しない。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，脳内での外界情報表現を研究することを目的とする。

2023 年度は，昨年度に引き続き，運動感覚野における詳細な情報表現抽出を目指し，手指を用いたタッピングタスク時における手指の身体表象図式のマッピングが人工身体部位の付加前後でどのように変容するかを超高磁場 7T fMRI 装置を用いて計測する実験を進めつつ，これまで得られたデータの再解析も実施した。実験においては，昨年度からの継続として，人工身体部位の装着部位に依存した脳活動変容の違いを同定することを目指した。空間分解能にして 1.2×1.2×1.2 mm の高解像度ヒト脳活動撮像を行い，運動感覚野における手指運動に対応する脳活動を得ることに成功した。また装着部位に応じた脳活動変容の差異を定量化する新しい解析手法にも着手することができ，今後の発展が期待できる進捗

が得られつつある。

運動感覚野における脳活動計測と同時に，視覚刺激に対する皮質及び皮質下の同時脳活動計測も，同じく超高磁場 7T fMRI 装置を用いて継続している。今年度は，皮質下脳活動の信号をなるべく高い SN 比で計測するための課題設計と計測手法の改良とともに，脳活動の高速計測にも取り組み，視覚刺激に対応した反応を得ることができつつある状況に至った。今後は信号からのノイズ除去手法の適用も進め，皮質下脳活動に表現されている情報の同定が可能かどうかを検証していく予定である。

35. 言語芸術と言語処理の脳科学

持橋大地（統計数理研究所），近添淳一（㈱ アラヤ）
磯　暁（高エネルギー加速器研究機構），船井正太郎（㈱アラヤ）
小山慎介（統計数理研究所），浅原正幸（国立国語研究所）
鹿野　豊（群馬大学），松井鉄平（岡山大学）
豊泉太郎（理化学研究所），川島寛乃（慶應義塾大学 SFC）

脳機能イメージングの発展に伴い主観的経験を客観的に観察することが可能となった。一方で深層学習による自然言語処理が飛躍的な進歩を遂げており，機械学習と fMRI の融合により，言語による抽象的思考とそれを可能にする脳の理解を深めることが望まれる。本研究では，言語芸術を対象にして，機械学習と言語学の両面から，情動処理が行われる脳内機構の解明に取り組み，言語世界における感情の論理を解き明かすことを目指す。

具体的には, 以下の実験を行った。(1) 言語刺激として短歌を用い，言語刺激からその文学的価値を抽出する人工神経回路と脳活動の対応を調べ， 言語から抒情が生じる過程を明らかにする。 予め言語データから訓練した BERT に短歌（入力）とその評価（出力）の関係を学習するよう再訓練を施し，短歌の良さを判別する人工神経回路の各階層の情報表現と対応する脳領域を表象類似度解析により同定する。(2) 統制された文(言語刺激)を用いて，どのような単語や文法構造が感情情報処理に大きな役割を果たしているのかを明らかにする。被験者は, 18 歳以上 65 歳未満の 20 名の健常な日本語母語話者を新たに対象とした。短歌の評定を安定的に行うために，大学短歌サークルのメンバーを中心にリクルートした。被験者が MRI 実験スクリーニング条件を完全に満たすことを確認し，未成年者の場合には，十分な判断力があることを 2 名以上の実験担当者によって確認を行った。

生理研での短歌実験および表象類似度解析

言語刺激として短歌と（31 音の）通常の文を用い，抒情を感じるか否かを被験者が判断する際の脳活動を fMRI で計測した。また, BERT に各被験者の判断を学習させ, 人工神経回路を作成した。両者を表象類似度解析することにより，人工神経回路の深い階層の情報表現と前頭前皮質腹内側部などの脳領域の間に，抒情と関連する相関を見つけることができた。

短歌評価の多次元項目反応理論

心理統計学で用いられている項目反応理論(IRT)を応用し，大学短歌会のメンバーに 100 首の短歌を 7 段階で評価していただいた評価データを解析した。MCMC 法による推定を行うことで，評価に全体的な品質だけでなく古典的-現代的の評価軸が関わっていることがわかり, かつそれが東西の短歌会によって異なっていることを潜在軸上における角度の確率分布を用いて示した。

36. 認知的負荷の時間割引の行動・神経機構の解明および先延ばし・アパシーの横断的説明

永瀬麻子（鳥取大学 医学部 医学科 脳神経医科学講座 脳神経内科学分野）

大変な課題をすぐに始めるのか，あとで始めるのか。我々が日常的に行う課題は，社会人であれば報告書を作成したり，プレゼンテーションの準備をしたり，学生であれば試験勉強をしたり，認知的な負荷を伴う課題が大

半を占めます。これらの課題に取り掛からず，先延ばしし，提出締め切りやプレゼンテーションの本番，試験日に間に合わない場合，面接に落ちたり，入学試験に落ちたり，深刻な事態に陥ります。先延ばし行動は「望まない結果になると分かっていながらすべきことを遅延する行動」と定義され，成人の 20%，学生の 80%が先延ばし行動を示します[Lay, 1986; Fernie et al., 2017; Harriott and Ferrari, 1996]。この研究では，この問題を，負荷を伴う課題をいつ遂行するかの遅延負荷に基づく意思決定の問題として捉え，負荷と時間に基づく意思決定・学習の行動原理と神経機構を明らかにし，これらが私たちの日常の意欲障害傾向，先延ばし行動傾向を説明するかを調べることを目的としています。

2022 年度は，fMRI 実験の実施を開始しました。心理生理学研究部門の先生方に, fMRI 実験実施時の安全管理方法について意識を改めさせられる場面もあり，高い水準で安全に fMRI 実験を進める方法について勉強させていただきました。計画していたよりも，撮像人数が少なかった点は残念でしたが，確実に研究が前進している点はよかったと思います。

2023 年度は，fMRI 実験のデータを取り終えるのが目標です。どうぞよろしくお願い致します。

37. 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

田熊大輝，宮田季和，Garikoitz-Lerma-Usabiaga，横井　功，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，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）を用いて，５名の同一の健常成人を対象に２種類のプロトコルを用いて拡散強調 MRI 計測を行う実験を 2024 年 1 月から 2 月にかけて実施した。データの収集は無事完了したため，2024 年度の残り期間に拡散強調 MRI の解析パイプライン（RTP2; Lerma-Usabiaga et al., 2023）を構築の上，生理学研究所の計算機サーバーに実装した。両機関の MRI 装置の脳画像データのフォーマットに違いがあったことなどもあり，両機関のデータを同一の解析パイプラインで処理する解析系の構築に一定の時間を要した。このため, 本格的なデータの解析は 2024 年度に行うことになり，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今後は進める予定である。

38. MRI を用いた金銭的強化学習の神経基盤の解明

原田宗子，大平英樹，柴田浩史（名古屋大学）
福永雅喜，定藤規弘，花田捺美，鳴川　紗，山本哲也（生理学研究所）

強化学習とは，一連の行動を通じて報酬が最も多く得られるような方策を学習することであり，我々が日常生活においても何気なく行っている認知処理の一つである。金銭的強化学習の神経基盤について調べた先行研究において，報酬の予測誤差や報酬価値に関連する脳の領域として腹側線条体，眼窩前頭皮質，扁桃体などが報告されている。しかしながら，予測誤差が生じた後に報酬価値が更新されるメカニズムに関しては明らかにされていない。本研究では，健康成人 35 名を対象に磁気共鳴画像法（MRI）を用いて撮像された脳の形態情報や安静時脳活動，金銭的強化学習の課題遂行中の脳活動情報，質問紙検査の結果との関連を検討し，健康な人における金銭的強化学習の神経基盤を調べることが目的である。2023 年度は，35 名のデータを取得し，データ取得を完了した。現在，データ解析を進めている。

39. 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

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。2023 年度は種々の承認手続き，及び実験装置納品に時間が掛かった為，データ取得は行わず，実験準備を進めた。

40. 大規模計算による個々人の脳最適刺激モデルの開発

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）

経頭蓋磁気刺激(TMS)は，脳組織を非侵襲かつ局所的に刺激する技術として，脳外科手術の術前診断における運動機能のマッピングなどに利用されている。TMS の原理は，大電流をコイルに流した際に発生する磁界により，ファラデーの法則に従って誘導される脳内電流によるものである。一方，脳の組織構成は複雑であり，故に誘導される電流分布は一様ではなく，刺激部位の特定は容易ではない。

本研究では，生理学研究所で取得した MR 画像の T1 強調画像より，FreeSurfer を用いて灰白質や白質と行った脳内組織の表面メッシュデータを作成， また T1，T2 強調画像を併用することにより，皮膚，頭蓋，脳骨髄液など頭部内のその他の組織のメッシュデータを作成した（n=12）。最後に，これらのメッシュデータを組み合わせることで個々人のボクセルモデルを生成した。

2 種類の TMS コイル（８の字コイルおよびダブルコーンコイル）を用いて，位置および角度を変化させた刺激実験を実施，運動誘発電位を観測し，安静時運動閾値と潜時の測定を行った。次に，刺激時に記録したコイル位置，角度を計算機上で模擬することにより，その際の脳内誘導電界を数値シミュレーションにより算出した。実験ではコイル間で潜時差の存在有無がみられたことか

ら，それによりグループ化を行い，算出した脳内誘導電界を標準脳にマッピングすることで皮質活性化領域の推定を行い，比較を行った。

各コイル位置における第一背側骨間筋における運動誘発電位の平均潜時を求め， t 検定を行った結果，ホットスポット刺激の潜時に対して，それ以外の場所での潜時が有意に高い値をとった（$p< 0.05$）。また，各被験者のホットスポット刺激において，2 標本 t 検定をコイル間で行った結果，12 名中 7 名の被験者において有意な差が確認され（$p< 0.05$），有意な差がある被験者では 1.76 ±0.67 ms，有意な差が無い被験者では 0.33±0.09 ms の潜時差が確認された。

また，潜時差が無い群では，電界強度と垂直成分共に，活性化領域が脳回上部に見られるのに対して，潜時差がある群では，脳回上部のほかに中心溝の前壁にも高い領域が観測された。潜時差がある群では脳回冠部と共に脳回壁部が強く刺激されることにより神経が直接活性化したため，潜時が短くなり，結果として潜時差が生じた可能性が示唆された。

【研　究　会　報　告】

研究会報告

〔　目　　次　〕

1. 構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて
（代表・世話人：中條浩一　2023 年 9 月 4 日-9 月 5 日）…… 247
2. 細胞環境のシグナリングと計測
（代表・世話人：檜山武史　2023 年 12 月 18 日-12 月 19 日）…… 255
3. クライオ電子顕微鏡とその周辺　～最先端のデータ～
（代表・世話人：岩崎憲治　2023 年 11 月 28 日-11 月 29 日）…… 265
4. 上皮膜輸送と細胞極性形成機構の統合的理解を目指して
（代表・世話人：清水貴浩　2023 年 7 月 13 日－7 月 14 日）…… 272
5. 温度生理学研究会：温度を基軸とした生命現象の普遍性と多様性の理解を目指して
（代表・世話人：内田邦敏　2023 年 9 月 21 日-9 月 22 日）…… 281
6. 痛み研究会：痛みの統合的理解とその制御に向けて
（代表・世話人：中川貴之　2024 年 1 月 11 日-1 月 12 日）…… 292
7. TRP 研究会 2023～新しい扉を拓く TRP チャネル
（代表・世話人：城戸瑞穂　2023 年 5 月 25 日-5 月 26 日）…… 306
8. 2023 年度　生理研心血管研究会
（代表・世話人：久場敬司　2023 年 10 月 12 日－10 月 13 日）…… 320
9. 臓器連関による生体恒常性維持機構と生体活動の統合的理解
（代表：岩部美紀　2024 年 1 月 27 日－1 月 28 日）…… 339
10. 食欲・食嗜好を形成する感覚・内分泌・神経基盤研究会 2023（食欲･食嗜好研究会）
（代表・世話人：岩崎有作　2023 年 12 月 16 日－12 月 17 日）…… 350
11. 情動の本質を捉える最先端アプローチ
（代表・世話人：笠井淳司　2023 年 9 月 25 日－9 月 26 日）…… 366
12. シナプスで切り開く脳神経機能の理解
（代表・世話人：佐藤達雄　2023 年 10 月 19 日-20 日）…… 373
13. 価値判断を生み出す脳の仕組み　点と線から神経回路のスケーラビリティーを捉えられるか？
（代表者：山田　洋　2023 年 9 月 25 日－9 月 26 日）…… 384
14. 力学系の視点からの脳・神経回路の理解
（代表・世話人：北野勝則　2022 年 6 月 29 日－6 月 30 日）…… 390
15. 多次元脳形態研究会
（代表・世話人：一戸紀孝　2023 年 12 月 14 日－12 月 15 日）…… 396
16. 大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能，その作動原理
（代表・世話人：田中康裕　2023 年 10 月 12 日－10 月 13 日）…… 402
17. Diverse approaches to understanding learning and memory
（代表・世話人：Thomas McHugh　2023 年 9 月 26 日－9 月 27 日）…… 405
18. 胎児脳発達研究の異分野融合に関する研究会
（代表・世話人：丸山千秋　2024 年 2 月 16 日－2 月 17 日）…… 414
19. 極限環境適応
（代表・世話人：金尚宏　2023 年 11 月 9 日－11 月 10 日）…… 420

20. 脳神経倫理研究会
（代表・世話人：中澤栄輔　2024 年 1 月 26 日）…… 428
21. 細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線
（代表・世話人：日比野　浩　2023 年 9 月 14 日－9 月 15 日）…… 430
22. 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
（代表・世話人：　田井中　一貴　2023 年 10 月 27 日）…… 447

1.　構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて

2023 年 9 月 4 日－9 月 5 日

代表・世話人：中條浩一（自治医科大学･医学部統合生理学部門）

所内対応者：久保義弘（生理学研究所･神経機能素子部門）

（1）休止状態の膜電位感受性ナトリウムチャネルで観察された電位センサードメインのポアドメインからの解離とチャネル間での二量体化

角野　歩[1]，炭竈享司[1]，柴田幹大[1]，**入江克雅**[2]

（[1]金沢大学 ナノ生命科学研究所，[2]和歌山県立医科大学 薬学部）

（2）痒み受容体として知られる MrgD の構造解析

鈴木翔大（東京医科歯科大学 高等研究院 細胞構造生理学分野）

（3）電位・Ca^{2+} 依存性チャネル Slo1 と制御サブユニット γ1 の複合体構造とその機能制御機構の解明

山之内大地[1]，糟谷　豪[2]，中條浩一[2]，木瀬孔明[1]，濡木　理[1]

（[1]東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻，[2]自治医科大学 医学部 生理学講座統合生理学部門）

（4）新規 KCNQ1 チャネル修飾サブユニットの同定

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）

（5）細胞質中 RAF 分子の構造分布とダイマー形成をとらえる 1 分子 FRET 計測

岡本憲二，佐甲靖志（国立研究開発法人理化学研究所 開拓研究本部 佐甲細胞情報研究室）

（6）シングルチャネル解析から推定するアクアポリン６のイオン透過孔

真木孝尚[1]，老木成稔[2]，岩本真幸[1]

（[1]福井大学 医学系部門 生命情報医科学講座 分子神経科学分野，[2]福井大学 高エネルギー医学研究センター）

（7）有尾両生類に見出された，TRPV1 の低い高温活性化閾値決定の分子基盤

堀　翔悟[1]，白井　剛[1]，立山充博[2]，久保義弘[2]，齊藤　修[1]

（[1]長浜バイオ大学 バイオサイエンス研究科，[2]生理学研究所 神経機能素子研究部門）

（8）イオンチャネル研究はイオン透過機能をどれだけ超越できるか？

森　泰生（京都大学大学院 工学研究科 合成･生物化学専攻）

（9）神経における電位依存性カリウムチャネルの時空間動態解析

好岡大輔，岡村康司（大阪大学大学院 医学系研究科 統合生理学教室）

(10) チャネル機能解析に基づくチャネル病診断パイプラインの構築

久保田智哉，髙橋正紀

（大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 生体病態情報科学講座 臨床神経生理学）

(11) 微細構造体内におけるカルシウムシグナリングの機能解析

竹内裕子，倉橋　隆（大阪大学大学院 生命機能研究科 生理学研究室）

(12) 無脊椎動物オプシンを「よい」光操作ツールに改変する

塚本寿夫（神戸大学大学院 理学研究科 生物学専攻 神戸大学 次世代光散乱イメージング科学研究センター）

(13) 構造情報を基盤とした光駆動性チャネルの創製と分子機能の理解

藤原祐一郎（香川大学 医学部 分子生理学 香川大学国際希少糖研究教育機構 分子ツール開発部門）

(14) 単一チャネル電流におけるフリッカーゲートの新しい解析法

吉田俊之[1]，**老木成稔**[2]

（[1] 福井大学 工学系部門 情報･メディア工学，[2] 福井大学 高エネルギー医学研究センター）

【参加者名】

真木孝尚（福井大学），高橋正紀（大阪大学），，塚本寿夫（神戸大学），劉　嘉瑩（自治医科大学），藤原 祐一郎（香川大学），大嶋篤典（名古屋大学），河合喬文（大阪大学），川鍋　陽（香川大学），水谷夏希（大阪大学），中條浩一（自治医科大学），竹内裕子（大阪大学），織田祥徳（名古屋大学），久保田智哉（大阪大学），田中 康太郎（名古屋大学），岩本真幸（福井大学），陳 以珊（和歌山県立医科大学），鈴木翔大（東京医科歯科大学），老木成稔（福井大学），入江克雅（和歌山県立医科大学），岡本憲二（国立研究開発法人理化学研究所），佐甲靖志（理化学研究所），真栄田有紀（和歌山県立医科大学），好岡大輔（大阪大学），堀　翔悟（長浜バイオ大学），齊藤　修（長浜バイオ大学），中村美南（自治医科大学），小川治夫（京都大学），森　泰生（京都大学），岡田　亮（産業医科大学），森　梨沙（大阪大学），Andriani Rizki Tsari（大阪大学），岡村康司（大阪大学），原　雄二（静岡県立大学），山之内大地（東京大学），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，「構造情報を基盤とした膜機能分子の生理機能理解に向けて」と題し，2023 年 9 月 4 日（月）～5 日（火）の 2 日間にわたって，Covid-19 以降はじめて生理学研究所で対面開催された。参加者数はおよそ 40 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，昨今爆発的に増えている構造情報をベースに，いかに膜タンパク質の機能を理解していくか，ということをテーマに，若手～中堅の研究者を中心に，イオンチャネルや GPCR などの構造解析あるいは機能解析に関する講演を行った。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による構造解析，一分子 FRET 計測，一分子イメージング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，「イオンチャネル研究はイオン透過機能をどれだけ超越できるか？」と題し，京都大学の森泰生教授が特別講演を行った。また二日目の最後には，福井大学の老木成稔教授が「単一チャネル電流におけるフリッカーゲートの新しい解析法」として，低い周波数のフィルタを通すことで，フリッカ現象での状態間遷移の速度定数を推定できることが紹介された。

講演時間は基本的に 22 分で，討論時間と併せ 30 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が行われ，改めて研究会を対面で開催する重要性を認識することができた。

（1） 休止状態の膜電位感受性ナトリウムチャネルで観察された電位センサードメインのポアドメインからの解離とチャネル間での二量体化

角野　歩[1]，炭竈享司[1]，柴田幹大[1]，**入江克雅**[2]
（[1]金沢大学 ナノ生命科学研究所，[2]和歌山県立医科大学 薬学部）

電位依存性カチオンチャネル（VGCC）は，膜電位の変化を感知しチャネル開口を行うため神経伝達に不可欠である。VGCC の休止状態は膜電位の脱分極を感知してチャネル開口への待機状態であるため，機能サイクルでの重要な構造であるが，この状態の構造情報は少ない。その理由は，膜電位存在下での構造解析を行うことは難しいためである。VGCC は電位センサードメイン（VSD）とポアドメイン（PD）の 2 つのドメインからなるが，休止状態の構造は 0 mV の膜電位で休止状態をとる NavAb 変異体の VSD と PD をジスルフィド結合にて架橋した構造が得られているのみである。この一方で，分子動力学計算において，電位依存性カリウムチャネルの休止状態で VSD が PD から解離することが予測されているが，このような VSD の解離を観察した実験結果は未だない。

高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)は, 生体分子の立体構造を単一の分子から得ることができる。そこで, VSD が PD と常に隣接しているかを評価するために，電位依存性が異なる 3 つの NavAb 変異体について HS-AFM による一分子観察を行った。これにより，0mV の膜電位で休止状態をとりやすい変異体の VSD が PD から解離するのを観察した。さらに，チャネル間で二量体化した VSD が観察され，この二量体化が VGCC の正の協同性を説明する要因となりうることが理論的に予測された。

（2） 痒み受容体として知られる MrgD の構造解析

鈴木翔大（東京医科歯科大学 高等研究院 細胞構造生理学分野）

G タンパク質共役型受容体(GPCR)はヒトでは約 800 種類以上存在する巨大なファミリーを形成する膜タンパク質群であり，細胞外の情報を細胞内に伝達するセンサーとしての役割を果たし，多岐にわたる生理現象に関わる。GPCR は大きく class A, B, C, F に分類され，class A はさらに α, β, γ, δ に分類される。δ-branch の GPCR は，リガンド認識機構や，受容体活性化機構が他のグループよりも多様性に富んでいるにも関わらず，構造学的な知見が乏しい。その一つである Mas-related-G protein coupled receptor family (Mrgpr) は硬骨魚類と四肢動物が分岐した後に，四肢動物が発展させた比較的新しい受容体群であり，主に DRG ニューロンに発現しており，かゆみ，アレルギー，侵害受容シグナルに積極的に関与している。Mrgpr に属する MrgD は β-alanine を認識し，Gs,Gi,Gq を活性化することで KCNQ の活性を阻害による興奮性調節や, TRPA1 を介したヒスタミン非依存性の痒みや痛みを誘導する。すなわち MrgD の活性の調節は神経痛等の新たな治療薬候補となりうる。本研究では β-alanine が結合した MrgD と G タンパク質の複合体を形成させ，構造解析を行った。MrgD の構造解析からリガンド結合部位は浅く，一部が溶媒に露出したポケットを形成することが明らかとなった。約 80 %の GPCR に保存される TM6 の中心に位置するトグルスイッチと呼ばれるトリプトファンは MrgD ではセリンに置き換えられており，TM6 と TM3 が近接し，他の受容体に見られるリガンド結合部位を塞いでいるようであった。さらにリガンドが結合していない MrgD の構造, 近年進展の目覚ましい AF2 の不活性型の予測構造を通じて細胞外側の TM6 の構造変化がリガンド依存的な MrgD の活性に重要であることが示唆された。

（3） 電位・Ca^{2+} 依存性チャネル Slo1 と制御サブユニット γ1 の複合体構造とその機能制御機構の解明

山之内大地[1]，糟谷　豪[2]，中條浩一[2]，木瀬孔明[1]，濡木　理[1]
（[1]東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻，[2]自治医科大学 医学部 生理学講座 統合生理学部門）

多くのイオンチャネルは制御サブユニット（auxiliary subunit）と複合体を形成することで多様な生理的機能を獲得する。電位・Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネル Slo1 は β1-4 や γ1-4 制御サブユニットと複合体を形成し，電位・Ca^{2+} 依存性やキネティクスが多様に変化する。特に一回膜貫通型タンパク質 γ1 が Slo1 と複合体を形成すると，電位依存性が大きく過分極側へとシフトすることで，非興奮性細胞においても Slo1 が機能する。Slo1-γ1 複合体は分泌上皮細胞などで発現し，分泌液中に K^+ を放出することで免疫機能などに関わることが示唆されている。本研究では，Slo1-γ1 複合体の構造解析と電気生理学的解析によって γ1 による Slo1 の制御機構を明らかにすることを目指した。その結果, γ1 の膜貫通領域が Slo1 の電位センサードメインと相互作用し，これまでに報告されている電位依存性イオンチャネル複合体とは異なる機構で電位感知の中心的役割を担う S4 ヘリックスを脱分極状態で安定化していることが分かった。また細胞内領域では γ1 の Arg クラスターが Slo1 の Ca^{2+} センサードメインと相互作用し，Ca^{2+} 結合状態を安定化することによって，Slo1 の電位依存性が制御されることが分かった。さらに，

これらの相互作用によって，γ1 が従来知られていた電位依存性だけでなく，Ca^{2+} 依存性も制御することを明らかにした。

（4） 新規 KCNQ1 チャネル修飾サブユニットの同定

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）

イオンチャネルの多くは，修飾サブユニットと複合体を形成して機能する。修飾サブユニットはイオンチャネルに直接結合し，イオンチャネルの発現量や局在，性質（電流量や活性化/不活性化の速度など）などに影響を与えることで，イオンチャネル単独とは異なる機能の獲得をもたらす。KCNE1 (MinK) は 1 回膜貫通型のタンパク質で，1988 年に内匠らによってはじめて同定された。その後電位依存性 K^+ チャネルの KCNQ1 の修飾サブユニットであり，両者の複合体が心臓の I_{Ks} 電流を構成することが 1996 年に初めて確認された。これまでに KCNE1 から KCNE5 まで 5 種類の KCNE 遺伝子が同定されており，そのすべてが KCNQ1 チャネルの機能を修飾することが報告されている。2001 年に KCNE5 が命名されたのを最後に新規の KCNE 遺伝子は報告されていなかったが，今回我々は既知の KCNE 遺伝子とは異なる KCNE 様の遺伝子をゼブラフィッシュのゲノムより発見した（仮に KCNE6 とする）。生物種間の配列探索を行うことで, KCNE6 遺伝子は魚類から哺乳類まで脊椎動物に広く存在することを明らかにした。そして，電気生理解析とゼブラフィッシュを用いたプロモーター解析により, KCNE6 のアミノ酸配列は KCNE3 に近いが KCNQ1 の機能修飾能は KCNE1 に近いこと，そして少なくともゼブラフィッシュでは心臓に発現していることがわかった。以上から, KCNE6 は 20 年以上ぶりの新規 KCNE サブタイプであることが強く示唆された。

（5） 細胞質中 RAF 分子の構造分布とダイマー形成をとらえる 1 分子 FRET 計測

岡本憲二，佐甲靖志（国立研究開発法人理化学研究所 開拓研究本部 佐甲細胞情報研究室）

蛋白質分子の細胞中での構造は，リン酸化などによる制御，二量体（多量体）形成，多分子との複合体形成，などさまざまな要因によって大きく変化する場合がある。たとえばキナーゼ分子 CRAF は，RAS-mitogen activated protein kinase (MAPK) 信号伝達経路において，構造が開くことで活性化し，下流分子に信号伝達すると考えられている。しかし，構造に影響すると考えられる相互作用分子やリン酸化サイトがそれぞれ複数知られており，また，中央に長い天然変性領域が含まれることもあり，開・閉どちらの状態に関しても全長分子の具体的な構造は分かっていない。われわれは, 生きた HeLa 細胞の細胞質中の CRAF の構造状態を調べるため，1 分子 FRET（single-molecule FRET: smFRET）計測をおこなった。拡散分子を 1 個ずつ蛍光バーストとして検出することで，Alternating Laser EXcitation (ALEX) 法によって褪色した色素の影響を取り除きながら，分子毎に FRET を求めることができる。天然型 CRAF の上皮成長因子（epidermal growth factor: EGF）刺激前後や，天然型と変異型 CRAF との間での smFRET 分布の比較から，少なくとも 3 つの構造状態が混在すること，14-3-3 との相互作用が重要であることなどを明らかにすることができた。また，バーストの蛍光強度分布を詳しく調べることで，細胞中でのダイマー形成をとらえることも可能になった。

（6） シングルチャネル解析から推定するアクアポリン６のイオン透過孔

真木孝尚[1]，老木成稔[2]，岩本真幸[1]
（[1]福井大学 医学系部門 生命情報医科学講座 分子神経科学分野，
[2]福井大学 高エネルギー医学研究センター）

水チャネル・アクアポリン（AQP）は哺乳類に 13 種類存在し，水などの非極性の低分子を透過させる。一方，そのサブタイプの一つである AQP6 は水に加えイオンも透過させるユニークな特性を持つ。AQP はホモ 4 量体を基本構造とし，水透過孔は各単量体に存在する。また，ホモ 4 量体の回転対称軸にも孔（中央孔）の存在が推定されているため，イオンは AQP6 の水透過孔を利用して流れているのか，議論が続いている。本研究ではイオン透過孔の特性を明らかにすることを目指し，ヒト AQP6 を接触バブル二重膜に再構成し，シングルチャネル電流測定を行った。その結果，100 mM NaCl 溶液中で～630 pS の大きな単位コンダクタンスを示すことが分かった。またイオン選択性を測定すると，酸性溶液ではアニオン選択性（$PNa/PCl = 0.14$）であった。驚くべきことに，中性溶液ではカチオン選択性（$PNa/PCl = 9.8$）に変化した。これらの結果から，ヒト AQP6 のイオン透過孔は広いことが示唆された。AQP6 は構造未決定であるため，構造予測すると，ヒト AQP6 のホモ 4 量体の中央孔は水透過孔よりも広く，中央孔がイオン透過孔の候補と考えられた。

（7） 有尾両生類に見出された，TRPV1 の低い高温活性化閾値決定の分子基盤

堀　翔悟[1]，白井　剛[1]，立山充博[2]，久保義弘[2]，齊藤　修[1]
（[1]長浜バイオ大学 バイオサイエンス研究科，[2]生理学研究所 神経機能素子研究部門）

TRPV1 は，哺乳類において 43 °C 以上の高温やカプサイシン，組織の酸性化等の多刺激に応答する痛み受容体として機能する。TRPV1 の開口メカニズムの研究は世界的に行われているが, TRPV1 がどの様なメカニズムで高温刺激により開口するのかは未だ明らかになっていない。我々は，低温環境を好む有尾両生類が獲得している TRPV1 の分子機能変化を明らかにすることで, TRPV1 が特定の侵害温度を認識し開口する分子基盤の解明を目指した。これまでの研究により，有尾両生類 4 種が持つ TRPV1 は他の四肢動物が持つ TRPV1 に比べ 10 °C 程度低い温度から開口する，非常に高感度な温度センサーである事を明らかにしたと共に，N 端の第一アンキリンリピート（ANK1）に存在する 2 か所のアミノ酸（128Q,154L）の置換が，低い高温活性化閾値の獲得に繋がっている事を突き止めた。更に，分子機構として「N 末領域構造の安定性が TRPV1 の開口温度を制御している」という仮説のもと，TRPV1 タンパク質の自由エネルギー変化（ΔΔG）と開口温度の関係性について評価した所，128Q と 154L 座標の置換による開口温度の変化が，ΔΔG と負の相関関係をもつ事が判明した。以上から，有尾両生類 TRPV1 は, その ANK1 領域内での点変異の獲得により N 末の構造安定性を下げる事で，高温開口閾値を低下させているというメカニズムが示唆された。

（8） イオンチャネル研究はイオン透過機能をどれだけ超越できるか？

森　泰生（京都大学大学院 工学研究科 合成･生物化学専攻）

形質膜越えの Ca^{2+} 流入を担う Ca^{2+} チャネルは多様であり，その一翼を担う TRP タンパク質群も 28 遺伝子がコードする。同一細胞に存在する個々の TRP チャネルは特定の生理応答を誘導できることを，研究成果は示して

きた。一方，どの Ca^{2+} チャネルも細胞質内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる機能を備える。つまり，単純な Ca^{2+} 透過機能だけで各チャネルの生理的独自性は説明できない。その合理的な説明としては，個々の TRP アイソフォームが独特の他タンパク質分子に複合体形成を介して会合・作用し，特定のシグナル経路を選択的に作動させるという，シナリオが考えられる。また，意外に考慮されてこなかったのが，直接相互作用を介して相手タンパク質に発揮する「非チャネル機能」である。そもそも，TRP アイソフォーム特有の「非チャネル機能」の研究の端緒となったのは，Chanzyme (Channel+enzyme) と呼ばれる TRPM2，TRPM6，TRPM7 の C 末端領域に弱いながらも存在する酵素活性である。特に，TRPM7 ではチャネル形成部分から切り離された C 末端ドメインが，ヒストンリン酸化を介するクロマチンリモデリング，細胞死等を引き起こす。TRPM2 と TRPM8 に関しても，タンパク質間相互作用を介した非チャネル機能が提案されているが，その意義は判然としない。本研究会では，TRPM2 チャネルがタンパク質間相互作用を介して「非チャネル機能」をどのように発揮し，マクロファージの機能分極における生物学的意義を発揮するかの追究に言及し，イオンチャネルの「非チャネル機能」という概念を検証してみたい。

（９） 神経における電位依存性カリウムチャネルの時空間動態解析

好岡大輔，岡村康司（大阪大学大学院 医学系研究科 統合生理学教室）

M チャネル（Kv7.2/7.3）は神経の興奮性を決定する最も重要な電位依存性 K^+ チャネルの一つである。神経における M チャネルの制御機構は，トラフィッキング制御と活性制御に大別される。前者については，神経の軸索起始部（Axon initial segment = AIS）における M チャネルの空間パターンが神経興奮性に直結することが知られている。後者についても，M チャネルの活性に関わるアミノ酸残基がこれまでに多く同定されている。しかし，それら M チャネルの活性制御部位がトラフィッキング制御にも関与するか否かは未だ十分に検証されていない。そこで本研究では，M チャネルの活性制御とトラフィッキング制御の関連を解明することを目指し，活性制御部位に変異を導入した低活性型 M チャネルの神経細胞内局在を調べた。その結果，活性制御部位の変異は M チャネルの AIS 局在効率をチャネル活性依存的に減少させることが分かった。さらに，1 分子イメージング解析により，活性制御部位の変異は主に M チャネルの側方拡散とエキソサイトーシス過程に影響を与えることが判明した。以上のように，本研究は M チャネルの活性制御部位がトラフィッキング制御においても重要な役割を担うことを明らかにした。

（１０） チャネル機能解析に基づくチャネル病診断パイプラインの構築

久保田智哉，髙橋正紀
（大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 生体病態情報科学講座 臨床神経生理学）

チャネル病は，神経や骨格筋などに発現するイオンチャネルをコードしている遺伝子の変化により発症する。NGS 解析の普及により，新規変異同定例は増えているが，病原性が不明なものが多い。新規変異の病原性確定には，チャネルの機能解析により，同定した変異が機能獲得型であるか，機能喪失型であるか，さらにその機能変化が臨床症状と結びつくかを検証することが重要である。そのため，新規変異の病原性を系統立てて評価するパイプライン確立が重要である。我々は，新たに作成した Cell membrane protein targeting assay により，チャネル蛋白の膜発現効率を半定量的に評価することで，疾患変異チャネルの膜発現効率のカタログ化を進めている。

また，チャネル病では治療薬がなく，その開発が進ん

でいない。特に，筋チャネル病の一つである低カリウム性周期性四肢麻痺（HypoPP）は，電位感受性ドメインの変異により発症し，Gating pore 電流と呼ばれる異常漏洩電流が病態の中心と判明してからも，有効な治療薬はないままである。我々は，HypoPP のモデル細胞を作成し，Gating pore 電流による細胞内へのプロトン流入を，蛍光信号として検出することに成功した。我々のモデル細胞は，チャネル病治療開発ツールの一つとなりうる。

（１１） 微細構造体内におけるカルシウムシグナリングの機能解析

竹内裕子，倉橋　隆（大阪大学大学院生命機能研究科 生理学研究室）

嗅細胞のシグナル伝達では cAMP を介して線毛上の CNG チャネル・$Cl_{(Ca)}$ チャネルが連続的に働く。cAMP による CNG チャネルの開口で Ca^{2+} は線毛内へ流入し，嗅覚の信号増幅と順応という 2 つの主要な機能を支えている。信号増幅は $Cl_{(Ca)}$ チャネルの開口によって起こり，順応は CNG チャネルへの Ca^{2+} フィードバックによって制御される。一見すると互いに打消し合うようにも見えるが，実際の線毛内での機能を知るためには，線毛の興奮と線毛内の Ca^{2+} を直接同時に測定する必要がある。しかし，線毛は直径 100−200 nm の微細構造体であるため技術的な困難が伴い，生理学的実験や系統的な解析が行えなかった。私達は単一嗅細胞線毛の LSM レーザー光による局所 Ca^{2+} イメージング，ケージド cAMP の局所光解離を同時に行い，嗅線毛内一区画での cAMP ジャンプに対するチャネル活動と Ca^{2+} 濃度変化をミリ秒分解能でリアルタイム同時測定した。その結果，順応では Ca^{2+} が CNG チャネルを介して流入した後，ゆっくりと CNG-CAM 複合体に結合して暫く結合した状態になっており，Cl チャネルによる信号増幅は Ca^{2+} が CNG-CAM に結合するまでの間に行われ，Ca^{2+} が CAM に結合するにつれて減少し，Ca^{2+} が CAM に結合しきると消失するという，Ca^{2+} による線毛内での機能分離の可能性が示唆された。

（１２） 無脊椎動物オプシンを「よい」光操作ツールに改変する

塚本寿夫
（神戸大学大学院 理学研究科 生物学専攻 神戸大学次世代光散乱イメージング科学研究センター）

2002−2003 年に緑藻類クラミドモナスからチャネルロドプシンが発見され，2005 年にチャネルロドプシンを用いた神経興奮の光誘導が報告されて以来，光で細胞応答を操作する光遺伝学は非常に発展し，とくに神経科学分野においては基盤技術の一つとなるまでに成熟している。この成熟過程において，光操作ツールの選択肢もチャネルロドプシン一本槍から，他の光受容タンパク質群へと広がってきた。このような非チャネルロドプシン光操作ツールの代表例として，光駆動型 G タンパク質共役受容体（GPCR）である動物オプシンがある。これまでは，哺乳類の視細胞で機能するオプシンが光操作ツールとして用いられてきた。最近では，無脊椎動物から見出されたオプシン類が，光刺激で持続的な細胞応答を引き起こすことができ，オプシンの発色団としてはたらくレチナール（ビタミン A 誘導体）が少ない組織でも機能できることから，「よい」光操作ツールとして注目されている。今回私たちは，いろいろな無脊椎動物由来のオプシンを吟味および改変することにより，GPCR が駆動する多数のシグナル経路のうち特定の経路を選択的に光操作できるツールや，組織透過性の高い長波長の光によって細胞応答をオン・オフできるツールの開発に成功した。

（１３） 構造情報を基盤とした光駆動性チャネルの創製と分子機能の理解

藤原祐一郎
（香川大学 医学部 分子生理学 香川大学国際希少糖研究教育機構 分子ツール開発部門）

近年，オプトジェネティクスと称して藻類由来チャネルロドプシンなどの光駆動性チャネルは神経回路機能の解析ツールとして研究が進んでいる。より使いやすい新しい光駆動ロドプシンを原核生物から見つける努力が行われている。一方，光駆動性チャネルを人工的に創る試みも行われているが容易ではない。本研究では，光照射により異性化するアゾベンゼン誘導体をイオンチャネルに架橋し，光駆動性イオンチャネルの作成を試みた。azobenzene di-maleimide は紫外線によりシス型（5-12 Å），青色可視光によりトランス型（19 Å）に異性化する。Cys を導入した昆虫のフルクトース受容体チャネル変異体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ，azobenzene di-maleimide を架橋し，光照射を行いながら電気生理学的に解析を行った。光照射に応答して開閉するイオンチャネル変異体を複数得ることができた。本研究の 2 つ目の目的として，得られた Cys 変異体の蛋白質構造上の位置情報と，アゾベンゼン異性化により変化する距離情報を基に，フルクトース受容体チャネルの開閉構造モデルを作成した。以上の試みから，イオン透過路が開くチャネルの動的構造変化が明らかになった。

（１４） 単一チャネル電流におけるフリッカーゲートの新しい解析法

吉田俊之[1]，**老木成稔**[2]
（[1] 福井大学 工学系部門 情報･メディア工学，[2] 福井大学 高エネルギー医学研究センター）

単一チャネル電流ではしばしばフリッカ現象が見られる。ゲーティングの状態間遷移速度が記録時間帯域を上回り，単一チャネル電流の開閉 2 状態間遷移を離散的に捉えられない。このようなフリッカは従来の時系列解析法ではキネティクス解析ができない（missed event 問題）。FitzHugh は電信信号とのアナロジーから単一チャネル電流ヒストグラムを利用する方法を発見した。一次（one-pole）フィルタを通した単一チャネル電流はその電流ヒストグラムが β 分布となることを理論的に導き出した。今回，この方法をデジタル信号解析法に則って新しく生まれ変わらせた。単一チャネル電流はその矩形波形を維持させるため，通常 multi-pole Bessel フィルタを通して記録する。私たちは Bessel フィルタの後に post-filtering として one-pole フィルタを適用し，このときフィルタの遮断周波数を変動させる方法を考案した。シミュレーションデータで検討すると，状態間遷移速度を推定するには，その速度よりも遥かに低い遮断周波数のフィルタを通す必要があるという直感に反する結果になった。また遮断周波数よりも速いフリッカでもその速度定数を推定することができた。BPoF 法は他の単分子機能解析でも遷移速度を推定するために適用可能である。

2. 細胞環境のシグナリングと計測

2023 年 12 月 18 日－12 月 19 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）ダイヤモンド電極を用いた緑内障点眼薬ブリモニジンの電気化学測定

小川梨紗[1]，○緒方元気[1]，山岸麗子[2]，本庄　惠[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)

（2）皮下間質液中のグルコース連続計測を目指したマイクロニードル開発

○高井まどか，Shicheng Zhou（東京大学 工学部 バイオエンジニアリング専攻）

（3）マウス内耳の極微量な特殊細胞外液に含まれるタンパク質の同定

○福田雅俊[1,2]，稲生大輔[1]，岡西広樹[3]，若井恵里[1]，太田有美[2]，

佐藤　崇[2]，猪原秀典[2]，金井好克[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]大阪大学 大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学，

[3]大阪大学 大学院医学系研究科 薬理学講座 生体システム薬理学)

（4）電気化学発光法を用いた細胞が放出する ROS 検出法の検討

○増子美侑[1]，平本　薫[2]，阿部博弥[1,2]，伊野浩介[1]，珠玖　仁[1]

([1]東北大学 大学院工学研究科，[2]東北大学 学際科学フロンティア研究所)

（5）Unlocking Single-Molecule Control with a Flexible Nanofluidic Valve

Nattapong Chantipmanee[1]，Hiroto Kawagishi[2]，Shun-ichi Funano[3]，Yo Tanaka[3]，○許　岩[1,2]

([1]Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Metropolitan University,

[2]Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University,

[3]Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN.)

（6）細胞機能の in situ 計測に向けた多孔膜電気化学デバイス

○宇田川喜信[1]，伊野浩介[1]，阿部博弥[1,2]，珠玖　仁[1]

([1]東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻，[2]東北大学 学際科学フロンティア研究所)

（7）クローン病増悪における腸管内脂質の役割

○香山尚子[1,2] ([1]大阪大学大学院 医学系研究科 免疫制御学教室，[2]大阪大学 高等共創研究院)

（8）蛋白質一分子キネティクス解析におけるフリッカー現象の新しい解析法

吉田俊之[1]，○老木成稔[2]

([1]福井大学 工学系部門 情報･メディア工学，[2]福井大学 高エネルギー医学研究センター)

（9）脂質二分子膜の安定化技術の開発とイオン透過

荘　葦白，宋和慶盛，北隅優希，○白井　理（京都大学 大学院農学研究科 応用生命科学専攻）

(10) 多階層的アプローチで膜輸送体の隠れた生理基質を明らかにする

Wiriyasermkul Pattama[1,2]，　○永森收志[2]

([1]岩手大学 農学部 応用生命化学，[2]東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センター)

(11) 小胞体（ER）に発現する新規 K^+ ポンプの分子生理機能

○藤井拓人，三浦　基，矢後亜沙佳，池田　瞬，清水貴浩，酒井秀紀

（富山大学 薬学部 薬物生理学）

（12）口喝中枢と唾液調節

前田夢咲[1]，吉田竜介[2]，美藤純弘[2]，○檜山武史[3]
（[1]岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学，[2]岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 口腔生理学，
[3]鳥取大学 医学部 統合生理学）

（13）核内移行性を示すポルフィリン誘導体の創製

○早川夏海[1]，東條敏史[2]，近藤剛史[1,3]，湯浅　真[1,3]
（[1]東京理科大学 創域理工学部 先端化学科，[2]東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科，
[3]東京理科大学 研究推進機構 総合研究院）

（14）NaCl 添加によってリポソームに薬剤を封入する方法

○吉田裕美，山﨑　毅（京都工芸繊維大学 分子化学系）

（15）Unraveling the Secrets of Single Exosome Lipid Membranes: Advancing from Nanofluidic FRET to Nanofluidic Single-Molecule FRET

○Chantipmanee Nattapong[1]，Sato Yusuke[2]，Misawa Tomoka[3]，Tanaka Yoko[3]，Takahashi Akiko[3]，許 岩[1,4,5]
（[1]Department of Chemical Engineering, Osaka Metropolitan University,
[2]Department of Chemistry, Tohoku University,
[3]Japanese Foundation for Cancer Research，[4]Japan Science and Technology Agency（JST), PRESTO,
[5]Japan Science and Technology Agency（JST), CREST）

（16）分子インプリントによる生体分子計測

○中尾彰宏[1]，西井　僚[1]，孫　術益[1]，板垣賢広[1]，緒方元気[2]，栄長泰明[2]，日比野　浩[3]，椎木　弘[1]
（[1]大阪公立大学 大学院工学研究科 表面計測化学研究グループ，
[2]慶応義塾大学 理工学部，[3]大阪大学 ・大学院医学研究科）

（17）平板ダイヤモンド電極による筋弛緩薬ダントロレンの電気化学的解析

○柴山礼寛[1]，緒方元気[2]，Norzahirah Ahmad[1]，太田　岳[1]，稲生大輔[1]，栄長泰明[2]，日比野　浩[1]
（[1]大阪大学 大学院医学系研究科 統合薬理学，[2]慶應義塾大学 理工学部化学科 無機物性科学研究室）

（18）プラズマ活性水の藻類への作用機序

○寺島千晶[1,2,3]，手嶋勝弥[2,3]
（[1]東京理科大学 創域理工学部 先端化学科，
[2]東京理科大学 総合研究院 スペースシステム創造研究センター，[3]信州大学 先鋭材料研究所）

【参加者名】

板垣賢広（大阪公立大学），市川柚香（東京理科大学），岩本真幸（福井大学），宇田川喜信（東北大学），老木成稔（福井大学），緒方元気（慶應義塾大学），香山尚子（大阪大学），近藤剛史（東京理科大学），椎木　弘（大阪公立大学），珠玖　仁（東北大学），柴山礼寛（大阪大学），清水貴浩（富山大学），許 岩（大阪公立大学），白井　理（京都大学），高井 まどか（東京大学），寺島千晶（東京理科大学），中尾彰宏（大阪公立大学），長田広樹（鳥取大学），永森収志（東京慈恵会医科大学），早川夏海（東京理科大学），日比野　浩（大阪大学），檜山武史（鳥取大学），福田雅俊（大阪大学），藤井拓人（富山大学），増子美侑（東北大学），村上慎吾（中央大学），吉田裕美（京都工芸繊維大学），Chantipmanee Nattapong（大阪公立大学），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，細胞集団に隣接する局所空間および微小環境の新規輸送現象が同定され，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 16 演題，特別講演 2 演題の発表が行われた。

局所空間の先端測定技術については，ホウ素ドープダイヤモンド電極や平板ダイヤモンド電極，ホローマイクロニードル，多孔膜電極，電気化学発光法，分子インプリント技術などを用いた薬物や生体物質の計測が報告された。一方，細胞環境シグナリング研究については，イオンチャネルのフリッカー現象の新しい解析法が提案された他，膜輸送体の非標準基質の探索，小胞体に発現する新規ポンプの機能解析，グリアとニューロン間のシグナリングによって制御されている口喝中枢と唾液制御の関係，脂質二分子膜におけるイオン透過性に関する研究が報告された。さらに，生体膜に着目した新しい技術として，核膜を透過するポルフィリン誘導体，リポソームに薬剤を封入する手法，Nanofluidic Valve における分子操作の報告がなされた。また，特別講演ではクローン病の腸管におけるリピドミクス解析，プラズマ活性水の生理機序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ものと考えている。

（1） ダイヤモンド電極を用いた緑内障点眼薬ブリモニジンの電気化学測定

小川梨紗[1]，〇緒方元気[1]，山岸麗子[2]，本庄　惠[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)

緑内障は日本人の失明原因の第一位の疾患である。点眼薬による治療が一般的だが，滴下から薬理作用が惹起されるまでの時間やそのときの濃度など，眼内における薬物動態には未だ不明な点が多く，眼内の薬物濃度の移り変わりを経時的に観測する手法が求められる。一方，ホウ素ドープダイヤモンド（BDD）電極は，絶縁体であるダイヤモンドにホウ素を添加することで電極としての機能を持たせた材料であり，優れた電気化学特性や生体適合性を有することが知られている。そこで本研究では，現在広く用いられている緑内障点眼薬の一種であるブリモニジン酒石酸塩（BRM）をターゲットとし，BDD 電極による電気化学測定をした。まず，シリコン基板上に BDD を成膜した平板 BDD 電極を用いて，BRM の基礎的な電気化学特性を評価した。さらに，生体内測定を指向し，先端直径約 20 μm のタングステン針上に BDD を製膜した，微小 BDD 電極を作製した。この微小電極を用いて，豚の摘出眼から採取した体液中にて BRM 濃度を段階的に上昇させると，それに伴った電流値の上昇が観察された。次に摘出豚眼にて測定した。測定開始から 30 分後に 6 mM の BRM 標準液を 40 μL 滴下したところ，滴下 7 分後に最大濃度に達し，最大濃度は 0.3 μM と見積もられた。

（2） 皮下間質液中のグルコース連続計測を目指したマイクロニードル開発

〇高井まどか，Shicheng Zhou（東京大学 工学部 バイオエンジニアリング専攻）

ヒトの真皮に多く含まれる間質液 (ISF) は血液との成分類似性や抽出に伴う侵襲性の低さから，血液に代わる新たな医療診断の試料として注目を集めている。我々は, 中空状で, 毛細管現象を利用し ISF を抽出するホローマイクロニードル（HMN）と，ISF 中のグルコース等の成分を分析するバイオセンサを組み合わせた HMN 型バイオセンサの開発を行っている。HMN を真皮に挿入して ISF を抽出するには生体適合性材料，機械的強度及び形状の制御が重要である。本研究では，生体安全性に優れるポリ乳酸を用い，ドローイングリソグラフィ法を用いて 1 mm 以上の長さを持つ HMN を作製した。HMN に金を被覆して電極とし，グルコースオキシダーゼを双性

イオンポリマーハイドロゲルに内包させ，電極上に固定化し，ISF 中のグルコースをモニタリングする設計とした。作製した HMN は豚皮に穿刺し ISF を抽出する十分な機械的強度と先鋭化された先端形状を有し，ISF 中のグルコース濃度が選択性に連続計測が可能であった。

（３） マウス内耳の極微量な特殊細胞外液に含まれるタンパク質の同定

○福田雅俊[1,2]，稲生大輔[1]，岡西広樹[3]，若井恵里[1]，太田有美[2]，
佐藤　崇[2]，猪原秀典[2]，金井好克[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]大阪大学 大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学，
[3]大阪大学 大学院医学系研究科 薬理学講座生体システム薬理学)

超高齢化社会を迎えた我が国では，一千万人が難聴に罹患しており，その原因の解明や治療法の開発は急務である。難聴の多くは内耳蝸牛の障害に依る。蝸牛は 3 つの管腔から成るが，そのうち 2 つには外リンパ液が含まれている。この体液のイオン濃度は血液と類似する。残る 1 つの管腔には，150 mM の高 K^+ 濃度と+100 mV の高電位を示す内リンパ液が満たされている。この特殊な細胞外液は，骨に囲まれた狭小領域に分布するため，既存の手法では回収が難しく，その性状は未だ謎である。そこで本研究では，究極の体液である内リンパ液を生きたマウスから採取する方法を開発した。導電性有機溶媒を満たしたガラスピペットを用い，電位を計測しながら内リンパ液の場所を正確に同定し吸引した。次に，採取した内リンパ液の成分を外リンパ液と比較した。すると，外リンパ液にはほとんど認められないタンパク質を内リンパ液にて同定した。この体液プロファイルを活用することで，従来にない視点から内耳の機能と難聴の病態の解明を進められると期待される。

（４） 電気化学発光法を用いた細胞が放出する ROS 検出法の検討

○増子美侑[1]，平本　薫[2]，阿部博弥[1,2]，伊野浩介[1]，珠玖　仁[1]
([1]東北大学 大学院工学研究科，[2]東北大学 学際科学フロンティア研究所)

活性酸素種（ROS）は細胞内のシグナル伝達や免疫機能を担うが，その過剰な生成は細胞に損傷を与え，老化や様々な疾患を引き起こす。それゆえ，ROS の検出法の拡充は重要である。検出法として，光学的手法と電気化学的手法が一般的に利用されているが，それぞれには長所と短所が存在する。よって本研究では，これらの手法の利点を組み合わせた電気化学発光法（ECL）に着目し，活性酸素種検出への応用を試みた。ECL は電極反応に起因する化学発光を利用したイメージング手法である。発光試薬として，ルミノールの類縁体である L-012 を用いた。L-012 は H_2O_2 を共反応物として酸化電圧の印加により励起し，基底状態に戻る際に発光を生じる。ゆえに，細胞が放出する ROS の一種である H_2O_2 の検出に応用できる。Collagen 1 をコートした酸化インジウムスズ電極上でヒト肺胞基底上皮癌細胞を培養した後，リポポリサッカリドで 10 μg/ml の刺激を与えた。その後，L-012 を含む溶液を添加し，-0.6～1.3 V vs. Ag/AgCl sat. KCl の印加電圧で ECL によるイメージングを行った。1.3 V の酸化電圧のみでは，細胞由来の活性酸素種の明確な発光は見られなかった。播種細胞数，リポポリサッカリドの濃度・刺激時間の調整が必要であると考えられる。

（５） Unlocking Single-Molecule Control with a Flexible Nanofluidic Valve

Nattapong Chantipmanee[1]，Hiroto Kawagishi[2]，Shun-ichi Funano[3]，Yo Tanaka[3]，○許 岩[1,2]
（[1]Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Metropolitan University,
[2]Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University,
[3]Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN.）

Single-molecule experiments allow understanding of the diversity, stochasticity, and heterogeneity of molecular behaviors and properties hidden by conventional ensemble-averaged measurements. They hence have great importance and significant impacts in a wide range of fields. Despite its importance, achieving precise control over the flow of individual small molecules remains a formidable challenge. Currently, we achieved precise control over the flow of individual molecules using a newly developed flexible nanofluidic device. Real-time tracking under varied nanofluidic conditions reveals dynamic behaviors. Our innovative platform paves the way for actively regulated fluidic conditions, offering a profound impact on understanding and regulating single-molecule behaviors in diverse scientific applications.

（６） 細胞機能の in situ 計測に向けた多孔膜電気化学デバイス

○宇田川喜信[1]，伊野浩介[1]，阿部博弥[1,2]，珠玖　仁[1]
（[1]東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻，[2]東北大学 学際科学フロンティア研究所）

医薬品開発における候補物質の安全性や有効性を確認するために培養細胞による薬剤評価が注目されている。近年, より生体内に近い培養環境を再現できる生体模倣システムが研究されており, 多孔膜を用いたトランスウェルや微小流路デバイスによって, 血液脳関門や小腸などの臓器モデルが作製されている。それらの臓器モデルは, 免疫染色や遺伝子解析, 蛍光トレーサーを用いた透過性計測などによって評価されているが, 細胞の固定化や溶液の回収を必要とするエンドポイントな方法である。したがって, 細胞機能をリアルタイムに評価できない点が課題である。例えば, 寿命が短い生理活性物質や細胞近傍の微小環境の変化を検出することは困難である。

電気化学計測は，電極上の電気化学反応によって生じる電流変化や電位変化によるリアルタイム評価ができることから細胞分析に広く応用されている[1] 。本研究では，多孔膜上にセンサを搭載した多孔膜電極を用いて電気化学デバイスを作製し，細胞機能の in situ 計測を行った。本デバイスを用いて血管内皮細胞から放出される一酸化窒素[2] ，がんスフェロイドのグルコース消費，細胞外 pH の in situ 電気化学計測に成功した。

[1] Y. Utagawa et al., *Electrochemical Science Advances*, 2(5), 2022, e2100089.
[2] Y. Utagawa et al., A*nalytical Chemistry*, in press.

（７） クローン病増悪における腸管内脂質の役割

○香山尚子[1,2]（[1]大阪大学大学院 医学系研究科 免疫制御学教室，[2]大阪大学 高等共創研究院）

大腸や小腸では，腸内細菌が生息する管腔と免疫細胞が局在する粘膜固有層が一層の上皮細胞により隔てられている。腸内細菌の生命活動により生じる代謝産物（短鎖脂肪酸・ビタミン・二次胆汁酸・セロトニンなど）は，宿主免疫系・神経系・上皮バリアの制御において重要な役割を担っている。クローン病は，口から肛門までの全消化管に慢性の炎症や潰瘍が生じる難治性の疾患であり，世界的に患者数が増加している。メタボローム

解析やリピドミクス解析技術の発達により，クロー病患者では，腸内細菌叢の変化に伴う腸管内代謝産物の組成変化が生じていることが明らかとなっているが，各代謝産物が宿主免疫系におよぼす影響については未解明な点が多い。我々は，血漿と便を用いたリピドミクス解析により，健常者に比べクローン病の患者の腸内でリゾリン脂質やスフィンゴミエリンが増加することを見出し，病態へおよぼす影響について解析を進めている。これまでに，クローン病の患者の腸内では，ホスホリパーゼ A を有する *Escherichia coli* の増加に伴い，リゾフォスファチジルセリン（LysoPS）の産生が亢進すること，LysoPS による Th1 細胞の活性化がクローン病の増悪につながることを明らかにている。

（8） 蛋白質一分子キネティクス解析におけるフリッカー現象の新しい解析法

吉田俊之 [1]，○老木成稔 [2]
（[1] 福井大学 工学系部門 情報･メディア工学, [2] 福井大学 高エネルギー医学研究センター）

蛋白質の一分子解析により，蛋白質の広い時間・空間領域にわたるダイナミクスが解明されてきた。単一チャネル電流実験は一分子実験のパイオニアである。単一チャネル電流は離散的な電流のオン・オフとして観察され，チャネル蛋白質の構造変化がマルコフ過程に従う確率過程であることが証明された。単一チャネル電流解析法について，様々な方法が開発されてきたが，遮断周波数（f_c）に迫る速いゲーティングやブロッキングはチャネル開閉の離散的２状態間遷移に追随できず，フリッカーとして記録され，その解析は困難を極める。この問題は一分子解析に普遍的な課題である。そこで従来の時系列解析に代えて，単一チャネル電流ヒストグラムによる解析法を開発した。単一チャネル電流を一次フィルタを通してヒストグラムを描くと β 分布になることは FitzHugh により証明されていた。しかし FitzHugh 理論を実際のデータに適用するには様々な問題があった。これらの問題を解決するためにフリッカー現象を 2 状態マルコフ過程としてシミュレーションし，また CBB 法による単一チャネル実験データを使って解析法を探った。単一チャネルデータは一次フィルタを通すが，その f_c を漸減的に変化させることで，ヒストグラム形状の周波数特性が明らかになった。これは β 分布の特徴を反映し，これから速度定数推定値が得られた。f_c を低くすることでノイズを除去し，高い周波数のフリッカー現象の速度定数を求めることができた。

（9） 脂質二分子膜の安定化技術の開発とイオン透過

荘　葦白，宋和慶盛，北隅優希，○白井　理
（京都大学 大学院農学研究科 応用生命科学専攻）

細胞膜の基本構造を形成する脂質二分子膜（BLM）は，内部が疎水的であり，親水性イオンの透過に対して障壁となる。水相に NaCl のような親水性イオンのみが存在する場合，BLM を介した 2 水相間でサイクリックボルタモグラム（CV）を測定すると，膜界面での充放電による電流が生じる。しかし，印加膜電位を大きくするとイオン透過電流が生じる。これは，Na^+ および Cl^- が膜内に分配し，BLM を介して対向輸送するためである。また，tetraphenylborate ($TPhB^-$) のような疎水性イオンを水相に 10^{-6} mol dm^{-3} 程度添加すると，0 V，0 A の点に対称なピーク波形が生じる。このピーク状の電流は $TPhB^-$ の BLM 表面への吸脱着と膜透過によると考えられてきた。しかし，$TPhB^-$ の BLM への吸脱着と膜透過だけでなく，Na^+ が $TPhB^-$ の対イオンとして BLM へ分配し，$TPhB^-$ がキャリアとして働くことで，Na^+ が透過することを明らかにした。本研究では，電解質イオンの疎水性と濃度により変動する膜電位-膜電流の解析結果を基にイオン透過機構を解説する。また，上記の BLM（通常は直径 1 mm）は物理的に

脆弱なため，安定した測定が困難であった。そこで，直径約 12 μm の直孔が多数存在するトラックエッチドメンブラン（膜厚 14 μm）を利用し，BLM 系（総面積 0.057 cm^2 ）を構築したところ，±1.0 V 程度まで安定に測定できる BLM 系の構築に成功した。

（１０） 多階層的アプローチで膜輸送体の隠れた生理基質を明らかにする

Wiriyasermkul Pattama[1,2]，○永森收志[2]
（[1]岩手大学 農学部 応用生命化学，[2]東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センター）

膜輸送体，特にトランスポーターは，中枢に存在する分子や創薬標的分子などの限られた標的は盛んに研究されているが，大半の分子はあまり研究対象とされていない。同様に，生体内の代謝物についても輸送体分子が不明な物質が多く存在する。こうしたなか，機能が不明な膜輸送体の機能解析は既知分子の典型的な基質に依存することが多いが，このアプローチには限界があり，例えば微量栄養素のような分子の輸送体を明らかにすることは困難である。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，D−セリン輸送システムに着目した。セリンの微量鏡像異性体である D−セリンは，腎機能の新規バイオマーカーとして注目されているが，腎臓など末梢での輸送メカニズムは不明であった。我々は体液から組織，細胞，分子といった多階層を対象として，マルチオミクス，合成生化学といった技術を用い，様々な階層の輸送解析系を組み合わせることで，腎臓における二種類の 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−セリン輸送体として機能することを解明し，加えて D−セリンがモノカルボン酸輸送体 SMCT1/2 の非標準基質であることを明らかにした。この研究は，腎臓における D−セリン輸送だけでなく，非標準基質の輸送に光を当て，さらには研究されてこなかった分子たちのささやきを聞き取ることを可能にする。

（１１） 小胞体（ER）に発現する新規 K^+ ポンプの分子生理機能

○藤井拓人，三浦　基，矢後亜沙佳，池田　瞬，清水貴浩，酒井秀紀
（富山大学 薬学部 薬物生理学）

我々は，小胞体において Na^+および K^+ 依存性の ATPase 活性を有する膜タンパク質（ER-ATPase）を見出した。ER-ATPase 活性の Na^+および K^+ に対する濃度依存性を検討したところ，EC 値はそれぞれ 3.6 mM および 4.1 mM と算出され，ナトリウムポンプ（Na^+, K^+-ATPase）活性の値と近似していた。しかし ER-ATPase 活性は，Na^+, K^+-ATPase 阻害剤である ouabain には非感受性であった。また K^+の代替イオンである Rb^+ の放射性同位体（$^{86}Rb^+$）を用いた輸送解析において，ER-ATPase は K^+ を小胞体内から細胞質へ輸送することが示唆された。ER-ATPase の発現分布は，Na^+, K^+-ATPase と同様にユビキタスであり，普遍的に重要な生理機能に関連している可能性が考えられた。実際，ER-ATPase ノックダウン細胞ではアポトーシス性細胞死が引き起こされた。さらに ER-ATPase の生理機能について検討する中で，ER-ATPase の発現変化が，小胞体の Ca^{2+} 動態に影響を及ぼすという興味深い結果を得た。このメカニズムの詳細は未だ不明であるが，小胞体において ER-ATPase の機能が，Ca^{2+} 輸送タンパク質の機能と連関し，小胞体の Ca^{2+} 恒常性維持機構に関与する可能性が示唆された。

（１２） 口喝中枢と唾液調節-

前田夢咲[1]，吉田竜介[2]，美藤純弘[2]，○檜山武史[3]
（[1]岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 細胞生理学，[2]岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 口腔生理学，
[3]鳥取大学 医学部 統合生理学）

ヒトが口喝を感じる時には，文字通り，口の渇きを感じる。唾液の 99.5%を占める水分の分泌量は副交感神経が増加させる。副交感神経の一次中枢は上唾液核および下唾液核に存在する。口喝のメカニズムについては，これまで主に脳の口喝中枢の実態解明が進められてきた。例えば，脳弓下器官の興奮性神経細胞のうち，視索前野や終板脈管器官に投射している神経細胞を活性化するとマウスの飲水が誘発される。しかし，こうした脳の口喝中枢の神経活動（口渇感）と唾液調節による喉の渇きとの関わりは十分には明らかになっていなかった。本研究では，鼓索-舌神経からの逆行性標識により唾液制御の中枢である上唾液核，さらに，その上流の神経核を解析した。その結果，脳弓下器官を含む多くの神経核が唾液腺制御に関わることが示唆された。そこで脳弓下器官の抑制性神経を活性化して口渇感を強制的に抑制したところ，脱水条件にも関わらず唾液分泌を起こす上唾液核の活動（c-Fos 発現）が増加し，唾液水分分泌の増加が示唆された。一方，上唾液核の抑制性神経を活性化して唾液分泌を強制的に抑制したところ，飲水量が増加し，口渇感の増強が示唆された。これらの結果から，脱水などの全身状態とは別に，口渇感そのものが唾液分泌に影響し得ること，またその逆に，唾液分泌そのものが口渇感に影響し得るというように，口渇感と唾液分泌は互いに双方向に影響し合うことが示唆された。

（１３） 核内移行性を示すポルフィリン誘導体の創製

○早川夏海[1]，東條敏史[2]，近藤剛史[1,3]，湯浅　真[1,3]
（[1]東京理科大学 創域理工学部 先端化学科，[2]東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科，
[3]東京理科大学 研究推進機構 総合研究院）

がん治療において，一般的に手術・化学療法・放射線療法などがある。その中で，光線力学療法（PDT）は様々な種類の癌に対する潜在的かつ非侵襲的な治療戦略として報告されている。現在では，PDT に用いられる光増感剤（PC）として，選択的にがん細胞集積性を示すポルフィリンが注目を集めている。ポルフィリンのがん細胞集積性を利用した機能性分子創製が活発に行われている一方で，核内移行性を示すポルフィリン誘導体の報告例は極僅かである。核内移行性とポルフィリンの構造との相関関係を解明することで，ポルフィリンを基盤とする新たな光増感剤の他，核内に存在する標的分子を対象とした抗がん剤への応用が期待される。以上を踏まえて，本研究では核内移行性とポルフィリン誘導体のがん細胞集積性およびがん細胞光毒性能の評価を目的とした。

まず，核内移行性を示す要因をポルフィリン誘導体の構造面から解明するため，既に核内移行性を示すと報告があったポルフィリン誘導体の構造を基盤とした計 5 つのポルフィリン誘導体を合成した。核内への集積を評価するため，ヒト乳がん細胞（MCF-7）に評価化合物を添加した後，共焦点レーザー顕微鏡を用いて核やその他オルガネラへの集積量を観察した。評価に用いたポルフィリン誘導体の PC としての有用性を明らかにするため，波長 660 nm の LED ライトを用いて明所・暗所下でのがん細胞生存率を測定することで，がん細胞光毒性評価を行った。得られた結果の要因を考察するにあたり，評価化合物の一重項酸素発生効率の評価及び DNA との結合評価を行った。

（１４） NaCl 添加によってリポソームに薬剤を封入する方法

○吉田裕美，山﨑　毅（京都工芸繊維大学 分子化学系）

リポソームは，体内で効率的に薬物を運搬できることから Drug Delivery System (DDS) における薬物キャリアとして広く研究されている。しかし，薬物の多くは親水的なイオン性分子であるために，リポソームの膜を容易に膜透過せず，薬物をリポソーム内に高濃度に内包させることが難しい。これまでリポソーム内外の pH 差やイオノフォアを利用して薬物を濃縮させる方法が用いられてきたが，薬物封入前にリポソームの分離・精製をしなければならないといった制約があった。これまで私たちの研究グループは，標的のイオン性分子と反対の電荷を有する対イオンを，リポソーム外部水相に高濃度添加するだけで標的のイオン性分子をリポソーム内部水相に濃縮する技術を開発してきた。この技術を発展させ，高濃度の NaCl をリポソーム外部水溶液に添加することによって，イオン性の薬物を巨大リポソーム内に自己濃縮させる方法を開発した。本方法によって作製したリポソーム薬剤は，血液中の塩化物イオンの濃度に依存して，薬物を濃縮・放出することが可能である。

（１５） Unraveling the Secrets of Single Exosome Lipid Membranes: Advancing from Nanofluidic FRET to Nanofluidic Single-Molecule FRET

○Chantipmanee Nattapong[1]，Sato Yusuke[2]，Misawa Tomoka[3]，Tanaka Yoko[3]，Takahashi Akiko[3]，許 岩[1,4,5]
([1]Department of Chemical Engineering, Osaka Metropolitan University,
[2]Department of Chemistry, Tohoku University，[3]Japanese Foundation for Cancer Research,
[4]Japan Science and Technology Agency（JST), PRESTO，[5]Japan Science and Technology Agency（JST,) CREST）

Delving into the intricacies of single exosome lipid membranes, our study marks a significant journey from Nanofluidic FRET to Nanofluidic Single-Molecule FRET to unravel the heterogeneous secrets held within single exosome lipid membranes. Our innovative approach enables an unprecedented exploration from individual exosomes to single-molecule level, offering a nuanced understanding of their lipid membrane secrets. This evolution in methodology promises to redefine the landscape of exosome research, offering new perspectives and deeper understanding of the intricacies governing these vital cellular components.

（１６） 分子インプリントによる生体分子計測

○中尾彰宏[1]，西井　僚[1]，孫　術益[1]，板垣賢広[1]，緒方元気[2]，
栄長泰明[2]，日比野　浩[3]，椎木　弘[1]
([1]大阪公立大学 大学院工学研究科 表面計測化学研究グループ，
[2]慶応義塾大学 理工学部，[3]大阪大学 大学院医学研究科）

分子インプリンティングはポリマーマトリクスに水素結合や相互作用によって取り込まれた標的分子を除去することで標的分子に対する相補的空間を形成する技術で，この空間が優れた分子認識能を示す。このことを利用して，本研究では電気化学活性を有する金属ナノ粒子表面に菌種に固有な構造を標的とした分子インプリントポリマーを形成した有機―無機ハイブリッドを作製した。このハイブリッドは標的細菌に結合し金属ナノ粒子の酸化電位にて電流応答を示し，菌数の増加に伴い電流応答が増大したことから，細菌に対する電気化学標識として機能した。また，分子インプリントポリマーを電極表面に形成することで電極上に標的物質を濃縮することができるため，高感度

な電気化学測定が期待される。そこで，細胞の酸化ストレスの指標として知られるグルタチオンを標的とした分子インプリントポリマーを電極上に形成し，細胞のストレスの電気化学的定量を目指した。

（１７） 平板ダイヤモンド電極による筋弛緩薬ダントロレンの電気化学的解析

○柴山礼寛[1]，緒方元気[2]，Norzahirah Ahmad[1]，太田　岳[1]，稲生大輔[1]，栄長泰明[2]，日比野　浩[1]
（[1]大阪大学 大学院医学系研究科 統合薬理学，[2]慶應義塾大学 理工学部化学科 無機物性科学研究室）

生体内の微小領域における薬物の濃度変化を経時観測することは，その化合物の薬理作用を理解する上で鍵となる。しかし，体液や臓器の標本を体外の分析機器にかける従来法では，生体内で正確かつ長時間に渡り薬物動態をリアルタイムで観測することは難しい。この課題への対応として，電気化学法がある。近年，我々は，その電極として，他の材料より電位窓が広くノイズが少ないダイヤモンド電極を用いてきた。生体内の局所計測には針状電極を使うが，事前に平板電極により薬物を評価する。そこで本研究では，平板ダイヤモンド電極による in vitro 測定を進めた。反応には，酸化と還元がある。最初に，数十種類の薬物を試したところ，強い還元電流を示す構造式の特徴を見いだせた。その中から，さらなる解析対象として筋弛緩薬ダントロレンを選んだ。この薬物は，麻酔により筋肉が拘縮し発熱する悪性高熱症の第一選択となる。サイクリックボルタンメトリー法により，ダントロレンの電気化学的性質を調べたところ，−0.52 V 付近で強い還元電流が計測された。この反応に着目し，クロノアンペロメトリー法により検量線を得たところ，電極界面の薬物濃度の変化と真の薬物濃度の変化の間に差が生じていた。従って，検量線の作成および生体計測の実施の際には，誤差のより少ない実験手法の選択と，その差の定量化・補正が必要であると結論づけられた。

（１８） プラズマ活性水の藻類への作用機序

○寺島千晶[1,2,3]，手嶋勝弥[2,3]
（[1]東京理科大学 創域理工学部 先端化学科，
[2]東京理科大学 総合研究院 スペースシステム創造研究センター，[3]信州大学 先鋭材料研究所）

非平衡プラズマは電子温度が高くイオン温度と乖離しており，材料合成等において低温プロセスを達成できる魅力的な反応場である。特に，液体の中でプラズマを発生させると液体の沸点以下での反応プロセスが可能となり，液体との相互作用もあることから特殊な反応場を形成することが期待できる。溶媒を水にして空気を送り込みバイポーラパルス電源を用いてプラズマを発生させると，窒素肥料等を合成することができる。このように作製したプラズマ活性水（PAW）は，液体肥料となる硝酸イオンだけではなく，亜硝酸イオンや過酸化水素も同時に生成することがわかった。水耕栽培でバジルの育成を 2 週間行ったところ，アオコ等の微生物の繁殖を抑えつつ植物育成が可能であった。防藻効果を確かめるため，*Chlorella vulgaris* を用いた PAW の防藻試験を行った。また，微小 pH 電極によって細胞近傍の pH を測定した。局所的に pH が 2.2 付近になることがわかった。酸性条件下において亜硝酸イオンと過酸化水素からペルオキシナイトライト（ONOOH）が生成し，細胞膜を透過して内部で解離することでヒドロキシラジカルに変換された結果，細胞内部より破壊し成長を防いだと推察した。本研究では，空気と水からプラズマ化学反応によって合成した PAW は，防藻効果のある液体肥料であることが確認された。防藻効果は PAW に含まれる亜硝酸イオンと過酸化水素が細胞近傍のみで ONOOH を生成することで引き起こされたと考えている。

3. クライオ電子顕微鏡とその周辺　～最先端のデータ～

2023 年 11 月 28 日－11 月 29 日
代表・世話人：岩崎憲治（筑波大学）
所内対応者：村田和義（生理学研究所）

【講演】

（１）Structural and dynamic insights into the biased signaling mechanism of the kappa opioid recepto
寿野良二（関西医科大学）

（２）Structural and functional diversity in pump-like cation channelrhodopsins
加藤英明（東京大学）

（３）Servalcat による単粒子・結晶構造精密化
山下恵太郎（東京大学）

（４）超原子座標構造の計測
米倉功治（理化学研究所／東北大学）

（５）2 型リアノジン受容体の開口機構のクライオ電子顕微鏡による解析
小川治夫（京都大学）

（６）Recent trends in cryo-EM studies of membrane transporters
西澤知宏（横浜市立大学）

（７）てんかん関連リガンド-受容体複合体 LGl1-ADAM22 のクライオ電子顕微鏡解析
深井周也（京都大学）

（８）Optimizing the performance and throughput of cryo-EM
Radostin Danev（東京大学）

【ポスター発表】

AP01)　Structural basis of CXC chemokine receptor 1 ligand binding and activation
☆石本直偉士（横浜市立大学大学院 生命医科学研究科）

AP02)　RyR2 caffeine 複合体の構造解析
- caffeine はどのように効能を引き起こすのか？
☆大鳥祐矢（京都大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 構造生物薬学分野）

AP03)　Medusavirus の新規カプシド構造と粒子形成過程に伴う構造変化
☆渡邉凌人（総研大，NIPS）

AP04)　Transportin-1, a debundling factor for the Influenza A virus genome?
☆Atzin Bolanos-Ceron（名古屋大学大学院 医学系研究科 ウイルス学研究室）

AP05)　K オピオイド受容体とモルフィナン骨格を保有するリガンドとの相互作用解析
☆西川　遼（名古屋工業大学大学院 神取研究室）

AP06)　ムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 と M4 の構造変化の赤外分光解析
☆水野萌香（名古屋工業大学 工学部 生命･応用化学科）

AP07)　カーボンナノチューブ結合性ペプチドの融合による乳酸脱水素酵素の配向性制御とセンサ感度の向上
☆太田　薫（東京農工大学 池袋･津川･浅野研究室）

AP08)　Partial folded structure of Intrinsically disordered protein
☆渋谷綾音（筑波大学大学院）

AP09)　荷電基分布を制御した温度応答ハイドロゲル微粒子の表面特性解析
☆浪岡隆二，西澤佑一朗，鈴木大介（信州大学 繊維学部）

○　一般ポスター発表

GP01)　酢酸菌のセルロース繊維生合成に関わる巨大タンパク質複合体の構造解析にむけて
○高山　剛，前田佑那，高濱　良，榎原真二，谷　博文，今井友也，村田和義，田島健次（北海道大学触媒科学研究所）

GP02)　Structure Analysis of Self-Assembled Complexes and Organic Molecules by Electron Diffraction
○佐藤宗太（東京大学）

GP03)　Cryo TEM 製品パネルと電子線回折製品パネル
○北住和政（日本電子株式会社）

GP04)　Cryo-EM を用いた創薬スクリーニングへのクラウドコンピューティング上でのに自動化
○守屋俊夫（高エネルギー加速器研究機構）

GP05)　微小重力環境で形成したアミロイド線維の構造解析
○矢木真穂（名古屋市立大学）

GP06)　泡を安定化可能なナノコンポジットゲル微粒子の開発
○西澤佑一朗，ソン チホン，村田和義，湊　遥香，鈴木大介（名古屋大学）

GP07)　細胞発現系と人工膜再構成系による 4 量体型イオンチャネルの機能測定
○下村拓史（生理学研究所 神経機能素子研究部門）

GP08)　MFS 型薬剤排出トランスポーターの輸送サイクルに現れる構造状態の探索
○田辺幹雄（KEK 物質構造科学研究所 構造生物学研究センター）

GP09)　High-resolution Cryo ARM 300 derived structures of membrane-bound nitric oxide reductase dimer-monomer unveils a functional rationale for dimerization
○Gopalasingam Chai（RIKEN SPring-8）

GP10)　Crystal structure analysis using microcrystal electron diffraction (MicroED) in Okazaki
○杉山晴紀（総合科学研究機構 中性子産業利用推進センター）

GP11)　両親媒性ペプチドを用いた新規クライオ電顕グリッド作製技術
○川崎政人（高エネルギー加速器研究機構）

GP12) Recognition mechanism of an analgesic drug mirogabalin by recombinant human α2δ1 protein, a subunit of voltage-gated calcium channel
○Daisuke Kozai, Nobutaka Numoto, Kouki Nishikawa, Akiko Kamegawa, Shohei Kawasaki, Yoko Hiroaki, Katsumasa Irie, Atsunori Oshima, Hiroyuki Hanzawa, Kousei Shimada, Yutaka Kitano, Yoshinori Fujiyoshi（東京医科歯科大学）

GP13)　Structure and function of stomatin-like protein FliL to assist flagellar motor stator PomAB in marine Vibri
○T Nishikino, N Takekawa, Ray Burton-Smith, M Ikeda, Y Tajimi, K Murata, K Imada, S Kojima, T Uchihashi, M Homma（名古屋工業大学 工学研究科）

GP14)　Nanoscale observation of living mammalian cells in liquid with high-contrast imaging by scanning electron assisted-dielectric microscopy
○小椋俊彦（産業技術総合研究所）

GP15)　IgG-Fcγ受容体複合体のクライオ電子顕微鏡構造解析
○神田智哉（自然科学研究機構 生命創成探究センター）

GP16)　SARS-CoV-2 スパイク蛋白質-中和抗体複合体のクライオ電顕単粒子解析で明らかとなった中和活性メカニズム
○山本旭麻[1]，○東浦彰史[1]，野間井　智[2]，安楽佑樹[2]，喜多俊介[2]，下岡清美[3]，河野洋平[3]，橋口隆生[4]，前仲勝実[2]，保田朋波流[3]，坂口剛正[1]（[1]広大院医・ウイルス学，[2]北大院薬，[3]広大院医･免疫学，[4]京大医生研）

GP17)　Cryo-EM structure of the Nanodisc-reconstituted c-ring of Enterococcus hirae V-type ATPase
○Yuan-E Lee[1], Ray Burton-Smith[1], Akihiro Otomo[2], Ryota Iino[2], Kazuyoshi Murata[1]（[1]ExCELLS/NIPS, [2]IMS）

GP18)　Structural changes of Human Astrovirus capsid core domain by proteolytic processing
○平賀健太郎（自然科学研究機構　生理学研究所）

GP19)　Hokutovirus 感染により集群化したアメーバ同士の接着要因の解明
○島田雄斗（自然科学研究機構 生命創成探究センター）

GP20)　Post acquisition super resolution for cryo-EM
○Ray Burton-Smith（ExCELLS/NIPS）

GP21)　シンチレータ型 CMOS カメラを使用した高分解能 Cryo-EM 単粒子解析
High-Resolution Single Particle Cryo-EM analysis with a Scintillator-coupled CMOS Detector
○荒牧慎二（TVIPS GmbH & KEK）

GP22)　クライオ FIB/TEM ワークフローの開発
　○細木直樹（日本電子㈱）

【参加者名】

講演者を含め　87 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本研究会を毎年開催して 7 年目に突入する。昨今では，トップジャーナルを飾る最先端のクオリティの高いデータが国内からも数多く報告されるようになり，その存在感は増す一方である。今回はそのフロントラインで活躍されている我が国のトップサイエンティストに参集頂き議論を行った。クライオ電子顕微鏡解析においても，精度の高いデータを得るのに王道はない。個々の試料や解析目的に合わせた工夫が必要であり，最も重要なステップとなっていると言って良いだろう。それは，クライオ電子顕微鏡の撮影の仕方や解析方法はもちろんのこと，発現ベクターのコンストラクトから溶液組成まで研究者の知識やアイデアが試されるプロセスである。研究会に参集頂いた演者の方々が，どのような道を辿ってハイレベルのデータを手に入れたのか，論文では知ることのできないナマの話をしていただき，参加者で共有，議論を行うのが本研究会の目的である。

このような議論は，今現在クライオ電子顕微鏡単粒子解析を学び，研究に取り組んでいる若い研究者，学生には，実践的で最も役に立つ内容である。従って，今回は沢山の学生に参加を促し，さらにポスター発表では賞を設け次世代研究者の育成促進を狙った。昨今では，クライオ電子顕微鏡単粒子解析の技術は，論文化する前に口伝や SNS などで普及することも多い。コミュニティに参加していると，このような情報も，また，とりこぼしているような重要な情報も手に入れることができ，常にアップデートが可能である。しかし，そうでなければ，書籍や論文，ホームページが学習材料になるが，それだけでは理解も難しく，況んや最先端の個々の試料に合わせた技術を参照することは不可能に近い。回を重ね，本研究領域で高いステータスをもつようになった本研究会が，このようなコミュニティの入口となる役割を果たしてきたことは想像に難くない。一層のクライオ電子顕微鏡技術の躍進をはかり，2023 年度研究会を企画した。

（1） Structural and dynamic insights into human kappa opioid receptor signaling by biased ligand

寿野良二（関西医科大学）

κ オピオイド受容体（KOR）のアゴニストには鎮痛作用があるが，薬物嫌悪や鎮静などの副作用も生じる。副作用のない鎮痛薬の開発に向けて，KOR シグナル伝達の分子メカニズムの詳細が解明されることが期待されている。本研究では，KOR-Gi シグナル伝達複合体のクライオ電子顕微鏡単粒子解析と赤外分光法を用いて，G タンパク質バイアスド作動薬ナルフラフィンとバランスド作動薬 (–) –U50488 の結合様式および結合による構造変化を比較検討した。これらの情報を元にした変異体による薬理学的解析を通じて，シグナル伝達活性における主要部位の役割を明らかにした。

（２） Structural and functional diversity in pump-like cation channel rhodopsins

Hideaki Kato（The University of Tokyo）

The experimental technique to optically control the excitability of cells, optogenetics, has revolutionized neuroscience. More and more ion-translocating rhodopsins (ion pump-type rhodopsins and ion channel-type rhodopsins) have been engineered or discovered from nature to broaden the application of optogenetics. Recently, a new type of channelrhodopsins, pump-like cation-conducting channelrhodopsins or bacteriorhodopsin-like channelrhodopsins (PLCRs or BCCRs), have been discovered and attracted broad attention because of their unique properties (e.g. large photocurrents, high light sensitivity, high ion selectivity). In this talk, I will present the cryo-EM structures of PLCRs [1-2] and discuss their structure-function relationships.

[1] Kishi KE, Kim YS, Fukuda M, Inoue M, Kusakizako T, Wang PY, Ramakrishnan C, Byrne EFX, Thadhani E, Paggi JM, Matsui TE, Yamashita K, Nagata T, Konno M, Quirin S, Lo M, Benster T, Uemura T, Liu K, Shibata M, Nomura N, Iwata S, Nureki O, Dror RO, Inoue K, Deisseroth K, Kato HE. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine. Cell 185, 672-689 (2022)

[2] Tajima S, Kim YS, Fukuda M, Jo Y, Wang PY, Paggi JM, Inoue M, Byrne EFX, Kishi KE, Nakamura S, Ramakrishnan C, Takaramoto S, Nagata T, Konno M, Sugiura M, Katayama K, Matsui TE, Yamashita K, Kim S, Ikeda H, Kim J, Kandori H, Dror RO, Inoue K, Deisseroth K, Kato HE. Structural basis for ion selectivity in potassium-selective channelrhodopsins. Cell, 186, 4325-4344 (2023)

（３） Servalcat による単粒子・結晶構造精密化

山下恵太郎（東京大学先端研）

結晶学や単粒子解析による構造解析では，モデルが実験データを十分よく説明するところまでモデルの修正と構造最適化計算を繰り返す必要がある。ここでモデルは原子座標および ADP (atomic displacement parameter) を指す。結晶学の場合は位相が観測できないため回折強度 I や構造振幅 |F| が実験データであり，単粒子解析では密度マップまたはそのフーリエ係数 F が構造最適化の対象とみなせる。本講演では，電子顕微鏡による結晶構造解析（MicroED/3DED）と単粒子解析（SPA）を対象に，構造精密化について議論したい。

タンパク質結晶構造解析では通常，回折斑点の強度積分・スケーリングによって得られた強度データを French & Wilson の方法によって構造振幅に変換し，これを実験値として構造精密化に用いている。ただしこうして見積もられた構造振幅は，特に S/N の低い場合に事前分布の影響を強く受けるため，弱い強度の利用には向かない。今回我々は強度を直接用いた尤度関数および密度マップ計算を実装した。今のところ特に低分子で有効性が確認できている。

SPA では低分解能マップに対する簡便な精密化方法として実空間精密化が主に使われてきた。2020 年，SPA でも原子分解能（1.2 Å）が達成され，ほかにも高分解能再構成の数は増え続けており，原子座標を正確に決定することの重要性が増している。我々は独立した再構成から得られた，先鋭化や重み付けのされていない無加工の half maps を入力とし，逆空間での構造精密化およびマップ（再）計算の方法を実装した。Half maps を用いることで，実験データ中の分解能依存的ノイズを推定できる。結晶学でおなじみの Fo − Fc マップを SPA でも利用できるようにし，SPA におけるモデル修正での有効性を示した。

以上を新たな精密化プログラムパッケージ Servalcat に実装した。Servalcat は CCP4 や CCP-EM にも含まれるほか，オープンソースライセンスで公開されており（https://github.com/keitaroyam/servalcat），誰でも自由に使うことができる。

（４） 超原子座標構造の計測

米倉功治（理研 放射光科学研究センター，東北大学 多元物質科学研究所）

単粒子解析や微小結晶の電子と XFEL 回折法を主に用いて，様々な試料の構造解析を行っている。X 線は原子核の周りの電子によって，電子線は，原子の周りのクーロンポテンシャルによって散乱される。価電子に対する感度は電子線のほうが格段に高い。私たちは，これらの特性を利用して，より詳細な化学情報を引き出すことに興味を持っている。

単粒子解析では，標準試料であるアポフェリチンの高分解能構造解析から，水素の化学結合の極性を判別する精度と電荷の情報が得られることを示した (図 1) [1]。後者は，酸性アミノ酸側鎖に現れ，電子線照射量に依存せず，高分解能成分で減少するため，試料損傷に由来しないことを確認した。

電子線三次元結晶構造解析（3D ED）では，回転法による測定と解析技術の開発を進め，タンパク質，ポリペプチドから低-中分子有機化合物に至る構造未決定であった微小結晶に応用してきた。ここでも，イオン結合部位と結合したイオンの電荷の情報を得ている [2, 3]。

一方，この手法で最大の問題となるのは，試料の厚みである。電子線の大きな散乱断面積は，試料の透過力を著しく制限する。そこで，散乱断面積の差を補える強度の X 線パルスを発生する X 線自由電子レーザー（XFEL）を利用して，有機化合物微小結晶の構造解析を行う技術を開発した [3]。これにより電子線と XFEL の両線源の特性を活かした高精度解析が実現できた。このアプローチを新規合成化合物に適用し，解析対象の拡大にも繋げた。これらの結果と共に，AI と高精度測定制御，トモグラフィー解析, クライオ FIB-SEM を用いた結晶と細胞の加工などについて紹介したい。

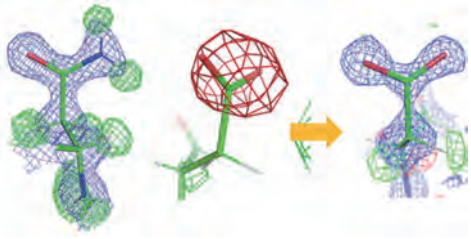


図 1. 高分解能単粒子解析構造。緑と赤の網目は実験データとモデルとの重み付け差フーリエマップで, それぞれ水素原子と負電荷に対応 [1]。

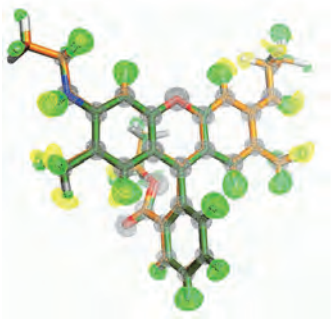


図 2. 蛍光分子の結晶構造の重ね合わせ。緑は XFEL，黄色は 3D ED からそれぞれ得られた水素原子を表す [3]。

[1] S. Mak-Yonekura, K. Kawakami et al., Commun. Chem. (2023).

[2] K. Yonekura et al. PNAS (2015).

[3] K. Takaba, S. Mak-Yonekura et al., Nat. Chem. (2023).

（５） 2 型リアノジン受容体の開口機構のクライオ電子顕微鏡による解析

小川治夫（京都大学大学院 薬学研究科）

2 型リアノジン受容体（RyR2）は，心筋の筋小胞体に局在する小胞体の Ca^{2+} チャネルである。総分子量が 2.2 MDa と超巨大な分子で，ホモ 4 量体で機能する。活動電位により細胞外から流入した Ca^{2+} が RyR2 に結合することでチャネルが開口し, 筋小胞体に蓄えられた Ca^{2+} が瞬時に細胞質へ大量に放出され心筋の収縮が起こる。この現象は Ca^{2+} 誘導性 Ca^{2+} 放出（CICR）として知られている（Endo et al., 1970）。RyR2 の開口機構は驚くべく単純で，チャネルの単量体当りたった 1 個（即ち 1 分子の RyR2 に 4 個）の Ca^{2+}が結合することで開口する。だが，

「Ca^{2+}のような小分子が，どうやって自身の 6 万倍も大きな超巨大分子である RyR2 を制御し開口するか？」という極めて単純な問いについては不明のままであった。一方，RyR2 では 300 箇所以上の重度の不整脈源性疾患に関連する遺伝子変異が報告されているが，「疾患変異がチャネルの異常活性を引き起こす機構」については不明のままであった。そのため，RyR2 を原因とする不整脈疾患の効果的な診断や，治療のための創薬への展開は困難を極めていた。

こうした疑問に応えるためには，チャネルが「閉じた」状態と「開いた」状態の精密な立体構造の決定が必須である。また閉じた状態から開いた状態へ「どのように構造変化が起こるのか」を予測し，それらの機能解析による徹底的な検証が必要である。さらに変異体の立体構造解析も当然必要となる。だが，先行研究で得られていたモデルはどれも中分解能でアミノ酸レベルでの相互作用の正確な同定には程遠く，構造に基づいた機能解析も殆ど進んでいないのが現状であった。我々はクライオ電子顕微鏡により決定された高分解能の立体構造と徹底的な機能解析実験を組み合わせることで，CICR の構造基盤と疾患変異がチャネル異常を引き起こす機構を原子レベルで明らかにすることに初めて成功した（Kobayashi et al., 2022）。

参考文献

1. Endo M, Tanaka M, Ogawa Y. (1970) Calcium Induced Release of Calcium from Sarcoplasmic Reticulum of Skinned Skeletal Muscle Fibres. Nature 228, 34-36.
2. Kobayashi T, Tsutsumi A, Kurebayashi N, Saito K, Kodama M, Sakurai T, Kikkawa M, Murayama T, Ogawa H. (2022) Molecular basis for gating of cardiac ryanodine receptor explains the mechanisms for gain- and loss-of function mutations. Nat. Commun. 13, 2881.

（６） Recent trends in cryo-EM studies of membrane transporters

西澤知宏（横浜市立大）

分解能革命とよばれる技術的な進展によって，クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析は分子構造解析における主流の技術として使われるようになっている。この手法では，X 線結晶構造解析では必要とされた結晶化のステップが不要であることから，ヒトの持つ膜輸送体のような高難度ターゲットにおいて特に威力を発揮している。また，分子の「ゆらぎ」のようなダイナミクスに関する情報も同時に得ることができることから，複数状態を遷移してはたらく膜輸送体のような分子の仕組みを理解することも可能である。一方で，単粒子構造解析では，分子サイズや，「ゆらぎ」の程度に応じて様々な解析アプローチが求められる。本講演では，当研究室において構造解析を行ったいくつかの標的分子に関して，実際の解析法を交えて紹介したいと思う。

（７） てんかん関連リガンド-受容体複合体 LGI1-ADAM22 のクライオ電子顕微鏡解析

深井周也（京都大学）

神経細胞が分泌するタンパク質 LGI1 は遺伝性てんかんの一つである常染色体優性外側側頭葉てんかんの原因遺伝子産物として知られる。LGI1 をリガンドとする膜受容体 ADAM22 は，細胞内で PSD-95 を介して AMPA 型グルタミン酸受容体と相互作用し，神経シナプスでの信号伝達を正常に保つ。LGI1 の変異によって信号伝達に異常が生じた結果，てんかんを発症すると考えられており，その分子機構の理解には LGI1-ADAM22 を軸として形成する複合体の立体構造解析が不可欠である。これまでに，私たちと名大/生理研・深田教授らの共同研究グループは 2 分子の LGI1 と 2 分子の ADAM22 が結合した 2:2 複合体の結晶構造を決定し，この複合体がシナプス間隙で神経細胞同士を橋渡しして機能することを示している（Yamagata et al., Nat. Commun., 2018）。一方，溶液散乱の実験では，3 分子の LGI1 と 3 分子の ADAM22 が結合した 3:3 複合体の存在も示唆され，シナプスでの機能に加えて，軸索起始

部において神経の過興奮を抑制する可能性も考えられている。最近，この 3:3 複合体の立体構造を cryo-EM 単粒子解析で決定した。3:3 複合体全体では 3.8 Å，1:1 複合体に対応する部分構造では 2.8 Å の分解能の三次元像が得られた。本講演では，結晶構造との比較も含め，新たに得られた知見を紹介したい。

（８） Optimizing the performance and throughput of cryo-EM

Radostin Danev（The University of Tokyo）

Cryo-electron microscopy (cryo-EM) has made and continues to make significant progress in recent years. Single particle analysis (SPA) remains the main application of cryo-EM and has become a powerful mainstream method for 3D structure determination of isolated proteins, complexes, and viruses. Cryo-electron tomography (cryo-ET) is more challenging and its development and applications have lagged behind those of SPA. Nevertheless, cryo-ET offers an unprecedented nanometre-level view inside the cell and provides means of observing proteins, their organization and interactions in their native environment. In recent years, there have been significant efforts to optimize the performance and increase the throughput of both techniques, including the development of new hardware and software tools, as well as improvements in data acquisition strategies. Here, we present our current work on enhancing the capabilities, ease-of-use, and automation of cryo-ET and SPA, and discuss future directions. By continually improving the performance and throughput of cryo-EM, it is possible to further expand the range of biological systems that can be studied and ultimately improve our understanding of the fundamental processes of life.

4. 上皮膜輸送と細胞極性形成機構の統合的理解を目指して

2023 年 7 月 13 日－7 月 14 日

代表・世話人：清水貴浩（富山大学）
所内対応者：古瀬幹夫（生理学研究所）

（1）血管内皮細胞間の接着を標的とする重症感染症治療薬の開発

岡田欣晃（大阪大学）

（2）ショウジョウバエ腸管の幹細胞増殖制御における細胞間隙バリアの役割

泉　裕士（生理学研究所）

（3）EpCAM の限定分解による密着結合の修復機構

東　智仁（福島県立医科大学）

（4）タイトジャンクション形成におけるコレステロールの役割

池ノ内順一（九州大学）

（5）上皮細胞の細胞老化制御におけるイノシトールリン脂質の役割の解析

金丸佳織（東京理科大学）

（6）Src シグナル伝達の時空間的制御による細胞の運命決定

梶原健太郎（順天堂大学）

（7）新しいマクロ飲作用による癌細胞の運動惹起

幸野貴之（札幌医科大学）

（8）肺腺がん細胞の化学療法抵抗性に対するクローディン-1 発現の影響

五十里　彰（岐阜薬科大学）

（9）PRL 発現極小化による細胞内 Mg^{2+} の減少は NF-κB 経路活性化を介したアポトーシスを誘導する

河村小雪（京都大学）

（10）嚢胞性線維症関連 CFTR 変異体の機能改善における RFFL アンチセンスオリゴの有効性評価

日向大智（関西学院大学）

（11）EPH 受容体-EFN リガンドの細胞間 trans 結合を介した気道上皮細胞の炎症増幅機構の解明

福田亮介（関西学院大学）

（12）一細胞解像度での腎尿酸輸送モデルの構築

坂口義彦（東京慈恵会医科大学）

（13）骨導超音波が惹起するモルモット聴性脳幹反応と蝸牛マイクロフォン電位に対するサリチル酸の影響

任　書晃（岐阜大学）

（14）低 CO_2 (room air) に晒されている鼻粘膜の carbonicanhydrase IV と Na^+/HCO_3^- 共輸送による線毛運動維持機構

中張隆司（立命館大学）

（15）リソソームに発現する新規 H^+, K^+-ATPase の病態生理機能

藤井拓人（富山大学）

【参加者名】

清水貴浩（富山大学），酒井秀紀（富山大学），藤井拓人（富山大学），加藤瑞希（富山大学），影山哲平（富山大学），丸中良典（一財）京都工場保健会），中張隆司（立命館大学），川口高徳（立命館大学），石黒　洋（名古屋大学），古家喜四夫（名古屋大学），五十里　彰（岐阜薬科大学），吉野雄太（岐阜薬科大学），永森收

志（東京慈恵会医科大学），坂口義彦（筑波大学），任書晃（岐阜大学），堀井和広（岐阜大学），鈴木喜郎（岩手医科大学），林　久由（静岡県立大学），沖米田司（関西学院大学），福田亮介（関西学院大学），日向大智（関西学院大学），船戸洋佑（京都大学），河村小雪（京都大学），木村　徹（城西大学），小杉裕哉（城西大学），池ノ内順一（九州大学），岡田欣晃（大阪大学），梶原健太郎（順天堂大学），幸野貴之（札幌医科大学），中村由和（東京理科大学），金丸佳織（東京理科大学），東　智仁（福島県立医科大学），齋藤　明（福島県立医科大学），越智翔平（東北大学），近藤江里（佐藤製薬株式会社），古瀬幹夫（生理学研究所），泉　裕士（生理学研究所），大谷哲久（生理学研究所），加納雄一朗（生理学研究所），古瀬京子（生理学研究所）

【概要】

生体の恒常性維持を担う上皮機能の破綻は，器官の奇形，癌，炎症など様々な疾患の発症につながることから，近年，上皮機能の制御機構を基盤とした研究がさらに進化・深化してきている。上皮機能を制御するためには，タイトジャンクションなど特殊な細胞結合による細胞極性形成機構と膜輸送蛋白質の局在および機能の解明が必要となる。

本研究会は，昨年度に引き続き，「上皮膜輸送と細胞極性形成機構の統合的理解を目指して」と題して，7 月 13 日（木）～14 日（金）に対面を主体としたオンラインとのハイブリット形式により岡崎コンファレンスセンターで開催した。参加者は，オンサイトで 33 名，オンラインで 7 名の合計 40 名であった。本年度は，膜輸送およびバリア機能といった多様な上皮機能を探究されている 15 名の研究者の方々に，最先端の上皮研究についてご発表いただいた。質疑応答の時間を長めにとったことで，多角的な視点での有意義な討論が行われた。異なる上皮機能分野をバックグランドにもつ研究者が交流することで，目的であった上皮機能に関する議論が深まる研究会を開催できた。本研究会にご参加いただいた上皮研究者が視点を融合し，共同研究を積極的に推し進めることで，新たな上皮研究領域の構築につながることを期待している。

（1） 血管内皮細胞間の接着を標的とする重症感染症治療薬の開発

岡田欣晃[1]，高山和雄[2]，吉岡靖雄[1,3]，近藤昌夫[1]，藤尾　慈[1]
（[1]大阪大学 大学院薬学研究科，[2]京都大学 iPS 細胞研究所，[3]大阪大学 微生物病研究所）

我々は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が血管内に侵入するメカニズムを解析し，SARS-CoV-2 が血管内皮細胞間の密着結合を担う Claudin-5（CLDN5）の発現抑制を介して，血管透過性を過剰亢進させ血管内に侵入することを明らかにした。また，マウスにおける CLDN5 の機能阻害は，肺血管透過性を亢進させ肺水腫を誘導した。さらに，CLDN5 発現の促進分子として同定したフルバスタチンは，SARS-CoV-2 による血管透過性亢進を抑制した。これらの結果から，SARS-CoV-2 が CLDN5 発現抑制を介して，血管透過性の過剰亢進や肺水腫を誘導すること，またこれらの病態を CLDN5 発現の促進薬で治療できる可能性が示された(Sci Adv. 2022)。

次に，血管内皮細胞間の接着結合を安定化する Roundabout4 (Robo4) の発現を促進する戦略で，SARS-CoV-2 および LPS が誘導する血管透過性亢進を抑制できるかを検証した。内皮細胞特異的な Robo4 の過剰発現は，LPS 投与マウスの血管透過性の亢進と死亡率を抑制した。また，Robo4 発現促進分子として同定した ALK1 阻害剤は，SARS-CoV-2 および LPS 誘導性の血管透過性の亢進と死亡率を抑制した。（PNAS. 2023）。以上の検討から，血管内皮細胞間の接着を強める治療薬で，重症感染症病態を緩和できることが示された。

（２） ショウジョウバエ腸管の幹細胞増殖制御における細胞間隙バリアの役割

泉　裕士[1,2]（[1] 生理学研究所 細胞構造研究部門，[2] 総合研究大学院大学 先端学術院 生理科学コース）

腸管上皮は，外界環境に直接晒されるため損傷を受けやすい。損傷した上皮細胞は，幹細胞の増殖と分化を介して迅速にリニューアルされ，上皮バリアの機能低下による組織恒常性の破綻を防いでいる。この幹細胞の増殖と分化を制御するシステムには，複雑なシグナル伝達ネットワークが関与していることが示唆されているが，依然不明な点が多い。これまで私たちは，ショウジョウバエの腸管上皮の細胞間隙バリア機能を担う細胞間接着装置であり，脊椎動物のタイトジャンクションと同等の役割を担う「スムースセプテートジャンクション（sSJ）」の解析を進め，その分子基盤を明らかにしてきた。さらに，sSJ 分子の発現抑制が，腸管での上皮バリアの機能低下を誘導すると共に，幹細胞の著しい増殖亢進と腫瘍の形成を招くこと，その過程に上皮細胞での細胞極性の制御分子 aPKC と Hippo 経路の転写共役因子 Yorkie の活性化とサイトカインの発現，幹細胞での MAP キナーゼと Jak-STAT 経路の活性化，が関与することが明らかになった。このように，ショウジョウバエの腸管には，細胞間隙バリアの機能低下を検知して幹細胞の増殖を促進し上皮細胞をリニューアルするシステムが存在することが示唆された。

（３） EpCAM の限定分解による密着結合の修復機構

東　智仁（福島県立医科大学 基礎病理学講座）

密着結合は傍細胞経路の透過性を制御し上皮組織のバリア機能を維持しています。上皮の新陳代謝やリモデリングに伴って細胞シート内の張力は不断に変化するため密着結合は常に微細なダメージを受けています。細胞は密着結合のダメージを検知し修復する必要があると考えられますがその仕組みはほとんど分かっていません。私たちはプロテアーゼが新規の密着結合形成を惹起する働きがあるという古典的な知見に着目し，上皮のバソラテラル膜上にある EpCAM が低濃度のプロテアーゼにより容易に切断を受けることを見出しました。EpCAM は未重合のクローディン７と複合体を形成しており，EpCAM が切断されるとクローディン７が解放され重合できるようになることが分かりました。さらに阻害剤スクリーニングによって膜繋留型セリンプロテイナーゼ（MASP）ファミリーが内在性の EpCAM 切断酵素であることを見出しました。MDCK II 細胞に発現している４種類の MASP をノックアウトするとバリア機能が顕著に低下しました。バリア機能を可視化できるバリアアッセイ法 ZnUMBA で MASP ノックアウト細胞を観察すると，バリア機能低下部位の頻度，大きさ，持続時間が有意に増加していることが分かりました。これらのことから，密着結合が破綻した部位で EpCAM が MASP によって切断を受け，クローディン７が解放されて重合し破綻を修復するという仮説を提唱しました。

（４） タイトジャンクション形成におけるコレステロールの役割

池ノ内順一，重富健太（九州大学 理学研究院）

上皮細胞の細胞接着装置の１つ，タイトジャンクションは，上皮細胞死シートのバリア機能を担う接着構造である。これまで細胞接着分子であるクローディンが，裏打ちタンパク質 ZO と結合することで，形質膜に集積し，タイトジャンクションが形成されるというモデルが広く受け入れられている。私たちは，以前の研究で，タイトジャンクション領域に，コレステロールが高度に集積していることを報告した（Shigetomi et al. J Cell Biol 2018）。

本研究では，細胞接着領域へのクローディンの集積において，ZO タンパク質との結合ではなく，コレステロールに富む膜ドメインとの相互作用が必須であることを見出した。クローディンの発現を全て消失させた上皮細胞を樹立し，この細胞に，ZO タンパク質と結合できないクローディン変異体を発現させた場合，依然としてタイトジャンクションが形成されるのに対し，コレステロールに富む膜ドメインとの相互作用に必要なパルミトイル化修飾を消失させたクローディン変異体は細胞接着領域に集積できないことが明らかになった。これらの結果から，タイトジャンクションの形成機構において，コレステロールの集積した膜ドメインが重要な役割を果たしていることが明らかになった。

（５） 上皮細胞の細胞老化制御におけるイノシトールリン脂質の役割の解析

金丸佳織，中村由和（東京理科大学 創域理工学部 生命生物科学科）

イノシトールリン脂質は，生体膜を構成するリン脂質の一種であり，イノシトール環のリン酸化状態の違いやグリセロール骨格に結合する脂肪酸エステルの違いにより多様な種類が存在する。生体膜におけるリン脂質の総量に占めるイノシトールリン脂質の割合は約 1 割と微量ではあるものの，各種の結合タンパク質を介してさまざまな細胞機能を制御する重要な脂質群である。我々は，イノシトールリン脂質の一種が上皮細胞に豊富に存在しており，このリン脂質が上皮細胞らしいコンパクトな形態や細胞間接着の維持に必要であることをこれまでに明らかにしていた。しかしながら，上皮細胞がどのような状態になった際に，このリン脂質の量が減少するのかは不明であった。我々は，最近になり，培養表皮細胞株に対して細胞老化を誘導した際に，このリン脂質の量が減少することを見出した。さらに，培養表皮細胞株において，このリン脂質を減少させた際には細胞老化様の表現型が誘導されるという結果も得られてきた。これらのことから，このリン脂質は上皮細胞の細胞老化に対して抑制的に働いており，上皮細胞の細胞老化に伴い量が減少することが強く示唆された。

（６） Src シグナル伝達の時空間的制御による細胞の運命決定

梶原健太郎 [1,2]，岡田雅人 [2]（[1] 順天堂大学医学部，[2] 大阪大学 微生物病研究所）

上皮細胞は周囲との協調関係のもと細胞社会を構築している。しかし，がん化初期など，細胞社会の秩序が崩れるような変化が生じたとき，異常細胞は周囲の正常細胞により積極的に管腔側に排除されるか，それを回避して基底膜側に潜行する。この正常細胞と異常細胞のせめぎ合い「細胞競合」の分子メカニズムは未知の部分が多く残されている。

チロシンキナーゼ Src は様々ながんで発現量と活性化の亢進が認められており，がん促進的に機能している。MDCK II 細胞をモデルとして Src を過剰発現させた場合，その細胞の多くは正常細胞層から管腔側へ排除されることが報告されていたが，排除回避のメカニズムは不明であった。

我々は MDCK I 細胞に Src 発現誘導システムを導入して，その挙動を解析した。その結果，多くの細胞が基底膜側へ潜っていた。ふたつの細胞を比較した結果，MDCK I 細胞では Src の脂質ドメインへの集積が認められた。そこで，脂質ドメインを起点とする Src シグナル伝達を解析したところ，MDCK I 細胞では Src リクルートタンパク質 CDCP1 を介した STAT3 の活性化が認められた。この STAT3 の活性化を抑制すると，細胞の基底膜側への潜り込みが抑制された。以上の結果から，Src の集積場所の差異を起因とするシグナル伝達の活性化の違いによって，Src 活性化細胞の逸脱方向が決まることが明らかになった。

（7） 新しいマクロ飲作用による癌細胞の運動惹起

幸野貴之[1]，金野　匠[1]，菊池　真[2]，近藤昌夫[3]，小島　隆[1]
（[1]札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研究所 細胞科学部門，
[2]札幌医科大学 医学部 解剖学第一講座，[3]大阪大学 大学院薬学研究科 医薬品･医療機器規制科学分野）

外来因子を細胞内へと取り込む機構のうち，受容体介在エンドサイトーシスと食作用は，取り込む対象が特異的であり，一方，飲作用は非特異的である。そのうち，数 μm 程度の大きな小胞が形成される飲作用は，マクロ飲作用と呼ばれる。子宮内膜癌細胞では，上皮バリア機能の下方制御が平面細胞運動と悪性化増殖を始動する。この過程に新しい様式のマクロ飲作用が関連することを見いだした。我々は，子宮内膜癌の悪性化を解析するよいモデルである Sawano 細胞において，上皮バリアの恒常性を統括的に制御する因子である LSR/アンギュリン 1 の発現低下と局在変化が，ともに高分化型から低分化型への形態変化に関連することを示してきた。本研究では，LSR リガンドを用いてこの機序解明を試みた。安定な上皮構造を呈した Sawano 細胞に対する LSR リガンド処理は，LSR の局在を 3 細胞間接点から 2 細胞間領域へと変化させ, その後の細胞内小胞への移行, および LSR 発現量の低下を誘導した。この過程において，隣接細胞間隙の開裂を端緒とするマクロ飲作用が一過性に形成されることを見いだした。このマクロ飲作用は，その後の一過性かつ急激な細胞運動能の亢進や細胞の重層化増殖に必須であった。これらの結果より，マクロ飲作用で取り込んだ因子が癌細胞の運動能の亢進に関与する可能性が示唆された。

（8） 肺腺がん細胞の化学療法抵抗性に対するクローディン-1 発現の影響

木村梨穂[1]，北川日向子[1]，伊藤綾夏[1]，吉野雄太[1]，遠藤智史[1]，
森川嘉文[2]，末次耕一[2]，松永俊之[3]，五十里　彰[1]
（[1]岐阜薬科大学 生化学，[2]岐阜県警科捜研，[3]岐阜薬科大学 生体情報学）

がんや炎症性疾患においてクローディン（CLDN）サブタイプの発現異常が報告されているが，その病態生理機能は不明な点が多い。これまでに当研究室では，ヒト肺腺がん細胞に CLDN1 が高発現し，抗がん剤毒性を低下させることを見出した。本研究では，CLDN1 による抗がん剤抵抗性の獲得機序を検討した。また，CLDN1 の発現低下作用をもつ化合物を探索した。肺腺がん由来 A549 細胞を三次元培養したところ，アミノ酸輸送体である LAT の発現量が増加し，この効果は CLDN1 のノックダウンにより抑制された。また，二次元培養下でアミノ酸濃度の低下により LAT 発現が増加し, 抗がん剤毒性が低下した。トランスウェルアッセイにおいて，CLDN1 のノックダウンにより細胞間アミノ酸輸送量が増加した。CLDN1 はアミノ酸輸送の阻害を介して, 抗がん剤抵抗性を亢進させることが示唆された。次に，ドッキングシミュレーションにより CLDN1 の細胞外ループへの結合が予測される化合物を探索した。その結果，化合物 X は CLDN1 発現を低下させ, この効果はクラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤やリソソーム阻害剤の共処理により阻害された。また，化合物 X は Nrf2 の発現量を低下させ, 抗がん剤毒性を増大させた。CLDN1 結合薬は新規作用機序に基づく抗がん剤抵抗性改善薬になることが期待される。

（９） PRL 発現極小化による細胞内 Mg^{2+} の減少は NF−κB 経路活性化を介したアポトーシスを誘導する

河村小雪，船戸洋佑，三木裕明（京都大学大学院 工学研究科 合成･生物化学専攻 生体認識化学分野）

CNNM は Mg^{2+} 排出トランスポーターであり，悪性ヒトがん組織で高発現する PRL は CNNM を阻害することで細胞内 Mg^{2+} 量を規定している。我々は PRL 高発現による細胞内 Mg^{2+} の増加ががん悪性化を促す仕組みを解明してきたが, 一方で細胞内 Mg^{2+}の減少が細胞に与える影響についてはよく分かっていない。

この課題に取り組むため, 上皮系の MDCK 細胞で PRL ファミリーの遺伝子欠損に取り組んだ。3 遺伝子ある哺乳類 PRL ファミリーのうち, MDCK で発現する PRL1 および PRL2 の単独ノックアウト（KO）細胞株は樹立できたが，双方のダブル KO 細胞株は致死のためか樹立できなかった。そこで，PRL2 ホモ KO/PRL1 ヘテロ KO 細胞で残存する PRL1 のノックダウンにより PRL 発現を“極小化”すると，想定通り細胞内 Mg^{2+} 量が明確に減少していた。この状態ではアポトーシス細胞が多数出現することで細胞数が増えなくなっており，培地中への Mg^{2+} の過剰添加でアポトーシスが抑制された。さらに, RNA-seq 解析とその後の検証から PRL 発現の極小化によって NF-κB 経路の活性化が引き起こされ，実際に同経路の転写因子 p65 の KO でアポトーシスが抑制された。以上より，細胞内 Mg^{2+} の減少が細胞死抑制で知られる NF-κB 経路を活性化することで細胞死を促進するという意外な事実が明らかとなった。

（１０） 嚢胞性線維症関連 CFTR 変異体の機能改善における RFFL アンチセンスオリゴの有効性評価

日向大智[1]，福田友佳理[1]，福田亮介[1]，笠原勇矢[2]，小比賀　聡[2,3]，吉田徳幸[4]，井上貴雄[4]，沖米田　司[1]
（[1]関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科，
[2]国立研究開発法人医薬基盤･健康･栄養研究所 創薬デザイン研究センター，
[3]大阪大学大学院 薬学研究科，[4]国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）

遺伝子変異による塩素イオンチャネル CFTR 機能低下は嚢胞性線維症（CF）の原因となる。CF 治療薬 Trikafta® は, CF 患者の 9 割が有するΔF508 CFTR の形質膜発現を改善するが，形質膜上では E3 ligase RFFL によりΔF508 CFTR は速やかに分解される。細胞株を用いた発現系評価により，RFFL ノックダウンはΔF508 CFTR の形質膜からの分解を阻害し，CF 治療薬の効果を増強した。そこで本研究では, CF 治療薬前臨床試験の最終評価系として用いられる CF 患者由来ヒト気道上皮初代培養（CF-HBE）において，RFFL ノックダウンが内在性 ΔF508 CFTR の分解を抑制し, CF 治療薬効果の増強に有効であるか否かを明らかにすることを目的とした。

RFFL ノックダウンには細胞内取込み能に富み，ヌクレアーゼ耐性に優れた人工核酸を含むアンチセンスオリゴ（ASO）を用いた。独自の配列設計アルゴリズムにより，RFFL ASO を設計し，ΔF508 CFTR 安定発現 CF 患者由来ヒト気道上皮細胞株を用いて，RFFL ノックダウン効率を q-PCR 法，ΔF508-CFTR 形質膜発現量を HRP assay により評価した。その結果, 60％ 以上の RFFL ノックダウン効果を有し，かつ, 1.5 倍以上の ΔF508 CFTR 膜発現量増加効果を有する RFFL-ASO を同定した。さらに, 気相液相解明（ALI）培養により分化させた CF-HBE に RFFL-ASO を導入し，CF 治療薬 Trikafta® により誘導した ΔF508 CFTR の機能を短絡電流法により解析した。その結果，RFFL-ASO 導入により，1.2−1.3 倍の機能回復傾向が得られた。従って, ASO による RFFL 機能阻害は CF-HBE モデルにおいても，CF 治療剤の効果を高めることが可能であると考えられた。

（１１） EPH 受容体-EFN リガンドの細胞間 trans 結合を介した気道上皮細胞の炎症増幅機構の解明

福田亮介，日向大智，別府史織，沖米田　司（関西学院大学 生命環境学部 生命医科学科）

気道上皮細胞の先天性免疫応答は異物の排除や獲得免疫形成に重要であるがその応答性を調節する機構は不明な点が多い。我々は EPH 受容体と EFN リガンドの細胞間 trans-結合を生細胞でリアルタイムに測定する手法を開発し, 種々の炎症刺激時に一過性に EPHA2, A4 と EFNA1 結合が 50 %程度まで低下することを見出した。この一過性の EPH-EFNA1 結合の低下は，炎症刺激に依存した ADAM9 による EFNA1 切断によるものであり, EPHA2 のリガンド非依存的経路の活性化を生じることも明らかになった。EPHA2-EFNA1 経路のノックダウンや CRISPR 欠損による発現抑制は Flagellin および緑膿菌による呼吸器炎症応答性を低下させることが in vitro，in vivo で示されたことから，細胞間での EPHA2-EFNA1 結合が気道上皮の正常な炎症応答性を担うことが示された。EFNA1 の切断はそれ自体で炎症応答を活性化することが示され, 既知のパターン認識受容体（PRR）を介した炎症シグナルを増幅させることで効率的な病原体排除に関与していると考えられる。

（１２） 一細胞解像度での腎尿酸輸送モデルの構築

坂口義彦[1,2,3,4]，WIRIYASERMKUL Pattama[2]，永森收志[2]
（[1]奈良県立医科大学 未来基礎医学，[2]東京慈恵会医科大学 SI 医学応用研究センター，
[3]筑波大学 ヒューマニクス学位プログラム，[4]筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構）

【目的】腎臓では様々な物質が再吸収・分泌されるが，これらの物質輸送システムの全体像は明らかになっていない。ヒトの核酸代謝の最終産物である尿酸輸送システムは，比較的研究が進んでおり，輸送を担うタンパク質として８種類以上のトランスポーターが報告されている。しかし，これらがどのように協調し，再吸収や分泌を制御して経細胞輸送が行われているかについては依然として不明である。今回，これらの尿酸トランスポーターの１細胞あたりの発現を検討し，その発現から１細胞単位での基質（尿酸）輸送モデルを提案する。

【方法】公開されている３人のヒト腎生検の１細胞遺伝子発現データを用いた。尿酸トランスポーターの発現パターンから尿細管上皮細胞を分類することで，尿酸トランスポーターの発現から細胞単位での輸送方向についての解析を行い，ヒト腎上皮細胞における尿酸輸送モデルを作成した。

【結果・考察】古典的な尿酸輸送モデルでは想定されていなかった以下の 2 つの事が示された。1) 再吸収や分泌のみを担当する細胞集団が存在する。2) 既知の尿酸トランスポーターの輸送方向は尿細管全体では適切であるものの，1 細胞レベルでは逆方向にも輸送し得る。本手法は，分子単位での輸送方向から細胞単位での輸送方向について拡張を行う上で有力なアプローチであり，上皮細胞全般はもちろん，全ての臓器や生物種における輸送システムの理解への応用が可能である。

（１３） 骨導超音波が惹起するモルモット聴性脳幹反応と蝸牛マイクロフォン電位に対するサリチル酸の影響

小川博史[1,2]，堀井和広[1]，長瀬典子[1,2]，森元伊織[1]，安部　力[1]，任　書晃[1]
（[1]岐阜大学大学院 医学系研究科 生命原理学講座 生理学分野，
[2]岐阜大学大学院 医学系研究科 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, 骨を介して音が入力されると超音波を聴取できる。超音波聴覚と呼ばれるこの現象の生理学的機構は，現在も十分に明らかにされていない。これまでに我々は，蝸牛における超音波受容を実証するため，聴覚求心路の神経応答である聴性脳幹反応（ABR）と，有毛細胞を介した上皮膜電流を反映する蝸牛マイクロフォン電位（CM）の計測を行ってきた。その結果，超音波による骨導刺激では可聴域上限を超える 201 kHz の刺激まで ABR と CM を認め，さらに，刺激音圧に対する CM の応答は可聴域に似た「非線形増幅」を呈することを明らかにした。

本研究では, 骨導超音波刺激に対する ABR と CM に，外有毛細胞機能が寄与しているのか否かを検討するため，サリチル酸を用いて実験を行なった。サリチル酸は，外有毛細胞が音刺激に応じて自ら伸び縮みする機能「外有毛細胞伸縮能」の責任分子「プレスチン」を阻害する。実験では, モルモットを対象に全身麻酔下に ABR と CM を測定し，露出した正円窓にサリチル酸を滴下した前後で両者の変化を測定した。その結果，ABR では可聴域を含めた全周波数において閾値が上昇した。CM でも，ほぼ全ての周波数において無酸素負荷時と同等のレベルまで低下した。以上のことから，骨導超音波が惹起する ABR と CM は外有毛細胞機能に大きく依存することが判明した。

（１４） 低 CO_2（room air）に晒されている鼻粘膜の carbonic anhydrase IV と Na^+/HCO_3^- 共輸送による線毛運動維持機構

中張隆司[1,4]，岡本翔太[1,2]，安岡加紗音[3]，川口高徳[3]，安田　誠[2]，平野　滋[2]，浅野真司[3]，丸中良典[1,4]
（[1]立命館大学 BKC 総合科学技術研究機構 上皮生理研究室，
[2]京都府立医科大学 大学院大学 耳鼻咽喉科 頭頸部外科学教室，
[3]立命館大学 BKC 薬学部 分子生理学教室，
[4]一般財団法人京都工場保健会 総合医学研究所）

手術標本より得られた培養人鼻粘膜線毛細胞（c-hNEC）を実験に用いた。鼻粘膜は極端な低 CO_2 環境にある。細胞内 pH（pH_i）は線毛運動調節因子であり，線毛運動維持には低 CO_2 環境下の pH_i 調節が必要となる。また，c-hNECs では炭酸脱水酵素 4（CA4）が線毛に発現し（人気管上皮細胞（NHBE）培養線毛細胞（c-hBEC）には発現なし）, CA4 が pH_i 維持に寄与している可能性がある。CO_2/HCO_3^--free 溶液と NH_4^+ 負荷を行った。結果は c-hNECs では細胞質の CA2 を介した反応

$CO_2 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$（eq. 1）

が右にシフトしていた。また，c-hNECs は高 pH_i（低 H^+ 濃度）であり，これが eq. 1 の右シフトさせていた。また，HCO_3^- 流入により高 pH_i を引き起されていることが NBC 阻害剤実験により示唆された。一方で，c-hBEC（CA4 発現なし）では，CO_2/HCO_3^--free 溶液，NH_4^+ 負荷では eq.1 の右シフトは観察されなかった。また NBC 阻害剤も線毛運動と pH_i を変化させなかった。NBC と AE は両細胞に発現していた。腎臓の近位尿細管，網膜では CA4 が NBC を活性化している。以上の結果から鼻粘膜線毛細胞では CA4 と NBC の管腔側での連結により低 CO2 条件下の線毛運動を最適なレベルに維持していることが考えられた。

（１５） リソソームに発現する新規 H^+,K^+-ATPase の病態生理機能

藤井拓人 [1]，永森收志 [2]，Wiriyasermkul Pattama[2]，田渕圭章 [3]，清水貴浩 [1]，竹島　浩 [4]，酒井秀紀 [1]
([1] 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学,
[2] 東京慈恵医大 臨床検査医学 SI 医学応用研究センター,
[3] 富山大学 生命科学先端研究支援ユニット ゲノム解析学,
[4] 京都大学 薬学部 生体分子認識学）

パーキンソン病の病因分子の一つである ATP13A2（PARK9）は，P 型 ATPase ファミリーに属しているが，そのイオン輸送機能については不明であった。本研究において我々は，ATP13A2 が，神経細胞のリソソーム内から細胞質に K^+ を，細胞質からリソソーム内に H^+ を交換輸送する H^+, K^+-ATPase として機能することを見出した。ATP13A2 活性の K^+ 濃度依存性の EC_{50} 値は約 2 mM であり，同じ P 型 ATPase で胃酸分泌を担うプロトンポンプ（胃 H^+, K^+-ATPase）活性の EC_5 値（約 1 mM）と近似していた。また，[γ32P]ATP を用いたリン酸化解析により，ATP13A2 が胃 H^+, K^+-ATPase と同様の反応サイクルで H^+ と K^+ を輸送することが示唆された。興味深いことに，ATP13A2 活性は，消化性潰瘍治療薬の K^+ 競合型アシッドブロッカー（ボノプラザン, SCH28080）により有意に阻害されたが，プロトンポンプインヒビター（オメプラゾール）では阻害されなかった。神経細胞において ATP13A2 の機能を阻害すると，リソソーム内 pH の上昇およびパーキンソン病の病因変性タンパク質である α-synuclein のリソソーム内での異常な蓄積が引き起こされた。さらに，パーキンソン病患者で報告されている点変異により，ATP13A2 活性は有意に減少した。以上より，ATP13A2 の H^+/K^+ 輸送機能は，リソソーム内の酸性化および α-シヌクレインの分解に関与しており，その機能異常がパーキンソン病病態に関与することが示唆された。

5. 温度生理学研究会：温度を基軸とした生命現象の普遍性と多様性の理解を目指して

2023 年 9 月 21 日－9 月 22 日

代表・世話人：内田邦敏（静岡県立大学）

所内対応者：富永真琴（生命創成探究センター／生理学研究所）

（1）ベージュ脂肪細胞における glycerol kinase の Ucp1 発現制御機構

岩瀬麻里[1,2,3]，常盤颯志[1]，瀬尾茂人[4]，向井貴子[5]，高橋春弥[1]，野村　亘[1,6]，Huei-Fen Jheng[1]，内田邦敏[2,3]，楠堂達也[5]，大里直樹[4]，松田秀雄[4]，井上和生[1]，河田照雄[1,6]，後藤　剛[1,6]

（[1]京都大学大学院 農学研究科，[2]静岡県立大学 食品栄養科学部，[3]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府，[4]大阪大学大学院 情報科学研究科，[5]帝塚山学院大学 人間科学部，[6]京都大学 生理化学研究ユニット）

（2）腸ホルモン GLP-1 の体熱産生作用に関与するアドレナリン β 受容体サブタイプの検討

岩崎有作[1]，武藤明日香[1]，谷田　守[2]，安部　力[3]，小川　渉[4]，矢田俊彦[5]

（[1]京都府立大学大学院 生命環境科学研究科動物機能学，[2]金沢医科大学 生理学，[3]岐阜大学大学院 医学系研究科生理学分野，[4]神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病･内分泌･総合内科学分野，[5]関西電力医学研究所 統合生理学研究センター）

（3）Trpm4 Modulates Intestinal Function in Both In Vivo and In Vitro Settings

Jingwei Ding，Yu Tahara

（Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University）

（4）温度・機械・レドックスセンサーを介した褐色脂肪組織機能の調節

内田邦敏[1,2]，剣持麻奈斗[2]，瀧澤咲月[1]，川原崎聡子[3]，後藤　剛[3]，細岡哲也[2,4]，岡村和彦[5]，岩瀬麻里[1,2]

（[1]静岡県立大学 食品栄養科学部 生体機能学研究室，[2]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府，[3]京都大学大学院 農学研究科，[4]静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生理学研究室，[5]福岡歯科大学 生体構造学講座 病態構造学分野）

（5）雌ラットにおける TREK 作動薬投与時の女性ホルモンの体温調節作用

内田有希[1]，上條翔太郎[2]，鮫島勇毅[1,3]，本間元康[1]，政岡ゆり[1]，泉﨑 雅彦[1]

（[1]昭和大学 医学部 生理学講座 生体調節機能学部門，[2]昭和大学 薬学部 基礎医療薬学講座 生理学部門，[3]昭和大学 藤が丘病院 整形外科）

（6）褐色脂肪熱産生を駆動するオキシトシン神経系

福島章紘，中村和弘（名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学分野）

（7）心理ストレス反応を惹起する心身相関メカニズム

片岡直也[1,2]，中村和弘[1]

（[1]名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学，[2]名古屋大学 高等研究院）

（8）新しい日内休眠モデル動物としてのスンクス（Suncus murinus）

堀井有希[1,2]，岡寺香南子[1]，奥田紗帆[1]，椎名貴彦[1]，志水泰武[1]

（[1]岐阜大学 応用生物科学部 獣医生理学研究室，[2]糖鎖生命コア研究所）

（9）Acylglycerol acyltransferases (AGATs) are involved in the cool avoidance in Drosophila larvae

Xiangmei Deng（鄧 香梅）[1,2,3]，水藤拓人[2,3]，富永真琴[1,2,3]，曽我部隆彰[1,2,3]

（[1]総合研究大学院大学 生理科学専攻，[2]生理学研究所 細胞生理研究部門，[3]生命創成探究センター（ExCELLS）温度生物学研究グループ）

（10）【特別講演 1】マウスを用いた冬眠研究

砂川玄志郎
（理化学研究所 生命機能科学研究センター 冬眠生物学研究チーム）

（11）【特別講演 2】ヒト褐色脂肪組織：研究の現状と課題

斉藤昌之（北海道大学 大学院獣医学研究院）

（12）温度感覚を伝達し，行動性体温調節を惹起する中枢神経路の探索

八尋貴樹[1]，片岡直也[1,2]，中村和弘[1]
（[1]名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学，[2]名古屋大学高等研究院）

（13）継続的な暑熱暴露に伴う温熱逃避行動変化のメカニズムの検討

増田雄太[1,2]，永島　計[3]
（[1]京都府立大学大学院 環境生命科学研究科 動物機能学研究室，
[2]早稲田大学 人間研究センター，[3]早稲田大学 人間科学学術院 体温･体液研究室）

（14）ヒトの温冷感発現に関連する脳活動の時空間パターンの解明

渡邊裕宣[1,3]，渋谷　賢[2]，杉 泰佑[3]，片岡由布子[3]，加藤一聖[3]，齋藤　潔[1,4]，永島　計[1,3]
（[1]早稲田大学 環境エネルギーシステム総合研究所，[2]杏林大学医学部，
[3]早稲田大学 人間科学学術院，[4]早稲田大学 基幹理工学学術院）

（15）蒸散性熱放散による身体冷却は高温または高湿環境においても有効か？

時澤　健（（独）労働安全衛生総合研究所 人間工学研究グループ）

（16）【特別講演 3】暑熱環境でヒトはどう生きていくべきか？

永島　計[1,2]，渡邊裕宣[1,2]，杉　泰佑[1]，加藤一聖[1]，増田雄太[1]，齋藤　潔[2]
（[1]早稲田大学 人間科学学術院 体温体液研究室，
[2]環境エネルギーシステム総合研究所）

（17）【特別講演 4】温度感受性 TRP チャネルを介した温度受容研究で分かったこととこれから

富永真琴
（生命創成探究センター 温度生物学研究グループ，生理学研究所 細胞生理研究部門）

【参加者名】

斉藤昌之（北海道大学），米代武司（東北大学），永島　計・渡邊裕宣・杉　泰佑（早稲田大学），内田有希（昭和大学），時澤　健（労働安全衛生総合研究所），塚田琹菜（ID 学園高等学校），内田邦敏・岩瀬麻里・秋山実優（静岡県立大学），志水泰武・堀井有希（岐阜大学），片岡直也・福島章紘・八尋貴樹（名古屋大学），高木　領（立命館大学），岩崎有作・増田雄太（京都府立大学），松村　潔（大阪工業大学），砂川玄志郎（理化学研究所），丁　靖葦（広島大学），長谷川穂乃歌（帝人ファーマ㈱），渡邊　愛・角田真英（㈱メニコン），三木裕加里（㈱大塚製薬工場），富永真琴・榎木亮介・曽我部隆彰・加塩麻紀子・佐藤翔馬・水藤拓人・LEI Jing・DENG Xiangmei・Mudassir Aliyu Magaji・山中陽なた・後藤優仁（生理学研究所），渡部匡己（生命創成探究センター）

【概要】

2023 年度の温度生理学研究会（代表 静岡県立大学・内田邦敏（以下敬称略））は，9 月 21 日～22 日に岡崎カンファレンスセンターにて対面形式で実施した。4 年ぶりの対面開催であったが，事務局によるきめ細かい準備と運営により滞りなく進めることができた。オンライン形式にて開催した昨年より多い 17 題（4 演題は特別講演）の研究成果発表であり 2 日間に渡り非常に活発な討論が行われ，充実した研究会となった。

第 1 セッションの座長は増田（京都府立大学）が担当し，4 名の演者が研究成果報告を行った。岩瀬は誘導型の熱産生脂肪であるベージュ脂肪において glycerol kinase が UCP1 の発現を調節することを示した。岩崎は

腸ホルモンの体熱産生作用はアドレナリン β2 受容体が関与することを示し，体熱産生作用が骨格筋由来である可能性を示した。Ding はエピガロカテキンガレートなどの摂食による消化管における TRPM4 などの生体温度センサー分子発現変化を報告した。内田は褐色脂肪細胞における TRPV2 や Piezo1 チャネルが分化や非ふるえ熱産生に関わることを示した。

第 2 セッションの座長は，加塩（生理学研究所）と岩瀬（静岡県立大学）が務めた。内田はエストロゲンは TREK 作動薬投与時に卵巣摘出ラットの体温を上昇させるが，プロゲステロンにその作用がないことを報告した。福島は視床下部室傍核から熱産生交感神経司令を脊髄へ出力する吻側延髄縫線核へ投射するオキシトシン神経が直接褐色脂肪組織の熱産生を亢進することを示した。片岡は DP/DTT は視床室傍核や島皮質など複数の脳領域からストレス信号が入力し体温に影響を与えることを示し，上位の神経回路を解明する取り組みを紹介した。堀井はスンクスの日内休眠の特徴について紹介した。Deng はショウジョウバエにおいて Acylglycerol acyltransferases が温度指向性に関わることを示した。特別講演では，砂川はマウスの休眠を誘導する神経回路を紹介し，人工冬眠を誘導する試みの現在地とその意義について講演した。斉藤は褐色脂肪組織研究の歴史や，親の暴露環境情報が仔の褐色脂肪組織機能に影響を与えうるなどの最新の研究について紹介した。

第 3 セッションの座長は，内田（昭和大学）が担当した。八尋は環境温度変化を感知し行動性体温調節を起こす神経回路について報告した。増田は TRPV1 や TRPV4 発現変化のよる環境温度馴化の可能性について示した。渡邊はヒトの温冷感覚の脳内メカニズムを解析し，内側前頭回が関わる可能性を明らかにした。時澤は蒸散性熱放散の亢進は，高温および高湿環境でも活動中の暑熱負担を軽減させる可能性を示した。特別講演では，永島は暑熱環境でヒトはどのように生きていくべきかについて紹介した。富永は生体温度センサーの歴史や，温度感覚受容メカニズムの最新の動向について報告した。

いずれの報告においても多くの質問，意見があり，有意義な議論がなされた。また，4 年ぶりに懇親会を開催したことで参加者間の親睦も深まり，充実した研究会となった。

（1） ベージュ脂肪細胞における glycerol kinase の Ucp1 発現制御機構

岩瀬麻里[1,2,3]，常盤颯志[1]，瀬尾茂人[4]，向井貴子[5]，高橋春弥[1]，野村　亘[1,6]，Huei-Fen Jheng[1]，
内田邦敏[2,3]，楠堂達也[5]，大里直樹[4]，松田秀雄[4]，井上和生[1]，河田照雄[1,6]，後藤　剛[1,6]
（[1]京都大学大学院 農学研究科，[2]静岡県立大学 食品栄養科学部，
[3]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府，[4]大阪大学大学院 情報科学研究科，
[5]帝塚山学院大学 人間科学部，[6]京都大学 生理化学研究ユニット）

脂肪細胞は余剰エネルギーを蓄積する白色脂肪細胞と，熱産生によるエネルギー消費に寄与する褐色脂肪細胞に大別される。加えて，ベージュ脂肪細胞が寒冷刺激や特定の食品成分摂取などにより白色脂肪組織中に誘導され，褐色脂肪細胞同様に熱産生を行うことが知られている（白色脂肪組織の褐色化）。

本研究は寒冷刺激したマウス鼠蹊部白色脂肪組織（iWAT）の経時的なマイクロアレイ解析により，白色脂肪組織の褐色化を制御する候補因子として glycerol kinase (Gyk) を同定した。Gyk をノックダウンした iWAT 由来培養細胞は，β アドレナリン受容体（βAR）作動薬処理により増加した脱共役タンパク質 1（Ucp1）などの褐色化関連遺伝子発現量の減少や UCP1 promoter 転写活性の減弱が認められた。この結果は，cAMP アナログ添加では認められなかったため，Gyk 機能は βAR 刺激下の cAMP 産生に重要であると示唆された。Gyk ノックダウン細胞では細胞内一価不飽和脂肪酸量が増加しており，特にパルミトレイン酸添加により Ucp1 発現量が減少した。以上より，Gyk ノックダウン細胞の βAR シグナル減弱に起因する Ucp1 発現抑制には，細胞内のパルミトレイン酸増加が関与しているものと考えられた。

（2） 腸ホルモン GLP-1 の体熱産生作用に関与するアドレナリンβ受容体サブタイプの検討

岩崎有作[1]，武藤明日香[1]，谷田　守[2]，安部　力[3]，小川　渉[4]，矢田俊彦[5]
（[1]京都府立大学大学院 生命環境科学研究科動物機能学，[2]金沢医科大学 生理学，
[3]岐阜大学大学院 医学系研究科生理学分野，
[4]神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病･内分泌･総合内科学分野，
[5]関西電力医学研究所 統合生理学研究センター）

食事摂取が刺激となって分泌促進される腸ホルモンの glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は，満腹感創出や食後血糖上昇抑制作用など，食後の生理作用に関わる。発表者らは近年，この腸 GLP-1 の新しい機能として，体熱産生作用を見出した。

発表者らは，非代謝性の希少糖アルロースが腸 GLP-1 の強力な分泌促進成分であることを見出した。アルロースによる腸 GLP-1 放出は，求心性迷走神経を介した脳作用と，アドレナリン分泌促進を介して，体熱産生を誘導することをこれまでに報告してきた。本研究では，アルロース/腸 GLP-1 放出の体熱産生作用に関与するアドレナリン受容体の関与を検証した。

アルロースの単回胃内投与は，血中 GLP-1 濃度を上昇させて直腸温を上昇させた。この直腸温上昇作用は，アドレナリン非選択的 β 受容体阻害剤（propranolol），または，β2 選択的阻害剤（butoxamine）の前処置によって完全に消失した。一方，β3 選択的阻害剤（L-748,337）は，寒冷暴露時の直腸温を有意に低下させる投与量を与えたにもかかわらず，アルロースによる直腸温上昇作用には影響を与えなかった。

アルロース/腸 GLP-1 放出の体熱産生作用にアドレナリン β2 受容体が深く関与することが示された。本熱産生作用に β3 受容体でなく β2 受容体が関与することから，褐色脂肪組織以外の熱産生臓器の関与が示唆された。

（3） Trpm4 Modulates Intestinal Function in Both In Vivo and In Vitro Settings

Jingwei Ding，Yu Tahara
（Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University）

Background: Several studies have reported changes in core body temperature due to diet, but little is known about how these temperature changes affect internal tissues. Since the intestine is a major digestive organ and occupies a significant area of internal tissues, we conducted two in vivo studies to investigate the relationship between diet-induced temperature changes and TRP channels. The first study focused on the ketogenic diet, which has been shown to reduce core temperature (Oishi et al. 2013), but the mechanism of this temperature change is unknown. The second study examined EGCG. Previous studies have reported that EGCG activates TRPA1 and TRPV1(Mako et al. 2015) channels in vitro. However, there is a lack of in vivo data regarding the activation of TRP channels by EGCG and its impact on physiological functions.

Method: In study 1, mice were fed a normal diet or a ketogenic diet for 4 weeks. In study 2, mice received daily intraperitoneal injection of saline or EGCG for 9 days. Intestine samples were collected for RT-PCR analysis. Results: Significant increases in TRPM4 mRNA expression were observed in duodenum and ileum under ketogenic diet treatment in study 1. In study 2, similar increases were observed in the duodenum and jejunum. Additionally, under EGCG injection, a decrease in TRPA1 mRNA expression was observed in the duodenum and ileum and changes in TRPV2 mRNA expression were observed in duodenum and colon. Given that the high expression of TRPM4 in the intestine (Fonfria et al. 2006) and the limited research on its physiological functions in intestine, I conducted in vitro experiments using the Caco-2 intestinal cell model to

investigate the effects of TRPM4. Caco-2 cells were treated with EGCG, 9-phenanthrol (a TRPM4 inhibitor), or a combination of both. EGCG significantly increased TRPM4 mRNA expression in Caco-2 cells. Interestingly, 9-phenanthrol, as a TRPM4 inhibitor, also significantly increased TRPM4 mRNA expression. Due to the low solubility of 9-phenanthrol, its clinical application is limited, and EGCG may serve as an alternative TRPM4 blocker.

Future plan: As TRPM4 has been implicated in various immune functions and ketogenic diet and EGCG is known for its antioxidant properties, I examined the expression of several antioxidant enzymes in Caco-2 cells. Notably, both EGCG and 9-phenanthrol resulted in increased mRNA expression of antioxidant enzymes. Currently, I am working on knocking down TRPM4 expression in Caco-2 cells to determine if the antioxidation function of EGCG is mediated by TRPM4. Additionally, I plan to adopt RNA-seq analysis to explore the relation of TRPM4 and intestine. If possible, I also intend to use TRPM4 knockout mice to investigate the role of TRPM4 in diet-induced temperature changes and its physiological effects in vivo.

（4） 温度・機械・レドックスセンサーを介した褐色脂肪組織機能の調節

内田邦敏[1, 2]，剣持麻奈斗[2]，瀧澤咲月[1]，川原崎聡子[3]，
後藤　剛[3]，細岡哲也[2, 4]，岡村和彦[5]，岩瀬麻里[1, 2]
（[1]静岡県立大学 食品栄養科学部 生体機能学研究室, [2]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府,
[3]京都大学大学院 農学研究科,[4]静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生理学研究室
[5]福岡歯科大学 生体構造学講座 病態構造学分野）

褐色脂肪組織は代謝的熱産生を担う脂肪組織であり，ミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させてエネルギーを直接熱へと変換する。私たちは深部組織そのものが生体内部の環境情報を受容して褐色脂肪組織機能を調節している可能性に興味をもっており，これを理解するために TRP チャネルをはじめとした内因性物質・温度・機械刺激・レドックスなど様々な刺激に対する生体センサー分子に着目した研究を行ってきた。

私たちは過去に褐色脂肪細胞に機械刺激，52 °C 以上の温度によって活性化される TRPV2 チャネルが分化の過程においては細胞移動などの機械刺激を感知して褐色脂肪細胞への分化を抑制，分化した褐色脂肪細胞においては熱産生を正に調節することを報告した（Sun et al. 2016）。最近，私たちは未分化の細胞においては機械刺激センサー分子である Piezo1 チャネルが高発現し，その活性化が分化を負に調節することを明らかにした（Kenmochi et al. J Physiol Sci 2022）。本発表ではこれまでの結果を振り返りつつ，現在検討している褐色脂肪細胞，ベージュ脂肪細胞における Piezo1 の発現，並びに TRPV2 が褐色脂肪細胞温度を感知する可能性について紹介した。

（5） 雌ラットにおける TREK 作動薬投与時の女性ホルモンの体温調節作用

内田有希[1]，上條翔太郎[2]，鮫島勇毅[1,3]，本間元康[1]，政岡ゆり[1]，泉﨑雅彦[1]
（[1]昭和大学 医学部生理学講座 生体調節機能学部門,
[2]昭和大学 薬学部基礎医療薬学講座 生理学部門, [3]昭和大学 藤が丘病院整形外科）

【目的】TWIK-related K^+ (TREK) チャネルは新規冷受容候補分子である。TREK チャネルは感覚神経において他冷受容分子と共在する。本研究は雌ラットにおけるエストロゲン（E2），プロゲステロン（P）の TREK を介した体温調節作用について検討した。

【方法】(実験 1)卵巣摘出ラットに E2 含有(E2(+) 群),

非含有チューブ（E2(-) 群）を留置し，腹腔内に体温・活動量測定ロガーを挿入した。ラットを恒温機（環境温 27 °C）に設置し，10:00 に TREK 作動薬（ostruthin）または vehicle を腹腔投与し, 12:00 まで体温, 活動量, 尾部皮膚温（サーモグラフィ），体温調節行動（尾隠し行動）等を計測した。実験後，と殺し，血漿カテコラミン，甲状腺ホルモン濃度を計測した。（実験 2）卵巣摘出ラットに P 含有（P(+) 群），非含有チューブ（P(-)群）を留置し，実験 1 と同様の測定を行った。

【結果】E2(+)群で TREK 作動薬は体温を上昇させた。TREK 作動薬投与試行で E2(-) 群より E2(+) 群で体温が上昇した。TREK 作動薬は尾部皮膚温を低下させ，E2 は尾部皮膚温を低下させる傾向がみられた。TREK 作動薬投与試行で体温に P(+) 群，P(-) 群間の有意差はなかった。

【結論】E2 は TREK 作動薬投与時に卵巣摘出ラットの体温を上昇させるが，P にその作用はないことが示唆された。

（6） 褐色脂肪熱産生を駆動するオキシトシン神経系

福島章紘，中村和弘（名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学分野）

恒温動物は，外環境の変化に応じて体温や血圧・心拍などの生体パラメーターを適切なレベルに保つよう全身の臓器機能を常に調節している。この最も基本的な生命機能である内部恒常性の維持は，主に交感神経系および副交感神経系からなる自律神経系によって行われる。自律神経調節の上位中枢である視床下部では多様な神経ペプチドが産生され，そのひとつであるオキシトシンは出産や養育行動，社会行動を促すほか，交感神経系を活性化することが示唆されていたが，その作用機構は不明であった。

我々は最近，オキシトシンニューロン選択的に任意の遺伝子を発現させるウイルスベクターを作製して，ラット視床下部室傍核（PVH）の尾側部に存在するオキシトシンニューロンが，熱産生交感神経司令を脊髄へ出力する吻側延髄縫線核（rMR）に軸索投射することを見出した。また麻酔ラットの rMR にオキシトシンを微量注入すると褐色脂肪熱産生や心拍上昇が惹起された。さらに室傍核オキシトシンニューロンを光遺伝学的に刺激すると，rMR へのグルタミン酸受容体アゴニスト注入によって誘導される褐色脂肪熱産生や心拍上昇の増強が観察された。rMR は視床下部背内側部などからグルタミン酸作動性の熱産生信号を受けていることから，PVH→rMR 神経路で放出されるオキシトシンは，それ自身が熱産生を惹起するのに加え，他の脳領域からの熱産生信号を増幅する機能も有すると考えられた。

（7） 心理ストレス反応を惹起する心身相関メカニズム

片岡直也[1,2]，中村和弘[1]
（[1]名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学，[2]名古屋大学 高等研究院）

私達の脳には，心理ストレスや情動を処理する「心」の神経回路と，体温や脈拍・血圧など「体」の状態を調節する神経回路が存在し，これらの脳領域が密接に連関することで「心身相関」と呼ばれる現象を引き起こすと考えられる。我々は，体温調節や脈拍・血圧の調節に関わる視床下部背内側部（DMH）が，ストレスや情動を処理する内側前頭前皮質の DP/DTT 領域からグルタミン酸作動性のストレス信号を受けることを見出した。この神経回路は「心」と「体」の脳領域を繋ぐことで心身相関を実現し，心理ストレスによる交感神経反応を駆動させる神経回路であることが明らかになった。しかしながら，「心」の神経回路の詳細なネットワークの決定には未だ至っていない。

そこで，我々は心の神経回路を明らかにするため，DP/DTT より上位の神経ネットワークの探索を行った結果，DP/DTT は視床室傍核や島皮質など複数の脳領域か

らストレス信号を受けていることが明らかとなった。このことから，DP/DTT の上位では複数の脳領域が複雑な神経ネットワークを形成し，脳領域間の神経活動バランスを制御していると予想された。そこで本研究では，体温，脈拍，血圧測定用の送信機を埋め込んだマウスのストレス反応を計測しつつ，複数の脳領域から神経活動の同時計測を行った。現在，このマウスに様々な情動刺激を与え，心理ストレス反応を惹起する神経回路の解析を行っている。

（８） 新しい日内休眠モデル動物としてのスンクス（Suncus murinus）

堀井有希[1,2]，岡寺香南子[1]，奥田紗帆[1]，椎名貴彦[1]，志水泰武[1]
（[1]岐阜大学 応用生物科学部 獣医生理学研究室，[2]糖鎖生命コア研究所）

スンクス（Suncus murinus）は概観がマウスに似ているが，齧歯目ではなく食虫目に分類される哺乳動物である。系統分類学的に胎盤を有する哺乳類の始祖であるとされ，系統進化を考える上で重要な実験動物である。また，ラットやマウスでは消失している嘔吐反射を示すことや交尾排卵を起こすことから，有用なモデル動物となっている。私たちは，スンクスが低温に不耐性であるという特徴に興味を持ち，この動物を導入し実験を重ねた結果，自発的な休眠の良いモデルとなることを見出したので報告する。

スンクスを 4 ℃の環境で飼育すると，数日以内で 30 ℃以下の低体温と不動化が持続し，低温不耐性が確認できた。環境温度を 4 ℃ずつ低下させ，各温度で 1 週間ずつ飼育するプロトコールで寒冷馴化させた場合には，4 ℃の環境でも生存可能であった。20 ℃ 以下の環境温度で飼育すると，スンクスは約 24 時間サイクルの日内休眠（約 1〜2 時間持続する体温低下と不動化）を示した。絶食させた場合にも，日内休眠と同等の低体温が誘発されたが，そのタイミングは自発的な休眠とは一致しなかった。また，絶食による休眠から復帰したスンクスにおいては，自発的な休眠が数日間にわたり抑制された。スンクスは，24 時間サイクルの自発的な休眠と絶食に伴う休眠の両方が容易に誘発されるため，日内休眠の機序を解析するためのモデル動物として有用であると言える。

（９） Acylglycerol acyltransferases (AGATs) are involved in the cool avoidance in Drosophila larvae

Xiangmei Deng（鄧　香梅）[1,2,3]，水藤拓人[2,3]，富永真琴[1,2,3]，曽我部隆彰[1,2,3]
([1]総合研究大学院大学 生理科学専攻，[2]生理学研究所 細胞生理研究部門，
[3]生命創成探究センター（ExCELLS) 温度生物学研究グループ）

Elucidating mechanisms underlying thermotaxis of animals is essential for coping with recent extreme climate changes. In Drosophila larvae, ionotropic receptor (Ir) genes expressed in dorsal organ cool cells (DOCCs) are involved in aversion of innocuous cool temperatures. These genes mediate cooling sensation in the DOCCs, and the defect leads to a partial loss in the cool avoidance of larvae. Lipid metabolisms are associated with ion channel activation in sensory processes and a recent study showed that exogenous modification of lipids in DOCCs altered thermal preference in Drosophila. However, endogenous components in lipid metabolism involved in thermal sensation have not been investigated.

To seek functions of lipid regulatory enzymes in temperature preference, we selected candidate genes involved in lipid metabolic pathways and tested them in larval thermotaxis. We found that genes encoding acylglycerol acyltransferases (AGATs) regulated temperature sensing processes. Compared with control larvae that preferred 24 °C, AGAT-2 and AGAT-3 knockout (KO) larvae accumulated in cooler regions on a thermal gradient plate. In a temperature two-way choice assay, AGAT-2 and AGAT-3 KOs did not discriminate 20 °C and 24 °C and knocking down AGAT-2 in DOCCs was sufficient

to recapitulate the abnormal thermotactic phenotype. The defect in cool temperature avoidance was compensated by overexpressing AGAT-2 or human monoacylglycerol acyl transferases (MGATs) in DOCCs in the AGAT-2 KO background. By performing an in vivo GCaMP-imaging, we observed that cooling-induced response in the DOCCs was decreased in the absence of AGAT-2. The decreased response was caused by downregulation of a transcription factor for Ir25a and therefore affected the expression level of multiple Irs in DOCCs at a transcriptional level.

Our findings revealed the novel functions and the physiological importance of lipid metabolic enzymes in temperature sensation.

（１０）【特別講演 1】マウスを用いた冬眠研究

砂川玄志郎
（理化学研究所 生命機能科学研究センター 冬眠生物学研究チーム）

一部の哺乳類は冬期や飢餓時などに休眠と呼ばれる基礎代謝を低下させた状態に入る。数ヶ月に及ぶ休眠を冬眠とよび，正常時と比べて数%まで酸素消費量が低下し，体温も環境温度に近くなるが，動物は何ら傷害をうけない。このため，末梢組織へのエネルギー供給不足が傷害を引き起こす多くの疾患に対して冬眠が傷害を軽減できると予想され，人間への応用が期待されている。しかし，現時点では冬眠応用の実現性の検証はおろか，メカニズムもほとんど分かっていない。冬眠研究を困難にしている原因の一つが，任意のタイミングで冬眠を誘導できる動物モデルの不在であった。2020 年に私たちはマウスの視床下部にある特定の神経を興奮させると，代謝と体温が数日間にわたって低下することを見出した。このニューロン群を Q ニューロンと名付け，Q ニューロンを興奮させると生じる低代謝を QIH (Q neurons-induced hypometabolism) と名付けた。QIH によって，実験動物を用いて任意のタイミングで冬眠様状態を誘導できるようになり，冬眠研究の可能性が大きく広がった。本セミナーでは冬眠の臨床応用を目指したマウスを用いた冬眠研究を紹介する。

（１１）【特別講演 2】ヒト褐色脂肪組織：研究の現状と課題

斉藤昌之（北海道大学 大学院獣医学研究院）

褐色脂肪組織（以下褐色脂肪）は，脂肪酸やグルコースなどのエネルギーを熱に変換・消費する特異的部位あり，体温やエネルギー代謝の調節に重要な役割を果たしている。古くから，褐色脂肪に関する知見の多くは小型げっ歯類や冬眠動物から得られてきたが，2007 年に褐色脂肪の代謝活性を FDG-PET により評価できるようになって以来，ヒトでの知見が飛躍的に増加した。この方法により，ヒトでも寒冷刺激や食事摂取によって褐色脂肪が直ちに活性化され，それに応じて熱産生・エネルギー消費が増えること，逆に褐色脂肪の機能が低下すると体脂肪の蓄積（肥満）が進むことなどが明らかになった。さらに，褐色脂肪は自身の熱産生機能に加えて，さまざまな液性因子を分泌して全身の代謝・心血管機能にも影響を及ぼすことも見出され，メタボリックシンドロームとの関係に注目が集まっている。

その一方で，ヒト褐色脂肪についての生物学的知見，特に活性や量を規定している要因については未解明の部分が多いのが現状である。事実，ヒト褐色脂肪は年齢や性別，気温など様々な内的および外的要因によって影響を受け，個人差も大きい。さらに，同一個人でも一日の内であるいは一年の内で大きく変動する。本講演では，ヒト褐色脂肪研究の歴史と現状を紹介し，今後の課題を考えたい。

（１２） 温度感覚を伝達し，行動性体温調節を惹起する中枢神経路の探索

八尋貴樹[1]，片岡直也[1,2]，中村和弘[1]
（[1]名古屋大学大学院 医学系研究科 統合生理学, [2]名古屋大学 高等研究院）

行動性体温調節は，意識的な行動（体温調節行動）を用いて動物の深部体温を維持する体温調節機構である。我々の先行研究で, 体温調節行動には, 外側腕傍核（LPB）を介した温度感覚路が必須であることを発見した。本研究では，暑熱・寒冷逃避行動を引き起こす LPB からの上行性温度感覚神経路を探索した。LPB から正中視索前核（MnPO）に投射する神経細胞群（LPB→MnPO 神経細胞群）は，自律性体温調節を惹起するために必要な温度覚を体温調節中枢である視索前野へ入力する。LPB から扁桃体中心核（CeA）へ投射する神経細胞群（LPB→CeA 神経細胞群）は, 痛みに関連した行動を惹起する。我々は, LPB→MnPO または LPB→CeA 神経細胞群が暑熱・寒冷逃避行動に必要な神経路であると仮説を立て，ラットを用いて以下の実験を行った。まず，逆行性神経トレーサーを用いた実験により，LPB→CeA 神経細胞群は寒冷曝露で活性化する LPB→MnPO 神経細胞群とは独立した集団であることを見出した。次に，破傷風毒素軽鎖や化学遺伝学的手法，光遺伝学的手法を用いて LPB→MnPO または LPB→CeA 神経細胞群をそれぞれ選択的に阻害したラットに，2 プレート温度選択試験を行い，暑熱・寒冷逃避行動を解析した。その結果, 暑熱逃避行動には LPB から MnPO への神経伝達が，寒冷逃避行動には LPB から CeA への神経伝達が必要であることが明らかにした。これらの実験結果は，体温調節行動を誘発するために必要な温熱的快・不快感を発生させる中枢性温度感覚求心路の理解に貢献するものである。

（１３） 継続的な暑熱暴露に伴う温熱逃避行動変化のメカニズムの検討

増田雄太[1,2]，永島　計[3]
（[1]京都府立大学大学院 環境生命科学研究科 動物機能学研究室,
[2]早稲田大学 人間研究センター，[3]早稲田大学 人間科学学術院 体温･体液研究室）

継続的な暑熱暴露により温熱感覚の感受性が低下することが知られているが，そのメカニズムは不明である。本研究はマウスを用いて, 14 日間の暑熱暴露による温度感受性の変化とそのメカニズムを検討した。温度感受性の変化メカニズムとして末梢感覚神経における感受性チャネル TRPV1, TRPV4 に着目した。

C57/BL6 マウス（n=14, 雄性）を 14 日間 33 °C の暑熱環境下で飼育を行った（HE 群）。介入後の温度感受性，および後根神経節（DRG）における TRPV1 および TRPV4 の発現量をコントロール群（CON 群）と比較した。温度感受性の評価にはペルチェ板を十字形に配置した行動装置による温熱逃避行動試験を用いた（Masuda et al. PLoS One, 2022）。DRG における TRPV1 および TRPV4 の発現量はウエスタンブロッティング法で検討した。

HE 群では CON 群と比較して温熱逃避行動が減少し，14 日間の暑熱暴露による温度感覚の感受性の低下が示された。HE 群の DRG における TRPV1 および TRPV4 発現量は低値を示した。

14 日間の暑熱暴露で温熱逃避行動が減少することが示された。また，そのメカニズムとして TRPV1 および TRPV4 の末梢感覚神経における発現量が関与していることが示唆された。

（１４） ヒトの温冷感発現に関連する脳活動の時空間パターンの解明

渡邊裕宣[1,3]，渋谷　賢[2]，杉　泰佑[3]，片岡由布子[3]，加藤一聖[3]，齋藤　潔[1,4]，永島　計[1,3]
（[1]早稲田大学 環境エネルギーシステム総合研究所，[2]杏林大学医学部，
[3]早稲田大学 人間科学学術院，[4]早稲田大学 基幹理工学学術院）

温冷感の脳内メカニズムは未明な部分が多い。本研究では，脳波を用いて，温冷感の発現に関わる脳領域を同定し，同部位での神経活動パターン分析から，その解明を試みた。若齢者 20 名の右手指に，15 秒間の基準刺激（32 °C）と 10 秒間の条件刺激［40 °C（温条件）・24 °C（冷条件）］から構成したペア刺激を，条件毎に 40 回付与し，局所的な温および冷感を惹起した。同時に，前頭（Fp1・Fp2・F3・F4・Fz・F7・F8）・頭頂（C3・Cz・C4・P3・Pz・P4）・後頭（O1・O2）領域より脳波を連続測定した。脳波データから抽出した 15 個の独立成分の等価電流双極子の位置を温冷刺激時に反応した脳領域として推定した。残差分散から最終的に残った独立成分に対してクラスタリングを適用，全対象者の 70 %以上が寄与した生成クラスタに対し，時間周波数解析を施行，条件刺激前からの各周波数帯域のパワー変化をさらに解析した。パワー変化がみられたクラスタと時点を，温あるいは冷感の発現に関連する脳領域とその神経活動のパターンと推定した。右帯状回，左帯状回，右内側前頭回，右楔前部，左前頭部において，特定の周波数帯域のパワー変化が温・冷条件でみられた。さらに，冷条件では広範囲に渡る内側前頭回のパワー変化がみられた。さらに，パワー変化が生じた時点は，温・冷条件間で異なっていた。温および冷感は一部共通した脳領域が関わるが，活動の異なる時空間パターンによって惹起されている可能性が示唆された.

（１５） 蒸散性熱放散による身体冷却は高温または高湿環境においても有効か？

時澤　健（（独）労働安全衛生総合研究所 人間工学研究グループ）

身体冷却は暑熱負担を軽減させ熱中症を予防する対策の 1 つであるが，活動中に行うことが可能で体温上昇や脱水を防ぐ有効な方法は限られている。その中で，ファン付きジャケットによる衣服内換気とインナーの浸潤を組み合わせた蒸散性熱放散の亢進が，深部体温の上昇と発汗量を半減させることを報告した（Tokizawa, Front Physiol 2023）。これは室温 37 °C および相対湿度 50 %の環境下で有効であったが，衣服内換気は外気を取り込むため，皮膚温を上回る室温の場合には対流性に体内へ熱が伝わる悪影響が想定された。また，蒸散性熱放散は湿度（水蒸気圧）が高いと弱まることから，高湿環境では有効性に疑念が残った。本研究では 37 °C・50 %と同等の WBGT31.5 °C となる高温（40 °C・30 %）および高湿（32 °C・80 %）環境において，上記の身体冷却が有効か否かを検証した。

健常男性 8 名を対象に 1 時間の歩行運動を高温または高湿環境において行った。その際，乾いたインナーを着用し衣服内換気を行わない試行（CON）および濡れたインナーを着用し衣服内換気を行う試行（EVA）をそれぞれ行った。

直腸温は高温（37.7±0.4 vs 38.1±0.3 °C）および高湿（37.8±0.4 vs 38.2±0.4 °C）環境ともに CON より EVA で有意に低くなった（$p<0.01$）。心拍数および発汗量も，高温（119±20 vs 138±15 bpm; 0.56±0.12 vs 1.08±0.23 kg）および高湿（123±14 vs 144±16 bpm; 0.47±0.10 vs 1.12±0.21 kg）環境ともに CON より EVA で有意に低くなった（$p<0.01$）。

蒸散性熱放散の亢進は，WBGT31.5 °C の高温および高湿環境でも活動中の暑熱負担を軽減させる可能性があり，実用的で効果的な身体冷却として活用が期待された。

（１６）【特別講演 3】暑熱環境でヒトはどう生きていくべきか？

永島　計[1,2]，渡邊裕宣[1,2]，杉　泰佑[1]，加藤一聖[1]，増田雄太[1]，齋藤　潔[2]
（[1]早稲田大学 人間科学学術院 体温体液研究室，[2]環境エネルギーシステム総合研究所）

発表では研究室での研究結果をもとに，暑熱環境でヒトはどのように生きていくべきかを考察していく。①住環境の創出には現在，温度のコントロールが主に行われている。室温 26 °C あるいは 33 °C，相対湿度 30 % あるいは 60 % の組合せ条件で 90 分安静にし，その間に計算課題を行った。この際，相対湿度 60 % の環境でのみ不快感が増強していた。これにより作業環境では，「湿度」が重要なパラメータであり，環境コントロールのターゲットとすべき対象である可能性を示唆していた。②湿度の受容メカニズムは未だ明らかではない。吸気のみの湿度を変化させて，湿度感覚を評価すると高温高湿度でより強い湿度感覚が得られた。また，この湿度感覚はメントールの同時吸入で低下することが明らかになった。鼻腔粘膜が湿度感覚の受容部位として重要であること，さらに吸気時の温度感覚が湿度感覚の形成に関わることが示唆された。③屋外での活動を維持するための手段として暑熱順化が注目されている。暑さへの慣れとはどういうことなのか，一般には発汗の亢進などの熱放散メカニズムが着目されているが，暑熱負荷時のヒトの代謝応答の変化と体温上昇の関係，暑熱順化したマウスでの暑熱負荷時の代謝応答から，暑熱順化における代謝応答の重要性とそのメカニズムを考察する。

（１７）【特別講演 4】温度感受性 TRP チャネルを介した温度受容研究で分かったこととこれから

富永真琴
（生命創成探究センター 温度生物学研究グループ，生理学研究所 細胞生理研究部門）

1997 年に最初の温度感受性 TRP チャネルであるカプサイシン受容体 TRPV1 が発見されてから 26 年になります。TRPV1 とメントール受容体 TRPM8 の発見に対して 2021 年のノーベル生理学医学賞がアメリカ カリフォルニア大学サンフランシスコ校の David Julius 教授に授与され，TRP チャネルはにわかに注目を集めましたが，まだまだ分からないことだらけです。現在までに 11（TRPV1, V2, V3, V4, M2, M3, M4, M5, M8, A1, C5）の温度感受性 TRP チャネルが報告されていますが，冷たい温度の感知はよく分かっていません。また，温かい温度域で活性化する温度感受性 TRP チャネルは 5（TRPV3, V4, M2, M4, M5）あり，私たちは身体中の細胞が温度を感知しながら生存していると考えていますが，その生理機能が十分に明らかにされたとは言えません。また，冷たい温度を感知する TRPM8 の活性が温かい温度感知に影響しているという報告もあります。脳内に明らかな発現が報告されているものとして，TRPV1,V2, V4, M2, M3, M8, A1 がありますが，その体温制御への関わりについて，TRPM2 以外には十分なデビデンスはありません。研究の進展を妨げている原因の 1 つはよい抗体がないことです。脳内の発現は，神経細胞とグリア細胞に分かれますが，私たちは，マウス脳内ミクログリアの TRPV4 が脳内温度を感知することを報告しました。これは，脳内局所に産熱が起こり，それを感知する機能の存在を示唆します。TRPV1 の遺伝子クローニングから温度感受性 TRP チャネル研究に携わった者として，これまでの研究からこれからの研究を議論したいと思います。

6.　痛み研究会：痛みの統合的理解とその制御に向けて

2024 年 1 月 11 日－1 月 12 日

代表・世話人：中川貴之（和歌山県立医科大学）
所内対応者：富永真琴（生命創成探究センター／生理学研究所）

（1）TRPV1 を介した顔面の感覚過敏

曹　愛琳，高　瑋琦，澤田孟志，吉本怜子，城戸瑞穂
（佐賀大学医学部 生体構造機能学講座 組織神経解剖学）

（2）Zinc と sulfide による Cav3.2 T 型 Ca^{2+} チャネルの活性調節と痛み・痒み

川畑篤史（近畿大学 薬学部 病態薬理学研究室）

（3）神経障害性疼痛治療薬・プレガバリンの新しい分子標的の同定

加藤百合[1]，髙木さくら[2]，大杉健剛[2]，岩槻　健[3]，原田結加[1]，宮地孝明[1,2]
（[1]岡山大学 自然生命科学研究支援センター　[2]岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
[3]東京農業大学 応用生物科学部）

（4）末梢神経障害の機序解明のための経時的な形態・機能解析を可能にする新規 3 次元感覚神経オルガノイドの開発

小柳円花[1]，荻堂亮甫[2]，守屋茜里[2]，西郷雅美子[3]，井樋田悟史[4]，
寺西知子[4]，寺田智祐[3]，山下　哲[1]，今井哲司[1,3]
（[1]和歌山県立医科大学 薬学部 医療開発薬学研究室，[2]京都大学 薬学部 薬学科 医療薬剤学分野，
[3]京都大学医学部附属病院 薬剤部，[4]シャープ㈱ パネルセミコン研究所 新規事業推進室）

（5）リドカイン筋注による鎮痛機序の解析

那須輝顕[1]，内村佳子[1]，鈴木雅世[2]，片野坂公明[1,2]，水村和枝[3]
（[1]中部大学 生命健康科学部，[2]中部大学大学院 生命健康科学研究科，
[3]日本大学 歯学部生理学講座）

（6）神経障害性疼痛制御におけるシナプス分子 BEGAIN の役割

片野泰代[1]，安河内彦輝[2]，吉川明里[1]，日笠幸一郎[2]，小林拓也[1]
（[1]関西医科大学 医学部 医化学，[2]関西医科大学 生命医学研究所 ゲノム解析部門）

（7）一次感覚神経の TSLP サイトカインは T 細胞を介して神経障害性疼痛に寄与する

坂井　敦[1]，井野佑佳[1,2]，丸山基世[1,3]，坂本篤裕[2]，鈴木秀典[1]
（[1]日本医科大学 薬理学，[2]日本医科大学 疼痛制御麻酔科学，[3]日本医科大学 実験動物管理室）

（8）Neat1 長鎖非コード RNA による一次感覚神経の神経炎症調節機構の解析

丸山基世[1,2]，坂井　敦[1]，福永津嵩[3,4]，宮川世志幸[5]，浜田道昭[6,7,8]，鈴木秀典[1]
（[1]日本医科大学 薬理学，[2]日本医科大学 実験動物管理室，[3]早稲田大学 高等研究所，
[4]東京大学 コンピュータ科学，[5]日本医科大学 分子遺伝学，[6]早稲田大学 先進理工学部，
[7]早稲田大学 CBBD-OIL，[8]日本医科大学 医学部）

（9）スフィンゴ糖脂質による痛みの調節メカニズムの解析該当

渡辺　俊[1,2]，齋藤琉夏[1,2]，竹並風歌[1,2]，北村大地[1,2]，森田元樹[1,2]，
尾山実砂[1,2]，岩井孝志[1,2]，田辺光男[1,2]
（[1]北里大学 薬学部 薬理学教室，[2]北里大学 薬学部附属医薬研究施設）

（10）CX3CR1 陽性細胞の腸内分布と内臓痛への関与

田中達英，石西綾美，辰巳晃子，和中明生
（奈良県立医科大学 医学部 解剖学第２講座）

（11）【特別講演１】一次体性感覚野アストロサイトと神経障害性疼痛

小泉修一[1,2]（[1]山梨大学 院医 薬理学 [2]GLIA センター）

（12）疼痛制御に関与する新たな中枢神経機構の探索と役割解明

古賀啓祐，古江秀昌（兵庫医科大学 医学部 神経生理部門）

（13）深部体温におけるリン酸化 TRPV1 とアノクタミン 1 の相互作用

高山靖規[1]，富永真琴[2]
（[1]昭和大学 医学部 生理学講座，[2]生理学研究所 細胞生理研究部門）

（14）新たな *in vivo* 温度嗜好性試験法の開発と応用

内田邦敏[1,2]，秋山実優[1]，石川翔理[1]，内田あずさ[1]，岩瀬麻里[1,2]
（[1]静岡県立大学 食品栄養科学部 環境生命科学科 生体機能学研究室
[2]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府）

（15）【特別講演２】カプサイシン受容体研究に携わった２７年

富永真琴[1,2]
（[1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]生命創成探究センター 温度生物学研究グループ）

（16）マウス線維筋痛症モデルにおけるアドレナリン β2 受容体と脾臓の役割

山下志織[1]，植田弘師[1,2]，白川久志[1]
（[1]京都大学 薬学研究科，[2]生産開発科学研究所）

（17）侵害受容刺激による瞬目反射抑制－痛覚変調性疼痛の生理指標を目指して

西原真理[1]，神谷妙子[2]，乾　幸二[3]，牛田享宏[1]
（[1]愛知医科大学病院 いたみセンター，[2]愛知医科大学病院 中央臨床検査部，
[3]愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 障害システム研究部門）

（18）舌痛症患者に対するカウンセリングの効果を客観的に評価する

岡安一郎[1]，達　聖月[1]，鮎瀬卓郎[1]，和気裕之[2]，角　忠輝[2]
（[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科麻酔学分野，
[2]長崎大学生命医科学域 総合歯科臨床教育学分野）

（19）催眠鎮痛の研究史と現在

水谷みゆき[1,2]（[1]愛知医科大学医学部疼痛医学講座，[2]三重催眠研究センター）

（20）【特別企画１】痛み研究の歴史と課題

野口光一（兵庫医科大学副理事長，疼痛メカニズム研究講座）

（21）【特別企画２】痛み研究の軌跡と今後：グリア細胞

津田　誠（九州大学 大学院薬学研究院）

（22）【特別企画３】痛みと情動

南　雅文（北海道大学 薬学研究院）

（23）【特別企画４】痛み脳科学が必要とする technical breakthrough

加藤総夫（東京慈恵会医科大学 痛み脳科学センター）

【参加者名】

南　雅文（北海道大学），篠田雅路・水村和枝・山本清文（日本大学），坂井　敦・丸山基世（日本医科大学），加藤総夫・高橋由香里（東京慈恵会医科大学），濱田祐輔・岡本　悠（星薬科大学），高山靖規（昭和大学），

渡辺　俊（北里大学），掛田崇寛（川崎市立看護大学），矢島愛美（鶴見大学），須田千啓（横浜市立大学），小泉修一（山梨大学），久保亜抄子（新潟医療福祉大学），歌　大介・松田康佑（富山大学），内田邦敏（静岡県立大学），能瀬逸紀（名古屋市立大学），肥田朋子（名古屋学院大学）片野坂公明・那須輝顕（中部大学），西原真理・水谷みゆき（愛知医科大学），小山なつ（滋賀医科大学），白川久志・戸堀翔太・山下志織・玉田晃生（京都大学），川畑篤史（近畿大学），片野泰代（関西医科大学），田中達英（奈良県立医科大学），中川貴之・今井哲司・木口倫一・抱　将史・小柳円花（和歌山県立医科大学），野口光一・古江秀昌・古賀啓祐（兵庫医科大学），宮地孝明（岡山大学），津田　誠・内山瑳和子（九州大学），小野堅太郎・中富千尋・福崎まり（九州歯科大学），城戸瑞穂（佐賀大学），岡安一郎（長崎大学），城下由衣（熊本大学），増井邦晴（丸石製薬 ㈱），加藤貴大・山田果琳（小野薬品工業 ㈱），長谷川穂乃歌（帝人ファーマ ㈱），近藤　峻（大塚製薬 ㈱），楳井昭子（杏林製薬 ㈱），床次克紀（第一三共 ㈱），角田真英（ ㈱メニコン），富永真琴・曽我部隆彰・加塩麻紀子・佐藤翔馬・雷　晶・Deng Xiangmei・Aliyu Mudassir Magaji・山中陽なた（生理学研究所）

【概要】

「痛み研究会 2023 : 痛みの統合的理解とその制御に向けて　～節目の年に痛み研究の進歩を振り返り今後の展望を語る～」は，コロナ禍後の開催ということで，岡崎カンファレンスセンターで久々に完全現地開催を実現でき，67 名の参加者が集った。これまでオンライン/ハイブリッド開催で継続してきたものの，やはり対面での討論や交流は，議論の深まりや情報収集，人脈形成には欠かせないものであることを痛感した。プログラムは特別講演 2 題，シンポジウム 1 題（演者 4 名），特別企画 1 題（演者 4 名），一般口頭演題 14 題の合計 24 題からなり，末梢から中枢に至る幅広い領域を対象とし痛み研究に関する様々な最新知見が報告された。特別講演 1（小泉修一先生・山梨大医）では，神経障害性疼痛における一次体性感覚野アストロサイトの役割について報告があり，アストロサイトの mGluR5 を介した Ca^{2+} シグナルの重要性が報告された。特別講演 2 では，富永真琴先生（生理学研究所）の集大成として，カプサイシン受容体（TRPV1）発見の経緯から現在に至るまでの研究概要について報告があるとともに，次世代の痛み研究者にエールを送る大変感慨深い内容であった。シンポジウム 1 では，古賀先生（兵庫医大）より遺伝子改変動物と電気生理学的手法などを組み合わせた脊髄後角および上位脳における疼痛調節メカニズム解析の報告，高山先生（昭和大医）より TRP チャネルと相互作用する ANO1 と痛みに関する報告，内田先生（静岡県立大）より in vivo 温度嗜好性試験法の開発とその応用に関する報告があり，その後の特別講演 2（富永先生）とあわせて，これまでの熱/冷痛覚や温度感受性研究を総括する内容であった。また，一般演題からも，プレガバリンやリドカインの新しい鎮痛作用機序，3 次元感覚神経オルガノイドの開発，痛覚過敏に関与する新規分子として BEGAIN，TSLP，Neat1，SNX25，GT1b ガングリオシドなど様々な新たな報告がなされた。プログラムの最後には，「痛み研究の軌跡と今後の展望を語る！」と題した特別企画で，いずれも国内を代表する痛み研究者である野口光一先生（兵庫医大），津田誠先生（九州大薬），南雅文先生（北海道大薬），加藤総夫先生（東京慈恵医大）から，痛み研究の発展と現状，今後の課題や方向性などについて講演頂き，非常に深い議論が交わされた。

今回は，これまで本痛み研究会の世話人を長年担当されてきた富永先生の退任に伴い節目の年となり，これまでの痛み研究の進歩を振り返りつつ，長年にわたり積み重ねられてきた膨大な知見を未来につなげるため，痛み研究の今後の方向性や展望を議論しあうことができ，大変有意義な研究会となった。

（1） TRPV1 を介した顔面の感覚過敏

曹　愛琳，高　瑋琦，澤田孟志，吉本怜子，城戸瑞穂
（佐賀大学医学部 生体構造機能学講座 組織神経解剖学）

アトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー疾患の患者数は世界的に増加傾向にある。これら疾患患者は，アレルギーマーチと言われる広い範囲の皮膚や粘膜の病態が認められる。感覚の過敏は患者の生活の質は大きく損い，病態悪化に繋がるが，その制御は未だ解決の途上にある。こうした患者では，健常な状態では気に留まらないような軽微な温度変化や機械刺激が不快な感覚が生じるが，そのメカニズムは未だ解明の途上にある。これら感覚過敏症状は全身で認められるが，なかでも顔面の感覚過敏は他の部位よりも不快感が大きく患者を悩ませる。そこで，アトピー性の顔面機械的感覚過敏のメカニズムを明らかにするため，卵白アルブミン誘発喘息モデルマウスを用いた。喘息モデルでは，対照群に比べ有意に顔面皮膚の機械的感覚過敏が認められた。喘息モデルの顔面皮膚では，TRPV1 陽性の神経線維分布が密となり上皮細胞における TRPV1 発現も上昇していた。さらに喘息モデルでは三叉神経節におけるグリア活性化が認められ，神経細胞を取り囲むサテライトグリアのアクチン線維束が脆弱になっていた。こうした変化は TRPV1 遺伝子欠失マウスあるいは TRPV1 阻害剤投与で抑制された。

よって，顔面の機械的過敏に三叉神経節における TRPV1 を介した神経およびグリア可塑性の関与が示唆された。

参考：

Cao A, Gao W, Sawada T, Yoshimoto RU, Aijima R, Ohsaki Y, Kido MA. Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 1 Contributes to Facial Mechanical Hypersensitivity in a Mouse Model of Atopic Asthma. Lab Invest. 2023 Jun;103(6):100149.

（2） Zinc と sulfide による Cav3.2 T 型 Ca^{2+} チャネルの活性調節と痛み・痒み

川畑篤史（近畿大学 薬学部 病態薬理学研究室）

知覚神経に発現する Cav3.2 T 型 Ca^{2+} チャネルは疼痛や掻痒の発症に関与する。生体内では Cav3.2 の活性は，細胞外ドメインに存在する His191 に Zn^{2+} が配位結合して抑制された状態にある。今回は，細胞外 Zn^{2+} 濃度低下や，Zn^{2+} 親和性の高い sulfide 類による Cav3.2 の活性変化と痛み・痒み発症について紹介する。Zn^{2+} キレーターをラットやマウスの髄腔内または足底内へ投与すると痛覚過敏・アロディニアが発症し，これらは T 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬や Cav3.2 遺伝子欠損（KO）により消失した。マウスを Zn^{2+} 欠乏食で 2 週間飼育した場合にも Cav3.2 依存性のアロディニアが認められた。Cav3.2 発現 HEK293 細胞において，T 型チャネル電流は sulfide により増大，polysulfide では減少したが，いずれの作用も Zn^{2+} キレーター存在下では消失し，Zn^{2+}添加により回復した。野生型 C57BL/6J マウスにおいて sulfide は体性痛，結腸痛，掻痒を誘起または増強し，これらの作用は Cav3.2 KO で消失した。Polysulfide は野生型マウスで体性痛を増強したが，これは Cav3.2 KO で消失しなかった。以上より，Cav3.2 活性は細胞外 Zn^{2+} 濃度低下や Zn^{2+} 親和性の高い sulfide などによって上昇し，痛みや痒みの発症・増強に関与することが示唆された。

（３） 神経障害性疼痛治療薬・プレガバリンの新しい分子標的の同定

加藤百合[1]，髙木さくら[2]，大杉健剛[2]，岩槻　健[3]，原田結加[1]，宮地孝明[1, 2]
（[1]岡山大学 自然生命科学研究支援センター [2]岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
[3]東京農業大学 応用生物科学部）

ガバペンチノイドのプレガバリンは臨床的に最もよく使われる神経障害性疼痛治療薬であり，電位依存性カルシウムチャネル α2δ サブユニットに作用することで鎮痛効果を発揮する。プレガバリンは強力な鎮痛効果を有するが，傾眠，めまい，意識消失等の強い副作用があることが臨床的課題になっているため，副作用を低減した効果的な神経障害性疼痛治療薬の開発が強く望まれている。

これまでガバペンチノイドは電位依存性カルシウムチャネルからの細胞内カルシウム流入を阻害することで，グルタミン酸の開口放出が低下，NMDA 受容体が抑制されて鎮痛効果を発揮すると考えられてきた。しかしながら，その評価方法は興奮性シナプス後電流の測定といった間接的なものが多く，また，ガバペンチノイドはグルタミン酸の開口放出を阻害しないという報告があった。さらに，電位依存性カルシウムチャネル α2δ サブユニットは NMDA 受容体と複合体を形成して，ガバペンチノイドがこの複合体を標的に神経障害性疼痛を改善すると報告された。このようにプレガバリンの作用メカニズムは未だ多くの議論があった。

そこで我々はプレガバリンが鎮痛効果を発揮する分子標的を探索し，プレガバリンの新しい分子標的を同定することができた。本発表ではプレガバリンの新しい作用メカニズムと創薬展開について議論したい。

（４） 末梢神経障害の機序解明のための経時的な形態・機能解析を可能にする新規 3 次元感覚神経オルガノイドの開発

小柳円花[1]，荻堂亮甫[2]，守屋茜里[2]，西郷雅美子[3]，井樋田悟史[4]，
寺西 知子[4]，寺田智祐[3]，山下　哲[1]，今井哲司[1,3]
（[1]和歌山県立医科大学 薬学部 医療開発薬学研究室，[2]京都大学 薬学部 薬学科 医療薬剤学分野，
[3]京都大学医学部附属病院 薬剤部，[4]シャープ㈱ パネルセミコン研究所 新規事業推進室）

疼痛や感覚鈍麻の症状が混在する末梢神経障害の複雑な病態および発症機序の全容解明には，末梢感覚神経系を構成する神経節や軸索束での変化を経時的に個別解析できるツールが必要だと考えられる。しかしながら，従来までの *in vitro*・*ex vivo* 評価系では経時的解析と個別解析の両方を実現するのは難しかった。そこで本研究では，末梢神経研究のためにより最適化された新規 3 次元感覚神経オルガノイド（以下，オルガノイド）の開発を試みた。

免疫染色法や電子顕微鏡法により，本オルガノイドでは神経節と軸索束が独立しており，CGRP あるいは IB4 陽性 C 線維，および NF200 陽性 A 線維から構成されていることが明らかとなった。また，シュワン細胞による髄鞘およびランビエ絞輪の形成が観察された。さらに，疼痛発現に関与する各種チャネルや受容体の mRNA 発現を神経節において確認した。一方，神経終末部への KCl 処置により神経細胞体で Ca^{2+} 応答が亢進することを認めた。また，軸索損傷 1 日後の細胞体において神経障害マーカーATF3，疼痛因子 IL6 の発現が増加した。本オルガノイドでは軸索切断後も長期に渡り神経再生の様子を観察することができた。

以上より，本オルガノイドは生体内の末梢神経に類似した構造的特徴および軸索刺激への反応性を有しており，末梢感覚神経の機能や形態を経時的に個別解析するためのツールとして有用であると考えられる。

（５） リドカイン筋注による鎮痛機序の解析

那須輝顕[1]，内 村佳子[1]，鈴木雅世[2]，片野坂公明[1,2]，水村和枝[3]
（[1]中部大学 生命健康科学部，[2]中部大学大学院 生命健康科学研究科，
[3]日本大学 歯学部生理学講座）

リドカイン（Lido）筋注による鎮痛機序は局所麻酔作用と同様に考えられている。しかしながら，遠隔部への鎮痛効果の広がりも報告されており，局所麻酔作用だけで説明をすることが難しい。そこで，我々は線維筋痛症のモデル動物である繰り返し寒冷ストレス(RCS)モデルを用いてこの鎮痛機序について調べ，Lido 筋注により末梢 TRP チャネルの活性化が生じること，またその求心性入力によって内因性鎮痛系が活性化されることを以前の本研究会にて報告した。今回，さらに，鎮痛効果を持つというアデノシンの関与の可能性を仮定し，次の実験を行った。

１）Lido 筋注により筋での ATP 放出が起こるかどうか，２）ATP の分解産物であるアデノシンの受容体が Lido 筋注効果に関与するかどうかを調べた。ATP の定量にはルシフェリン・ルシフェラーゼ法を，鎮痛の評価にはランダル・セリット法を用いた。

摘出筋標本へ Lido 筋注した結果，RCS 群と健常群の両方で ATP 放出が生じた。そこで，RCS 動物において，アデノシン受容体のアンタゴニストを筋注部位に投与し，Lido の鎮痛効果を検討した。その結果，アンタゴニスト投与側だけでなく反対側においても鎮痛効果は抑制された。

上記の結果から，Lido 筋注による鎮痛効果は，Lido によりアデノシン受容体活性化が起こることによって生じたと示唆された。

（６） 神経障害性疼痛制御におけるシナプス分子 BEGAIN の役割

片野泰代[1]，安河内彦輝[2]，吉川明里[1]，日笠幸一郎[2]，小林拓也[1]
（[1]関西医科大学 医学部 医化学，[2]関西医科大学生命医学研究所 ゲノム解析部門）

神経障害性疼痛は，中枢神経系での可塑的変化を伴う難治性の疼痛疾患である。我々は脊髄後角に焦点を当てた解析から，本病態に関わる複数のシナプス分子を明らかにしてきた。BEGAIN (Brain enriched guanylate kinase associated protein) は，PSD-95 と相互作用する脳に高発現する分子として同定された。我々は BEGAIN が神経障害性疼痛時に脊髄後角 PSD 画分で増加し，その増加が NMDA 受容体（NMDAR）サブユニット GluN2B の Y1472 のリン酸化阻害により抑制されることを明らかにした。これらの結果は，BEGAIN が GluN2B-NMDAR の活性依存的に局在変化することで神経障害性疼痛に関わる分子であることを示すものであるが，分子機能は未だ不明である。

他方 BEGAIN 欠損マウスでは，神経障害性疼痛モデルで認められる機械的アロディニアが有意に抑制されることがわかっている。そのことから BEGAIN 欠損によって生じる鎮痛効果の分子機序を明らかにすることを目的とし，BEGAIN-KO マウスを用いた脊髄後角での免疫組織学的解析およびオミックス解析を実施した。そして，病態依存的に活性化するニューロンの性格付けと発現変動分子に対するエンリッチメント解析を行うことで，BEGAIN による疼痛制御機構についてその一旦が明らかになった。

（7） 一次感覚神経の TSLP サイトカインは T 細胞を介して神経障害性疼痛に寄与する

坂井　敦[1]，井野佑佳[1,2]，丸山基世[1,3]，坂本篤裕[2]，鈴木秀典[1]
（[1]日本医科大学 薬理学　[2]日本医科大学 疼痛制御麻酔科学　[3]日本医科大学 実験動物管理室）

神経障害性疼痛は小児において発症率が低く，げっ歯類のモデル動物においてもほとんどみられない。本研究では，幼若期における神経障害性疼痛抵抗性の解析を通して，成体の神経障害性疼痛における新規治療標的の探索を行った。発達後のラットでは SNI により速やかに疼痛閾値が低下したが，幼若期のラットでは，SNI による疼痛閾値の低下は見られなかった。幼若期と発達後の DRG における遺伝子発現変化を網羅解析したところ，免疫や炎症に関わる遺伝子の発現変化が大きく異なっていた。特に，TSLP は発達後のラットでのみ著明な発現増加が一次感覚神経で見られた。発達後ラットへの TSLP の髄腔内投与は疼痛を誘導したのに対し，TSLP siRNA の予防投与は神経障害性疼痛の発症を抑制することを見出した。また，TSLP の阻害により，SNI による DRG への T 細胞浸潤や T 細胞の遊走に関わる遺伝子の発現増加が抑制された。さらに，TSLP による疼痛の誘導は FTY720 投与による T 細胞の減少により抑制された。以上より，末梢神経障害による一次感覚神経での TSLP の増加が，T 細胞の誘導を介して神経障害性疼痛の発症に関わっていることが明らかになった。TSLP はアレルギー性の炎症に関わるサイトカインであり，TSLP 抗体が気管支喘息の治療に用いられていることから，神経障害性疼痛治療への応用も期待される。

（8） Neat1 長鎖非コード RNA による一次感覚神経の神経炎症調節機構の解析

丸山基世[1,2]，坂井　敦[1]，福永津嵩[3,4]，宮川 世志幸[5]，浜田道昭[6,7,8]，鈴木秀典[1]
（[1]日本医科大学 薬理学，[2]日本医科大学 実験動物管理室，[3]早稲田大学 高等研究所，
[4]東京大学 コンピュータ科学，[5]日本医科大学 分子遺伝学，[6]早稲田大学 先進理工学部，
[7]早稲田大学 CBBD-OIL，[8]日本医科大学 医学部）

長鎖非コード RNA（lncRNA）は，多様なメカニズムを介して遺伝子発現を調節することにより様々な細胞機能に関与することが認識されつつあるが，疼痛疾患における lncRNA の役割はあまり明らかでない。本研究では，神経障害性疼痛モデルラットにおける lncRNA の関与を検討した。RNA シーケンスにより，Neat1 lncRNA は後根神経節に豊富に発現し，神経損傷後さらに増加することを見出した。Neat1 の発現は一次感覚神経の主に核内において増加していた。一次感覚神経における Neat1 の過剰発現は機械的および熱性痛覚過敏を生じさせ，一方で Neat1 の発現抑制は神経障害性疼痛を減弱させた。Neat1 により発現が制御される遺伝子群は主に炎症反応に関与しており，その多くが Neat1 と結合することがバイオインフォマティクス解析により推測された。また，RNA decay アッセイにより Neat1 は炎症性遺伝子の mRNA の安定性を増加させることによって遺伝子発現を増加させることを見出した。一方で Neat1 は RNA との結合を介さない炎症性遺伝子の発現調節にも関与していた。さらに，一次感覚神経における Neat1 の発現抑制は脊髄後角におけるミクログリアの活性化および炎症性遺伝子の発現増加を抑制した。以上より，Neat1 は，神経損傷後に見られる一次感覚神経による神経炎症誘導を制御していることが明らかとなった。

（９） スフィンゴ糖脂質による痛みの調節メカニズムの解析

渡辺　俊[1,2]，齋藤琉夏[1,2]，竹並風歌[1,2]，北村大地[1,2]，森田元樹[1,2]，
尾山実砂[1,2]，岩井孝志[1,2]，田辺光男[1,2]
（[1]北里大学 薬学部 薬理学教室，[2]北里大学 薬学部附属医薬研究施設）

生体膜は数種類の脂質により構成され隔壁としての機能を果たすが，同時にある種の脂質は脂質二重膜に埋め込まれた膜タンパク質を制御する働きも有する。このような脂質として，スフィンゴ糖脂質が知られている。スフィンゴ糖脂質は極めて多様な糖鎖を有し，特にシアル酸を含有するタイプの糖脂質（ガングリオシド）や硫酸基を有する糖脂質（スルファチド）は神経系において軸索の伸長や維持などに関与している。我々はこれまでの研究で，これらの糖脂質糖鎖の種類により，痛みを引き起こす活性が異なることを明らかにしてきた。

その中で, 足底皮内投与した GT1b ガングリオシドは, カプサイシンによる痛みを増強することから, TRPV1 活性について検討を行った。mTRPV1 を発現させた後根神経節由来細胞株 F11 に GT1b を処理すると，細胞内カルシウムイオンが徐々に上昇した。カプサイシンによる痛みを増強しない GM1a ガングリオシドでは，このような作用は認められなかった。さらに，皮膚炎症時，皮膚内の感覚神経線維上の GT1b と GM1a 発現量を組織染色により検討したところ，炎症により GT1b 発現量は上昇したが, GM1a の発現量は変化しなかった。以上のように，特定の糖鎖構造を有する糖脂質が痛みを惹起するメカニズムに関与していることが示唆された。

（１０） CX3CR1 陽性細胞の腸内分布と内臓痛への関与

田中達英，石西綾美，辰巳晃子，和中明生
（奈良県立医科大学 医学部 解剖学第２講座）

精神的ストレスや自律神経失調等で引き起こされる過敏性腸症候群は，消化管に器質的病変が存在せず腸の機能異常により便通異常や腹痛を呈する消化管の機能性疾患である。しかし，その病態発症メカニズムについては未だ不明である。我々は遺伝子変異マウスを駆使することで大腸の粘膜固有層に局在するマクロファージに着目し内臓痛制御にどのように関わるかを明らかにしたいと考えている。近年のイメージング技術，一細胞遺伝子解析の進展により，CX3CR1，MHC class2 陽性の神経 associate 型マクロファージが神経機能に影響することが報告されており，本研究では大腸の粘膜固有層で神経と相互作用する CX3CR1 陽性マクロファージおよび我々が解析対象とした SNX25 に着目し内臓痛との関連を検証した。また，胃・小腸・大腸における粘膜層の CX3CR1 陽性マクロファージの局在が大きく異なることや各感覚神経節（後根神経節，節状神経節）における疼痛関連因子の発現量に差異がみられたことから，内臓痛発生メカニズムも各領域で大きく異なることが考えられた。

（１１） 【特別講演１】一次体性感覚野アストロサイトと神経障害性疼痛

小泉修一[1,2]（[1]山梨大学 院医 薬理学 [2]GLIA センター）

神経障害性疼痛における一次体性感覚野（S1）アストロサイトの役割について検討した。実験には坐骨神経を部分結紮（PSL）する Seltzer モデルマウスを用い，PSL による疼痛行動，S1 シナプス再編，さらに S1 アストロサイト Ca^{2+} イメージング解析を中心に据え，各種分子生物学的手法でメカニズムの解析を行った。PSL により，

マウスは細い von Frey filament に対する応答を増大させる痛み行動「アロディニア」を呈した。このアロディニアは，術後 1 週間までは痛みが増大する形成期，それ以降は痛みが持続する慢性期から形成されていた。アロディニアの形成期には，S1 アストロサイトに代謝型グルタミン酸受容体 5（mGluR5）が発現し，これによりアストロサイトの Ca^{2+} シグナルが亢進した。このアストロサイト Ca^{2+} シグナルにより，S1 におけるシナプス新生分子が産生され，無秩序なシナプス・ネットワーク再編，さらに触覚回路と痛覚回路の「誤接続」が起き，アロディニアが誘発されることが明らかとなった。本講演では，このようなアストロサイト mGluR5 を介した Ca^{2+} シグナルの病態生理的側面に加え，生理的な意義についても述べる。

（１２） 疼痛制御に関与する新たな中枢神経機構の探索と役割解明

古賀啓祐，古江秀昌（兵庫医科大学 医学部 神経生理部門）

痛みなどの感覚は末梢と中枢の両方の機序によって大きく変調される。特に，我々は中枢神経系に着目してその調節機構を探索し，役割解明を行った。前半に紹介する研究では，脊髄における神経回路メカニズムを探索して，そのメカニズムの検討を行った。まず，Single cell RNA sequence のデータベースから神経障害性疼痛に関与するタンパク質である *α2δ-1* サブユニットの mRNA が脊髄後角後興奮性神経に発現することを見出した。この結果を受けて *in situ* hybridization を実施し，*α2δ-1* mRNA が興奮性神経マーカーの *Vglut2* と共局在するという結果が得られた。さらに，AAV ベクターと CRISPR-Cas9 システムを用いた脊髄後角神経特異的ノックダウン実験から脊髄後角神経の *α2δ-1* は神経障害性疼痛時の痛みの変調に関与するという結果が得られた。後半の内容では，脳における中枢性の疼痛調節メカニズムの検討を行った。疼痛制御に重要な前帯状皮質神経の投射の網羅的な解析から，非常に興味深い投射パターンを見出した。さらに，細胞外記録，パッチクランプ記録，光遺伝学，神経投射特異的な制御法を組み合わせることにより，この神経回路が痛み反応の抑制に重要であることを明らかとした。これらの中枢性の痛み制御メカニズムの解明は，新たな疼痛治療戦略や治療薬開発に重要な知見となることが期待される。

（１３） 深部体温におけるリン酸化 TRPV1 とアノクタミン１の相互作用

高山靖規[1]，富永真琴[2]
（[1]昭和大学 医学部 生理学講座，[2]生理学研究所 細胞生理研究部門）

これまでの研究において，一次感覚神経に発現するカプサイシン受容体 Transient Receptor Potential vanilloid 1（TRPV1）の活性化に伴いカルシウム活性化クロライドチャネル Anoctamin 1（ANO1）も活性化し，神経興奮亢進により疼痛が増悪することが判明している。本研究においては，プロテインキナーゼ C の活性化剤 PMA によりリン酸化された TRPV1 が ANO1 と相互作用するのか検討した。その結果，PMA 投与後においては非リン酸化状態では活性化閾値程度となる濃度のカプサイシン（10 nM）によって顕著な ANO1 電流が生じることをホールセルパッチクランプ法により観察した。また，急性の侵害性熱刺激によって TRPV1−ANO1 相互作用は起こるが，PMA 投与後は深部体温程度の熱刺激（37℃）によっても ANO1 電流が有意に増大した。免疫沈降実験の結果，TRPV1 と ANO1 の物理的相互作用は変化しなかったこと，またホールセルパッチ中は小胞体内カルシウムの枯渇は考慮し難いことから，今回示唆されたリン酸化 TRPV1−ANO1 相互作用は細胞膜上の TRPV1 活性に依存したイベントであると示唆された。これらの結果から，炎症における疼痛の分子機構の一旦はリン酸化 TRPV1−ANO1 相互作用により説明でき，この相互作用は新たな鎮痛剤開発の標的となることが期待される。

（１４） 新たな *in vivo* 温度嗜好性試験法の開発と応用

内田邦敏[1,2]，秋山実優[1]，石川翔理[1]，内田あずさ[1]，岩瀬麻里[1,2]
（[1]静岡県立大学 食品栄養科学部 環境生命科学科 生体機能学研究室，
[2]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府）

体温を維持するために生物は絶えず環境温度を感知し，産熱と放熱のバランスを不随意的並びに随意的に調節している。一般的な温度嗜好性評価法として 2 plate test や Thermal gradient test がある。いずれも温度の異なるプレート上の滞在時間を評価するが，これらの方法はプレートと空気層で温度勾配が生じている点や後肢底部で感知する温度情報のみを評価していることが問題点としてあげられる。実験に用いられるマウスのような小型動物は，特にプレートと空気層の温度勾配の影響を受けやすいと考えられる。特に環境温度に依存した温度嗜好性を明らかにするためには，これまでの方法とは異なる温度情報を評価軸とした評価方法を確立することが重要である。

そこで，私達はマウスの飲水行動に着目し，新たな温度嗜好性評価法を確立することを目指して研究を進めてきた。その結果, マウスは室温環境（23 ℃）では 40 ℃, 50 ℃ の飲み水を避け，10 ℃〜30 ℃ の飲み水の間に嗜好性の差はみられなかった。一方，暑熱環境においては 10 ℃ の飲み水を有意に嗜好し，寒冷環境においては 40 ℃ の飲み水を嗜好するようになった。本評価方法は，環境温度に依存した温度嗜好性を評価することが可能な実験系であると考えられた。

本講演では本評価方法について紹介し，応用例として最近検討している味覚と温度の関連についての結果も紹介した。

（１５） 【特別講演２】カプサイシン受容体研究に携わった 27 年

富永真琴[1, 2]
（[1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]生命創成探究センター 温度生物学研究グループ）

アメリカ カリフォルニア大学サンフランシスコ校でカプサイシン受容体遺伝子の単離と解析に関わってから２７年，思えば長く研究し来たように思います。私自身の研究は痛みよりも温度受容に重きを置いたものになりましたが，多くの共同研究者と TRPV1, TRPA1 が関与する侵害刺激受容のメカニズムについて研究できたことはほんとうに幸運であったと思います。あまり新しい研究はないかもしれませんが, TRPV1 の遺伝子クローニングから私たちの研究室がしてきた痛み研究を振り返ってみたいと思います。

（１６） マウス線維筋痛症モデルにおけるアドレナリン β2 受容体と脾臓の役割

山下志織[1]，植田弘師[1, 2]，白川久志[1]
（[1]京都大学 薬学研究科，[2]生産開発科学研究所）

線維筋痛症は全身における慢性疼痛を主症状とし, 極度の疲労感，不眠，うつなどを副症状とする。これまでの臨床研究から，発症契機としての心理ストレスの存在や，それに関連すると考えられる交感神経系の過興奮および免疫系の異常が指摘されているものの, 病態への寄与に関して不明な点が多く残されている。そこで本研究では，マウス心理ストレス誘発性慢性疼痛（intermittent psychological stress-induced generalized pain, IPGP）モデルを用いて，交感神経系および二次リンパ組織である脾臓の役割に着目して検討した。β_2 アンタゴニストである butoxamine (10 mg/kg,

i.p.) を IPGP モデル作製期から投与したところ，疼痛様行動が抑制された。一方，モデル作製 8 日後から投与した場合，疼痛様行動に対する影響は観察されなかったことから，β_2 シグナルは疼痛の形成には必要であるが，維持には必要ではないことが明らかとなった。次に，IPGP モデル作製前にあらかじめ脾臓を摘出しておくと，疼痛様行動が抑制された。また，モデル作製 9 日後に脾臓を摘出した場合においても，疼痛様行動が顕著に抑制されたことから，脾臓は疼痛の維持に必要であることが明らかとなった。さらに，IPGP マウスから調製した脾細胞を naïve マウスに移植したところ，レシピエントマウスにおいて疼痛様行動が惹起された。以上の結果より，心理ストレスによって交感神経系 β_2 シグナルが亢進し，それに伴って活性化した脾臓の免疫系細胞が疼痛の形成と維持に重要な役割を果たしていることが示唆される。

（１７） 侵害受容刺激による瞬目反射抑制ー痛覚変調性疼痛の生理指標を目指して

西原真理[1]，神谷妙子[2]，乾　幸二[3]，牛田享宏[1]
（[1]愛知医科大学病院 いたみセンター，[2]愛知医科大学病院 中央臨床検査部，
[3]愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 障害システム研究部門）

国際疼痛学会により提案された第三の痛みである痛覚変調性疼痛は痛覚情報システムの可塑的変化に基づく痛みと考えることができる。しかし，客観的な評価方法はほぼ存在せず，その具体的な方法を検討することは急務である。現在，演者らは比較的単純な脳幹回路による瞬目反射とその Prepulse Inhibition: PPI が痛覚変調性疼痛の生理学的評価に用いることができるのではないか考えている。眼窩上神経電気刺激（三叉神経第一枝）によって誘発される瞬目反射の R2 成分はその直前（刺激前 150-300ms），手背に侵害受容性 Aδ 線維刺激を加えられると明瞭に抑制される。今回，我々は顔面近くで Prepulse 刺激が起こると瞬目反射の抑制が減少することを見出し，身体近傍空間によって影響されると考察した。また更にこの抑制率は痛みへの選択的注意を測定する自己記入式質問票の点数と相関し，痛みへの注意が向きすぎるヒトでは瞬目反射が抑制されにくい可能性があった。先行研究においては，実験条件は異なるが PPI は痛覚変調性疼痛との関連が示唆される線維筋痛症，片頭痛（アロディニアに関与），膀胱痛症候群などで障害されているとの報告もあり，PPI は痛覚変調性疼痛の客観的臨床評価として用いることができるかもしれない。

（１８） 舌痛症患者に対するカウンセリングの効果を客観的に評価する

岡安一郎[1]，達　聖月[1]，鮎瀬卓郎[1]，和気裕之[2]，角　忠輝[2]
（[1]長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 歯科麻酔学分野，
[2]長崎大学 生命医科学域 総合歯科臨床教育学分野）

病態が不明な特発性口腔顔面痛の一つに口腔灼熱痛症候群（Burning mouth syndrome: BMS）がある。「3 ヶ月を超えて，かつ 1 日 2 時間を超えて連日再発を繰り返す，口腔内の灼熱痛あるいは異常感覚で，臨床的な診察，検査で明らかな原因病変を認めないもの」とされている。舌痛症は BMS に含まれ，痛みが舌に限局した BMS と同義である。病態に神経障害性疼痛が関与している可能性が示唆されていることから，われわれはこれまで，定量的感覚検査（Quantitative sensory testing: QST）および局所麻酔薬（リドカイン）を用いて，その診断と評価への応用を模索してきた。一方，実際の臨床では，その病態を歯科心身症あるいは痛覚変調性疼痛と捉えて，心身医学的治療や漢方薬で対応可能なケースが多く存在する。病態が「心因性」を含む痛覚変調性疼痛であるとするならば，体性感覚神経よりも，自律神経の状態を評価するのが妥当であるとともに，管理においては，心身医学的治

療（カウンセリング含む）を主体とした対応が重要となる。最近のわれわれの QST 研究ならびに舌痛症患者の臨床統計結果を踏まえ，新たに実施した研究計画「舌痛症患者に対する初診時カウンセリングの効果を客観的に評価する－痛みの主観的評価と瞳孔反応との関係について検討する」の一部について報告した。

（１９） 催眠鎮痛の研究史と現在

水谷みゆき [1,2]（[1]愛知医科大学医学部疼痛医学講座，[2]三重催眠研究センター）

催眠は催眠現象の中に見いだされた治療効果をいかに臨床に役立てるか，というに問いに支えられて発展してきた方法である。そのため，定義に基づく科学的探究法をとることが困難であり，催眠現象と効果についての記述と考察が地道に積み重ねられる中で，徐々に脳内や身体で生じている変化の解明も進んできた。一方，一部の術者や被検者の振る舞いに見られる操作性や被支配性といったメスメリズムの時代の特性は催眠のイメージに未だに影響を残し，催眠の臨床応用を妨げることがある。

現在使われている催眠は急性疼痛にも慢性疼痛にも効果があり，中枢性鎮痛を生じる。催眠鎮痛は本人の注意焦点化を必要とし，効果的な薬物療法や神経ブロックほど安定した効果は得られないが，その一方で，治療法が確立していない痛覚変調のメカニズムに影響することができる。また催眠は単なる暗示療法ではなく，クライエント自身の経験と個性に合わせることで効果を生じる方法である。従って一般的にはトップダウンの影響を及ぼすものと考えられているが，それはクライエントの神経系の作用としてであって，臨床の手続きとしてはボトムアップである。それによって，効果と倫理性が確保される。

そうした中でも，被催眠性の高くない被検者でもより安定して鎮痛を生じることができる“自己受容知覚法”の適用過程で観察された，痛覚変調性疼痛の特徴についても報告する。

（２０） 【特別企画１】痛み研究の歴史と課題

野口光一（兵庫医科大学副理事長，疼痛メカニズム研究講座）

私は 1986 年神経組織上の種々の神経ペプチトの遺伝子発現を調べ始めてから 30 数年にわたり，痛み研究/痛み伝達の分子メカニズムの解明に取り組んできた。2000 年前後より世界の疼痛研究は内容的に大きく変化/発展し，興味深い仮説が次々と発表され，皮膚の触覚受容器に存在する特異的チャネル蛋白発見がノーベル賞を受けるなど，感覚受容系の分子的理解も進んできた。

神経障害性疼痛の分子メカニズムに関しては数多くの論文が発表され，一次感覚ニューロンや脊髄ニューロン，さらに脳などの中枢神経系内で大きな変化が生じ，持続痛の原因となっている可能性が示唆されてきた。痛みメカニズムとしての脊髄・脳のグリア細胞研究も盛んとなり，グリア細胞における多彩な遺伝子・蛋白質・脂質等の大きな変化が，脊髄や脳の興奮性に大きな影響を与え自発・持続痛の原因となることが判ってきた。さらに最近大きな注目を集めたのは，痛み特に慢性痛における脳の変化及び関与が，脳イメージング，生理学的手法，分子生物学的手法により解明されてきたことである。

しかしながら未だ完全には解明されていない重要な点が，一次知覚ニューロンと脊髄ニューロン，グリア細胞との関係，下行性侵害受容調節系や脳など上位中枢の影響・関与，また数多くの原因分子の相対的重要性と臨床病態との関係，疼痛メカニズムの解明と疼痛創薬の関係など数多く存在しており，今後の発展が期待される。

（２１）【特別企画２】痛み研究の軌跡と今後：グリア細胞

津田　誠（九州大学 大学院薬学研究院）

侵害刺激を含む体性感覚信号を末梢組織から脊髄後角を経由して脳へ伝達するのは疑いなく神経である。しかし，この伝達経路には，数多くの非神経細胞（グリア細胞，マクロファージ，T 細胞など）が存在し，特にグリア細胞は神経細胞と空間的に近接している。これまでの約 20 年間，この非神経細胞に関する数多くの研究から，痛みの発生・変調における新たなメカニズムが次々と明らかになり，その理解が大きく進展した。特に，中枢神経系ではミクログリアやアストロサイトに関する研究が多い。本講演では，疼痛とグリア細胞に関するこれまでの軌跡をまとめた上で，最近の成果を含めながら現在想定されている痛みの発生・変調メカニズムを紹介し，慢性疼痛の新規診断・治療法を含めた今後の展開について述べる。

（２２）【特別企画３】痛みと情動

南　雅文（北海道大学 薬学研究院）

我々は，これまでに，行動薬理学的解析や電気生理学的解析により，腹側分界条床核におけるノルアドレナリン神経情報伝達亢進（J Neurosci 2008）および背外側分界条床核における CRF 神経情報伝達亢進（J Neurosci 2013）が，痛みによる負情動生成に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。さらに，組織学的解析により，分界条床核における CRF 神経情報伝達亢進が，３本の GABA 神経を介して腹側被蓋野ドパミン神経を抑制的に調節する可能性を示し（J Neurosci 2012），慢性痛時には，CRF 神経の持続的活性化により腹側被蓋野ドパミン神経が持続的に抑制され抑うつ状態を引き起こすことを示す研究成果も得ている（J Neurosci 2019）。さらに最近，分界条床核から視床下部外側野に投射する神経細胞への抑制性入力の増大が慢性痛時の不安様行動亢進に関与していることを明らかにしている（Sci Adv 2022）。講演では，急性の痛みによる負情動生成に関わる神経回路・神経情報伝達についての研究成果を紹介し，慢性痛による分界条床核内情報伝達変化に関するデータにもとづき，脳内報酬系機能低下や不安様行動亢進の神経機構について論じるとともに，痛みの情動的側面の研究の今後の方向性や展望について議論した。

（２３）【特別企画４】痛み脳科学が必要とする technical breakthrough

加藤総夫（東京慈恵会医科大学 痛み脳科学センター）

どういうことが起きていれば，痛みの体験が，あるいは，痛み行動が生じるか，その因果的な結びつきを我々痛み研究者は解き明かしてきた。侵害受容器の活性化，体性感覚神経の傷害，そして，炎症は痛み体験や痛み行動を起こしうる。これらに関与する細胞と分子も見出されてきた。末梢組織も求心神経も脊髄も上行路も下行路も脳幹も辺縁系も皮質も炎症系も神経細胞も非神経細胞もみんな「主要な」関与をしている。そして，どれに介入しても痛みが減った，と報告されている。一方，それらの生物学的事象が必ずしも存在しなくとも痛みが訴えられたり痛み行動が示されたり変調したりすることもわかってきた。脳内の特定の部位のニューロンやシナプスやアストロサイトを活性化すれば，器質的な原因がなくとも痛み行動を誘発できることも多く報告された。

では「痛み」とは何か？なぜこんなに広範な脳領域が，侵害刺激や慢性痛に伴って活性化し，可塑的な変化を示し，それらが痛み行動と連関していることも明らかにさ

れてきたのに，ヒト覚醒下脳内電気刺激で痛みを生じさせる領域が少なくとも皮質ではごく一部で，極めて限られているのはなぜなのか（Mazzola et al., 2011）。皮質には痛みはない，というだけのことなのか？　なぜ「情動」で活性化する脳領域と「痛み」で活性化する脳領域のメタ解析は，ほとんど重なってしまうのか？　痛みは本当はどこにあるのか？　なぜさまざまな多様な状態が「似たような」痛みを生じるのか？　それらの「痛み」は同じなのか？　ただ「似ている」のをヒトや動物が区別できないだけなのか？　我々は我々のうちにあるどのような事象を痛みと呼んでいるのか？

我々が，あるいは動物が，理解している「痛み」とはなにか，という核心問題に答えるためのエビデンスを蓄積することこそが，次の痛み研究の課題である。周辺はかなり埋まった。いったい脳内～身体のどういう状態が痛みなのか，さまざまな機能画像研究や脳内活動操作・脳内活動可視化技術がこの問題に少しずつ答えを出してきている。これらの知見や提案されている考え方を整理して，いったいどういうことがこの先「痛みとは何か」という問いに《あくまで自然科学のエビデンスに基づいて》答えるために必要か，夢を語りつつ現実的方略を提唱した。

7.　TRP 研究会 2023 ～新しい扉を拓く TRP チャネル

2023 年 5 月 25 日－5 月 26 日

代表・世話人：城戸瑞穂（佐賀大学）

所内対応者：富永真琴（生命創成探究センター／生理学研究所）

（1）アストロサイトに発現する TRPA1 チャネルの脳高次機能における役割

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）

（2）エーテル脂質の温度受容体 TRPA1 の機能調節における役割

水藤拓人[1]，鄧　香梅[1]，長尾耕治郎[2]，富永真琴[1,3]，曽我部隆彰[1,3]

([1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]京都薬科大学 薬品物理化学分野，

[3]ExCELLs 温度生物学研究グループ）

（3）TRPM7 を介した軟骨細胞内 Ca^{2+} シグナルの理解と制御

市村敦彦，竹島　浩（京都大学大学院 薬学研究科）

（4）TRPV4 によるヒトマクロファージの機能調節

渥美友紀子[1,2]，鳥山真奈美[1,2,3]，加藤寛子[1,2]，中村元樹[1,4]，森田明理[4]，高石雅之[1,5,6]，

齋藤香織[1,2,5]，田中未来[1,5]，岡田文裕[5]，富永真琴[6,7]，石井　健[2,8,9]，藤田郁尚[1,2,5,6]

([1]大阪大学 薬学研究科，[2]医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト，

[3]奈良先端大 バイオサイエンス領域，[4]名古屋市立大 医学研究科，

[5]㈱マンダム，[6]自然科学研究機構 生命創成探究センター，

[7]生理学研究所 細胞生理研究部門，[8]大阪大学 免疫学フロンティア研究センター，

[9]東京大学 医科学研究所）

（5）口腔粘膜上皮創傷治癒における TRPV4 とアクチン動態の関連

吉本怜子[1]，合島怜央奈[2]，大崎康吉[1]，曹　愛琳[1]，高　玮琦[1]，澤田孟志[1]，城戸瑞穂[1]

([1]佐賀大学 医学部 組織神経解剖，[2]佐賀大学 医学部 口腔外科）

（6）【特別講演 1】メカノメディスン

成瀬恵治（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 システム生理学）

（7）【特別講演 2】生体恒常性の鍵機構としての TRPs

森　泰生（京都大学大学院 工学研究科）

（8）X 線 1 分子追跡法を用いた TRP チャネルの分子内動態計測

大久保達成[1,2]，藤村章子[3]，杉浦真有為[2]，佐々木裕次[2,3]，三尾和弘[1,2]

([1]横浜市立大学大学院 生命医科学研究科，[2]産総研 先端オペランド計測 OIL，

[3]東京大学大学院 新領域創成科学研究科）

（9）TRPC3/6 チャネル阻害剤を用いた腎糸球体上皮細胞，尿生成に対するチャネル機能の解明と腎疾患治療薬としての可能性

森　誠之[1]，坂口怜子[1]，松田由宗[1,3]，岡田　亮[1,2]，西田基宏[4,5]，永田　龍[6]

([1]産業医科大学 医学部生命科学分野生体物質化学，[2]産業医科大学 産業保健学部人間情報科学，

[3]北九州市立大学 国際環境工学，[4]九州大学 大学院薬学研究院，

[5]生理学研究所（生命創成探究センター），[6]大阪大学 薬学研究科）

（10）骨格筋幹細胞における細胞力覚機構の役割

平野航太郎[1]，森　泰生[2]，原　雄二[1]
（[1]静岡県立大学薬学部，[2]京都大学大学院工学研究科）

（11）【特別講演 3】TRP チャネル創薬から臨床エビデンスに基づく創薬への転身

金子周司[1,2]
（[1]京都大学，[2]リアルワールドデータ㈱ 解析企画部）

（12）【特別講演 4】TRPC3/6 タンパク質アイソフォーム特異的な役割とその医療応用

西田基弘[1,2]
（[1]九州大学大学院 薬学研究院生理学分野，
[2]自然科学研究機構生理学研究所（生命創成探究センター）心循環シグナル研究部門）

（13）【特別講演 5】温度感受性 TRP チャネルと歩んだ 26 年

富永真琴[1,2]
（[1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]生命創成探究センター 温度生物学研究グループ）

～ポスター発表～

（14）神経障害性疼痛に対する TRPC3 の病態生理学的役割

戸堀翔太，山下志織，谷山一修，玉田晃生，抱　将史，永安一樹，金子周司，白川久志
（京都大学大学院 薬学研究科）

（15）Ca^{2+} 依存的不活性化機構の破綻が糸球体上皮細胞に内在的に発現する TRPC6 チャネル活性に与える影響

岡田　亮[1,2]，坂口怜子[2]，森 誠之[2]
（[1]産業医科大学 産業保健学部 人間情報科学，
[2]産業医科大学 医学部医学科 生命科学分野 生体物質化学）

（16）マウス心筋細胞の力学特性に対する TRPC6 ノックアウトの影響

山口陽平[1]，金子智之[2]，成瀬恵治[3]，大矢　進[1]，入部玄太郎[2]
（[1]名古屋市立大学 医学研究科 薬理学分野，[2]旭川医科大学 生理学講座自律機能分野，
[3]岡山大学 医歯薬学総合研究科 システム生理学）

（17）Ca^{2+} と NO のシグナル間協働を司る TRPC5-Caveolin-1-eNOS 複合体の動的な結合様式

坂口怜子[1,2,3]，森　誠之[1,3]，森　泰生[1,2]
（[1]京都大学 工学研究科，[2]京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点，
[3]産業医科大学 医学部）

（18）機械刺激感受性イオンチャネルによる褐色脂肪細胞機能調節

内田邦敏[1]，剣持麻奈斗[1]，瀧澤咲月[1]，川原崎聡子[2]，岡村和彦[3]，後藤剛[2]
（[1]静岡県立大学 食品栄養科学部，[2]京都大学大学院 農学研究科，
[3]福岡歯科大学 生体構造学講座）

（19）酸味刺激による唾液核ニューロン活性化には TRPV1 が関与する

足立れいみ，美藤純弘，吉田竜介
（岡山大学大学院　医歯薬学総合研究科　口腔生理学分野）

（20）アルデヒド脱水素酵素 2 欠失がアレルギー性喘息モデルマウスの上皮バリアと TRPV1 を介した気道過敏性に与える影響

澤田孟志[1]，吉本怜子[1]，松本明子[2]，牧野優徳[1]，高　玮琦[1]，曹　愛琳[1]，城戸瑞穂[1]
（[1]佐賀大学 医学部 組織神経解剖，[2]佐賀大学 医学部 社会医学）

（21）2-メチルチアゾリンは TRPA1 を介してショウジョウバエの忌避行動を誘起する

佐藤翔馬 [1,2]，Aliyu Mudassir Magaji[1,2,3]，富永真琴 [1,2,3]，　曽我部隆彰 [1,2,3]
（[1] 生理学研究所 細胞生理研究部門，[2] 生命創成探究センター 温度生物学研究グループ，
[3] 総合研究大学院大学 先端学術院 生理科学コース）

（22）Exosomes with TRPA1 promote EPO expression

劉　可（京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻）

（23）リン脂質フリップ・フロップによる TRPM8 イオンチャネルの活性制御

中西　陸 [1]，村上　光 [1]，鈴木美希 [1]，内田邦敏 [2]，原　雄二 [1]
（[1] 静岡県立大学大学院・薬食生命科学総合学府，[2] 静岡県立大学・食品栄養科学）

（24）Functional interaction between TRPM2 and IKca 1 ion channels in mouse microglia

Aykut Deveci[1, 2]，Sandra Derouiche[1, 2]，Makiko Kashio[1, 2]，Jing Lei[1,2]，Makoto Tominaga[1, 2]
（[1]Division of Cell Signaling, National Institute for Physiological Sciences,
[2]Thermal Biology Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems）

【参加者名】

三尾和弘（産業技術総合研究所），大久保達成（横浜市立大学大学院），大洞将嗣（順天堂大学），原　雄二・内田邦敏・岩瀬麻里・平野航太郎・中西　陸・秋山実優（静岡県立大学），山口陽平（名古屋市立大学），黒羽子孝太（名城大学），中根達人（名古屋大学），金子周司・森　泰生・白川久志・市村敦彦・中尾章人・戸堀翔太・玉田晃生・川下綾香・植村　凪・小野木晴哉・谷山一修・山下志織・中島弘貴・Ke Liu（京都大学），村山有希（京都薬科大学），藤田郁尚・加藤寛子・鳥山真奈美・永田　龍・羅　倩雯・木村真優（大阪大学），抱　将史（和歌山県立医科大学），成瀬恵治・吉田竜介（岡山大学），太田利男（鳥取大学），森　誠之・岡田　亮・坂口怜子（産業医科大学），西田基宏（九州大学），城戸瑞穂・吉本怜子・澤田孟志（佐賀大学），高石雅之・河野まおり（㈱ マンダム），長谷川穂乃歌（帝人ファーマ ㈱），友井隆司（フマキラー ㈱），宍戸祐二（ラクオリア創薬 ㈱），山野井　遊・河田仁史（㈱ 池田模範堂），富永真琴・曽我部隆彰・加塩麻紀子・丸山健太・齋藤　茂・佐藤翔馬・水藤拓人・Deng Xiangmei・Aliyu Mudassir Magaji・山中陽なた（生理学研究所）

【概要】

Transient receptor potential (TRP) channel は，非選択的に陽イオンチャネルであ理，温度や機械的な刺激，酸・塩基，化学物質，レドックス，脂質など多彩な環境の刺激を感知して活性化し，その刺激への応答を調節する。1997 年に発表され，2021 年のノーベル医学生理賞の対象となった TRPV1 は言うに及ばず，TRP チャネルファミリーに関連した新たな論文は現在も次々に発表されている。これは，TRP チャネルファミリーが多様な分子と機能的に絡み合い，細胞や組織の挙動や個体の行動，疾患へと影響を及ぼすことが解明されているからである。その一方で，その理解は未だ途上にあり，タンパク構造の三次元解析も継続され，新たな理解が深まっており，また痛みなど病態との関わりから創薬への期待は高く維持されていながら上市への道筋は十分には定まっていない。

生理学研究所の TRP 研究会では 18 年以上にわたり，多様な背景の研究者が，未発表の研究成果も議論の対象としながら交流をしてきた。2023 度は富永真琴教授の受け入れ教員としての最終研究会であることから，これまでを振り返り，その成果，そして，これからの成功の元となるであろう多様な研究経験，残された課題などを分かち合い，次への扉を拓く機会となる交流を行った。60 名の研究者が対面で集った。TRP チャネル研究を牽引してきたリーダー研究者による特別講演では，TRP チャネル研究のこれまでの歴史やこれからの課題にとどまらず，研究者としてのあり方，キャリア形成などの話題から多くを学んだ。一般発表やポスター発表，そして懇親会を通して，TRP チャネルを紐解きながら多様な生命現象や病態の理解の深まりを分かち合うとともに，旧交を温めつつ新たな研究の発展にと繋がる機会となった。

（1） アストロサイトに発現する TRPA1 チャネルの脳高次機能における役割

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）

脳は酸素消費が盛んであるにも関わらず，脳局所における酸素センシング機構の詳細及びその生理学的意義は不明である。我々の研究グループは，延髄呼吸中枢におけるアストロサイトが低酸素に速やかに応答すること，またその分子メカニズムとして TRPA1 チャネルタンパク質の酸素依存的な細胞表面膜への集積が重要であることを明らかにした（Uchiyama, Nakao et al., Curr. Biol. 2020）。興味深いことに，その活性化閾値は生理的に起こり得る穏やかな低酸素であった。さらに我々は，アストロサイトに発現する TRPA1 の呼吸制御に関わる神経可塑性への寄与を明らかにし（Fukushi et al., Front. Physiol. 2021），アストロサイト特異的 Trpa1 欠損マウスに落ち着きがなく低酸素環境において動き続けて気絶することを観察した（未発表データ）。これらの結果より，アストロサイトに発現する TRPA1 チャネルの脳内酸素センサーとしての脳高次機能への働きが強く示唆されていた。以上の知見を基にアストロサイト特異的 Trpa1 欠損マウスを用いて網羅的な行動学的スクリーニングを行い，記憶や学習等への関与を明らかにしつつある。本発表では，アストロサイト特異的 Trpa1 欠損マウスの行動表現型を中心に報告する。

（2） エーテル脂質の温度受容体 TRPA1 の機能調節における役割

水藤拓人[1]，鄧　香梅[1]，長尾耕治郎[2]，富永真琴[1,3]，曽我部隆彰[1,3]
([1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]京都薬科大学 薬品物理化学分野，
[3]ExCELLs 温度生物学研究グループ)

温度感受性 TRP チャネルは，生物個体における温度受容に重要であり多様な生体機能に関与する。近年，膜タンパク質の機能制御因子としての細胞膜脂質の役割が注目されており，TRP チャネルでもイノシトールリン脂質などによる活性制御が報告されている。本研究ではそのような制御機能を持つ脂質分子の候補として，神経系細胞に豊富に存在することが知られるエーテル脂質に着目し，ショウジョウバエモデルを用いて温度感受性 TRP チャネルに対する作用解析を行った。

まず，エーテル脂質合成遺伝子を欠損したショウジョウバエ個体は体温調節行動に異常を示すことと，体温調節行動の異常は高温受容体 TRPA1 チャネル発現神経におけるエーテル脂質合成遺伝子の発現抑制によっても引き起こされることを見出した。さらに，エーテル脂質の有無をコントロールできる培養細胞系を確立し，ショウジョウバエ TRPA1 チャネルの温度刺激による活性化特性の変化をパッチクランプ法により解析したところ，TRPA1 チャネルの活性化温度閾値がエーテル脂質存在下で有意に低下することを明らかにした。以上の結果から，エーテル脂質が感覚受容体の温度応答性を制御する脂質分子であることを明らかにした。

さらに，温度感覚だけでなく機械刺激感覚における役割についても解析を進めており，感覚受容を統合的に制御するエーテル脂質の作用について様々な観点からの議論を深めていきたい。

（3） RPM7 を介した軟骨細胞内 Ca^{2+} シグナルの理解と制御

市村敦彦，竹島　浩（京都大学大学院 薬学研究科）

軟骨細胞は骨形成において軟骨内骨化を担い, 発生時の長骨の伸長, 発生後の関節摩擦の軽減を行う特徴的な細胞である。軟骨の機能不全や損耗は軟骨無形成症や変形性関節症などの骨関連疾患へつながる。軟骨細胞分化成熟を担う転写因子等はよく研究されてきた一方で, 生理的な軟骨細胞を in vitro で再構築することは困難であり，軟骨細胞内 Ca^{2+} の動態や制御機構の多くが未解明であった。我々は, マウス胎児大腿骨軟骨スライス試料を用いて生理的状態に近い軟骨細胞内 Ca^{2+} をイメージング可能な独自の実験系を樹立した。本実験系を用いることで，軟骨細胞内 Ca^{2+} 自発変動現象を発見し，その主たる制御分子として TRPM7 を同定した。軟骨細胞特異的 Trpm7 欠損マウスは全身の長骨伸長が阻害されたことから，TRPM7 を介した細胞内 Ca^{2+} シグナルが正常な骨伸長に必須であることを明らかとした。また，骨伸長促進活性を有する C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）が，TRPM7 を介した細胞内 Ca^{2+} シグナルを活性化するという新たなシグナル経路を見出した。さらに, 同定したシグナル経路に基づく薬理学的介入により CNP に類似した骨伸長促進活性が得られることがわかった。これらの知見は, 新たな骨関連疾患治療法開発に資することが期待される。

（4） TRPV4 によるヒトマクロファージの機能調節

渥美友紀子[1,2]，鳥山真奈美[1,2,3]，加藤寛子[1,2]，中村元樹[1,4]，森田明理[4]，高石雅之[1,5,6]，
齋藤香織[1,2,5]，田中未来[1,5]，岡田文裕[5]，富永真琴[6,7]，石井　健[2,8,9]，藤田郁尚[1,2,5,6]
（[1]大阪大学 薬学研究科，[2]医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト，
[3]奈良先端大 バイオサイエンス領域，[4]名古屋市立大 医学研究科，
[5]㈱マンダム，[6]自然科学研究機構 生命創成探究センター，
[7]生理学研究所 細胞生理研究部門，[8]大阪大学 免疫学フロンティア研究センター，
[9]東京大学 医科学研究所）

アトピー性皮膚炎などの皮膚免疫疾患の発症および増悪は，マクロファージなどの免疫細胞によるサイトカインの過剰産生と密接に関連している。マウス皮膚におけるマクロファージの病理学的機能は幅広く知られているものの，ヒト皮膚組織において，マクロファージが細胞外環境をどのように検知し，病態進行に寄与するか，詳細なメカニズムは明らかではない。我々は，高い Ca^{2+} 透過性を持つ非選択的陽イオンチャネルであり，27～35 °C で活性化される TRPV4 に着目し，ヒトマクロファージにおける TRPV4 の機能解析を行った。

TRPV4 の活性化はマクロファージにおいて NFκB シグナルと IL-1β 産生を抑制することを示した。また，TRPV4 活性化剤を処理しておいた条件では，GM-CSF M1 マクロファージの分化が抑制された。一方，M-CSF M2 マクロファージの分化には影響がなかった。さらに，アトピー性皮膚炎真皮において，TRPV4 陰性；iNOS 陽性 M1 マクロファージの数が，健康な人間の皮膚標本と比較して有意に増加していることが分かった。M2 マクロファージの数は変化が見られなかった。これらの結果より，皮膚恒常性維持における TRPV4 の役割が示唆され，M1 マクロファージと TRPV4 をターゲットとした抗炎症剤の開発が期待される。

（５） 口腔粘膜上皮創傷治癒における TRPV4 とアクチン動態の関連

吉本怜子[1]，合島怜央奈[2]，大崎康吉[1]，曹　愛琳[1]，高　玮琦[1]，澤田孟志[1]，城戸瑞穂[1]
（[1]佐賀大学 医学部 組織神経解剖，[2]佐賀大学 医学部 口腔外科）

口腔表面を覆う口腔粘膜上皮は，飲食に伴う温度や力学的刺激など多様かつ強い刺激に適応しながら内部組織を保護している。創傷を受けると，創部断端の上皮細胞が集団移動し治癒に至る。私たちは，温度や機械的刺激により活性化される transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) が口腔粘膜の創傷治癒を調節することを報告してきた。そこで，TRPV4 が細胞の集団移動をどのように制御し，細胞間の接着や細胞移動を調節しているのかを明らかにすることとした。マウス創傷部の治癒過程に進展する口腔粘膜上皮の先端部にはアクチンおよび活性化ミオシンが強く発現し，その分布は野生型と TRPV4KO マウスでは異なっていた。さらに，口腔上皮のモデル細胞として不死化歯肉上皮細胞株 GE1 を超解像顕微鏡で観察したところ，TRPV4 は細胞突起や細胞間に近接するアクチン線維束においてミオシン分子と共存した。生細胞イメージングでは，細胞辺縁から核に向かう方向に動くアクチン線維の流れが可視化され，TRPV4 アゴニスト刺激でこのアクチン線維束の動態が変化した。以上より，TRPV4 が細胞内アクチン線維の動態を調節することで，上皮細胞間の接着や細胞移動を制御している可能性が示唆された。

（６） 【特別講演 1】メカノメディスン

成瀬恵治（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 システム生理学）

我々の体は外界からだけではなく体内においても様々な力学的・機械的刺激（メカニカルストレス）を受容し，応答することで正常な生理機能を維持している。メカニカルストレスの受容応答機構は細胞分裂，発生過程，臓器機能発現など広範な時空間スケールにわたる生理機能の調節に寄与しており，メカニカルストレス受容応答機構の破綻が様々な病態に関与していることを示唆するエビデンスが集積されてきた。メカノセンサー分子→細胞→組織→臓器→個体レベルでの縦糸的研究に各種臓器の疾患という横糸的研究を加えた布陣をとり，メカノバイオロジーを切口とした病態解明を基に，新規治療法を開発するメカノ医療（メカノメディスン）の確立を目指し，これまでに数々の新規研究方法や研究システムを開発し問題を解決してきた。

本講演ではメカノバイオロジーに関する基礎医学的研究，特にメカニカルストレス受容機構を概説し，その研究過程で派生した自己集合化ペプチドを用いた再生医療・医療材料（止血剤），生殖補助医療，宇宙医学への展開を紹介した。

（７） 【特別講演 2】生体恒常性の鍵機構としての TRPs

森　泰生（京都大学大学院 工学研究科）

地球上の隅々までを占有する生命体の繁栄には，それなりの理由がある。遺伝子として安定な高分子２重ヘリックスの DNA を，生命体が採用したことはその一つであるが，それ以外の理由として，生命体が地球環境の変化とともに様態を変えて進化してきたことと深く関係する，環境変化・ストレスへの適応があげられる。即ち，生命体は本来より備わる能力を用いて何とか降りかかる様々なストレスをぎりぎり耐え凌ぐだけでなく，遺伝子の変異を通してそれをさらに向上させた上で最大限に利用し，また，共生などを通して能力を高めていき

ながら，与えられた環境に最も適した様態を獲得したと考えられる。言うまでもなく，環境変化・ストレスの下での生体恒常性の維持には，急性期を主として，適応応答の引き金として TRP チャネルが中心的な役割を果たす。私達は TRP superfamily の 1/3 のホモログが共有している高い redox 感受性を明らかにし，それを切り口として研究を進めてきた。今回は，redox 感受性 TRP チャネルの発見から，ストレス生理学，及び酸素生物学への展開まで，未発表の最新知見を含めて概観したい。また，TRP チャネルが感知する生体内環境を「正しく」評価するために，並行して進めてきたイメージング技術の開発についても簡単に言及したい。

（8） X 線 1 分子追跡法を用いた TRP チャネルの分子内動態計測

大久保達成[1,2]，藤村章子[3]，杉浦真有為[2]，佐々木裕次[2,3]，三尾和弘[1,2]
（[1]横浜市立大学大学院 生命医科学研究科，[2]産総研 先端オペランド計測 OIL，
[3]東京大学大学院 新領域創成科学研究科）

Transient receptor potential (TRP) チャネルは細胞膜に存在し，化学的，物理的シグナルによって活性化する。神経細胞で強く発現している TRPV1 チャネルはカプサイシン，酸，熱刺激，痛みに応答し，分子メカニズムや動態を理解することで鎮静剤の開発に繋がると考えられている。TRPV1 のチャネル開口メカニズムを理解するために，X 線 1 分子追跡法（Diffracted X-ray Tracking: DXT）を用いて分子内ドメイン動態を観察した。DXT は標的タンパク質に結合させた金結晶から生じる X 線回折輝点を利用し，傾斜角 θ，回転角 χ 変化から分子動態を高い時空間分解能で測定する手法である。測定は SPring-8/BL40XU を用い，100 μs の時分割でデータ取得を行なった。TRPV1 は細胞外ビオチン化を介して基板に固定され，C 末端と N 末端をそれぞれタグ抗体ナノ結晶でラベルした。カプサイシンとアンタゴニスト（AMG9810）投与時のそれぞれの分子運動を計測した。また熱による細胞内ドメインの運動変化にも着目し，回折 X 線明滅法（Diffracted X-ray Blinking: DXB）を用いて分子運動を計測した。さらに異なる回折特性を持つ金ナノ結晶と酸化亜鉛ナノ結晶を用いて C 末端と N 末端を二重ラベルし，リガンドや熱を加えたときのドメイン別同時計測も行った。

（9） TRPC3/6 チャネル阻害剤を用いた腎糸球体上皮細胞，尿生成に対するチャネル機能の解明と腎疾患治療薬としての可能性

森　誠之[1]，坂口怜子[1]，松田由宗[1,3]，　岡田　亮[1,2]，西田基宏[4,5]，永田　龍[6]
（[1]産業医科大学 医学部生命科学分野生体物質化学，[2]産業医科大学 産業保健学部人間情報科学，
[3]北九州市立大学 国際環境工学，[4]九州大学 大学院薬学研究院，
[5]生理学研究所（生命創成探究センター），[6]大阪大学 薬学研究科）

TRP チャネルは生体に生じる多様な環境変化を検出するセンサーとして機能する。この中で，TRPC6 は受容体からのシグナルや機械刺激を感知するだけでなく，遺伝的ネフローゼ症候群を引き起こすなど，腎疾患に対する薬剤開発としても重要な標的である。我々は，ネフローゼ症候群における TRPC6 変異体の電気生理学的解析から，不活性化機構が腎疾患に関わることを見出した（Polat, JASN, 2019，岡田ら　2021 TRP 研究会）。しかし未だ TRP，TRPC チャネルの腎臓における機能は多くの点で不明である。今回，我々は TRPC3/6 に対するアンタゴニスト，小分子化合物 L862 を開発した。本化合物は優れた物理化学的，薬理学的パラメータを持ち，生体における機能解析に有用であると考えられた。そこで本研究では L862 を用い TRPC3/6 チャネルの腎臓における機能を明らかにし，更に，腎疾患治療薬としての可能性について検討した。腎糸球体由来のポドサイト培養細胞，

並びにネフローゼモデルラットを用いた解析から，TRPC3/6 チャネルが蛋白質濾過機能に与える影響について確認した。また，本化合物は長期投与において毒性が観察されていないことから，TRPC3/6 チャネルを標的とした化合物の難治性腎疾患治療薬としての有用性が確認された。

（１０） 骨格筋幹細胞における細胞力覚機構の役割

平野航太郎[1]，森　泰生[2]，原　雄二[1]
（[1]静岡県立大学薬学部，[2]京都大学大学院工学研究科

骨格筋を構成する筋線維は高い再生能を有しており，恒常的に力学的負荷が加わっている。筋線維再生過程において，骨格筋に内在する幹細胞（筋衛星細胞）が活性化・増殖・融合を介して筋線維へと分化することが知られている。本過程では，物理的な刺激を感知する「細胞力覚」が筋幹細胞の活性化等に関わると想定されてきたが，その分子機構は未だ明らかではない。そこで我々は，膜張力を感知して活性化されるイオンチャネル PIEZO1 に着目し，筋幹細胞にて細胞力覚が担う役割解明を目指した。筋衛星細胞特異的 Piezo1 欠損マウスにて筋線維の変性を誘導したところ，筋再生の著しい低下を呈したことから，PIEZO1 は骨格筋再生に関与することが示された。また，筋衛星細胞を単離し硬さの異なる培養ディッシュ上で増殖させたところ，野生型では基質の硬さに応じた増殖能増加が見られたのに対し，Piezo1 欠損筋衛星細胞では変化が見られなかった。このことから，PIEZO1 は筋衛星細胞が周辺組織の硬さを感知するために必要であることが示唆された。さらに，Piezo1 を欠損した筋衛星細胞では，細胞分裂異常時に見られる染色体分配異常や細胞核の崩壊が観察された。以上の結果より，PIEZO1 チャネルは筋衛星細胞の細胞分裂を制御することにより，骨格筋線維の再生に重要な役割を果たすことが示された。また細胞分裂時において，PIEZO1 が制御する細胞内情報伝達経路についても検討を進めており，本研究会にて併せて報告した。

（１１） 【特別講演 3】TRP チャネル創薬から臨床エビデンスに基づく創薬への転身

金子周司[1,2]
（[1]京都大学，[2]リアルワールドデータ㈱ 解析企画部）

優れた鎮痛薬の創出を夢見て，1990 年代に発見された「細胞センサー」TRP チャネルの疼痛への関与を研究すべく，マクロファージ／ミクログリアに発現する TRPM2 チャネルや一次感覚神経に発現する TRPA1 などを中心とした研究を以前に行ってきた。残念ながら未だにこれらを標的とする鎮痛薬が上市されるには至っておらず，動物実験からヒトに外挿する従来型の創薬が極めて困難であることを身をもって体感した。

残された時間に鑑みて，もっとスピード感があり臨床予測性の高い研究手法はないかと模索している折，ヒト臨床ビッグデータの統計学的解析によって既存薬の思わぬ作用を見いだす着想に至った。それは医薬品の有害事象をヒト病態モデルに見立て，①自発報告から特定の有害事象を軽減する併用薬を見いだし，②この相互作用仮説を臨床の時系列データから実証し，③さらには動物・細胞を用いた実験によってメカニズムの解明，つまり創薬標的の創出まで至らしめる方策である。疼痛は客観的指標に乏しいことから本手法の適用は難しかったが，様々な疾患領域，特に臨床検査値が指標となる疾患に対しては威力を発揮する研究手法であることがわかった。本講演ではその経緯と具体的な研究成果をいくつか紹介したい。

（１２）【特別講演 4】TRPC3/6 タンパク質アイソフォーム特異的な役割とその医療応用

西田基弘 [1,2]
（[1] 九州大学大学院 薬学研究院生理学分野，
[2] 自然科学研究機構生理学研究所 (生命創成探究センター) 心循環シグナル研究部門）

我々は，細胞膜のホスホリパーゼ C 連関型受容体の下流で開口活性化する Canonical TRP (TRPC) チャネルタンパク質に着目した研究を続けてきた。TRPC チャネルは，様々な生理機能の発現のみならず，ヒト疾患・病態の発症や進展にも関わる重要な創薬標的分子である。我々は脂質作動性の TRPC3 と TRPC6 のヘテロ多量体チャネルの発現増加が様々な物理化学的刺激による心筋細胞の肥大化を仲介することを最初に見出した。しかしその後，TRPC 欠損マウスを用いた心機能解析から，TRPC3 と TRPC6 がそれぞれ独立した機能を有することがわかってきた。例えば TRPC3 タンパク質は，病態特異的に活性酸素生成酵素 NADPH oxidase 2 とタンパク質複合体を形成することで，酸化ストレスを伴う心筋萎縮を誘導することを明らかにした。一方で，TRPC6 チャネルは重金属イオン，特に心血管保護的な亜鉛イオン（Zn^{2+}）を透過させることで，圧受容反射による心臓の陽性変力作用を増強させることも見出した。以上より，TRPC アイソフォームを標的とする創薬が心不全の新たな治療戦略となる可能性が示された。

（１３）【特別講演 5】温度感受性 TRP チャネルと歩んだ 26 年

富永真琴 [1,2]
（[1] 生理学研究所 細胞生理研究部門，[2] 生命創成探究センター 温度生物学研究グループ）

1997 年に最初の温度感受性 TRP チャネルが発見されて 26 年が経ちました。これまでに 11 の温度感受性 TRP チャネル（TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPC5, TRPA1）が報告されています。そのすべての原子レベルでの構造が低温電子顕微鏡によって明らかにされていますが，未だに温度刺激がどのようにしてチャネル開口につながるかは分かっていません。私は最初の温度感受性 TRP チャネルであるカプサイシン受容体 TRPV1（当初は VR1 と報告しました）の研究に携わる幸運がありました。その TRPV1 とメントール受容体 TRPM8 の発見に対して David Julius は 2021 年のノーベル生理学医学賞を受賞しました。私は素晴らしい共同研究者とともに 26 年間，温度感受性 TRP チャネル研究をすることができたことを感謝しています。

本日の講演では，その温度感受性 TRP チャネル研究の歴史に加えて，TRPV3 が表皮ケラチノサイトの創傷治癒や皮膚での温度受容に関わっていることをお話しします。

～ポスター発表～

（１４）神経障害性疼痛に対する TRPC3 の病態生理学的役割

戸堀翔太，山下志織，谷山一修，玉田晃生，抱　将史，永安一樹，金子周司，白川久志
（京都大学大学院 薬学研究科）

末梢神経損傷による神経障害性疼痛の病態形成過程では，神経損傷部位への免疫細胞の浸潤・活性化，および脊髄グリア細胞の活性化を介した末梢・中枢神経炎症応答が大きく寄与する。Transient receptor potential

canonical 3 (TRPC3) は Ca^{2+}透過性非選択的カチオンチャネルであり，中枢神経系・一次感覚神経・末梢免疫細胞に広く発現する。本研究では神経障害性疼痛の病態における TRPC3 の関与について検討した。TRPC3 欠損マウスは野生型マウスと同程度の機械刺激感受性を有していたが，坐骨神経部分結紮（pSNL）処置による機械的アロディニアの発症は TRPC3 欠損により抑制された。一方, TRPC3 の欠損は pSNL 処置後の脊髄 (L3-L5) 後角におけるミクログリア・アストロサイトの活性化，および坐骨神経に対する好中球・マクロファージの浸潤に影響を与えなかった。続いて，末梢免疫細胞でのみ TRPC3 を欠損した骨髄キメラマウスでは，pSNL 処置により対照群と同程度に機械的アロディニアを発症した。さらに，野生型マウスに TRPC3 アゴニスト GSK1702934A を髄腔内投与すると機械刺激感受性が亢進した。以上の結果より, 中枢神経系または一次感覚神経に発現する TRPC3 は末梢神経損傷後の神経障害性疼痛に対して病態促進的に寄与する可能性が示された。

（１５） Ca^{2+} 依存的不活性化機構の破綻が糸球体上皮細胞に内在的に発現する TRPC6 チャネル活性に与える影響

岡田　亮[1,2]，坂口怜子[2]，森　誠之[2]
（[1]産業医科大学 産業保健学部 人間情報科学,
[2]産業医科大学 医学部医学科 生命科学分野 生体物質化学）

TRPC6(Transient Receptor Potential Canonical 6)は G 蛋白質共役型受容体等の刺激により活性化される非選択的カチオンチャネルであり, 主に Na^+/Ca^{2+} を細胞内に透過させる。TRPC6 遺伝子変異は腎疾患（ネフローゼ症候群，MCNS/FSGS）の原因となり得るため，TRPC6 活性制御は糸球体濾過機能に重要な役割を持つことが示唆されていた。近年，我々は TRPC6 の Ca^{2+} 依存的不活性化機構（Ca^{2+}-dependent inactivation, CDI）の破綻により生じた遅延性シグナルが本症の発症に繋がるとの知見を得た（Polat and Uno et al., 2019, JASN；岡田ら，2021 年度 TRP 研究会）。しかしながら，糸球体濾過機能の維持における CDI の役割は不明であった。

本研究では腎疾患患者より同定された TRPC6 変異体についてパッチクランプ法による定量的なチャネル活性評価を行い，発症年齢との関連性を検討した。また，糸球体濾過機能の中心的な役割を果たす糸球体上皮細胞由来の細胞株について，CRISPR-Cas9 システムにより CDI 破綻に繋がる変異を TRPC6 遺伝子へ導入し，内在的に発現する TRPC6 チャネル活性を野生型株と比較した。以上の結果より, 糸球体濾過機能の維持における CDI の生理学的意義について議論を行った。

（１６） マウス心筋細胞の力学特性に対する TRPC6 ノックアウトの影響

山口陽平[1]，金子智之[2]，成瀬恵治[3]，大矢　進[1]，入部玄太郎[2]
（[1]名古屋市立大学 医学研究科 薬理学分野，[2]旭川医科大学 生理学講座自律機能分野,
[3]岡山大学 医歯薬学総合研究科 システム生理学）

心臓の前負荷が増加すると，心室壁の伸展が生じ，フランク・スターリング機構によって心臓の収縮力が急速に増大する。しかし，フランク・スターリング機構の詳しいメカニズムは未だ完全には解明されていない。心筋細胞に発現する機械感受性イオンチャネルである TRPC6 は，フランク・スターリング機構に続いて生じる伸展誘発遅発性収縮力増加反応の発生に関わっていることが知られている。そこで，本研究では，心筋のフランク・スターリング機構により生じる急性伸展誘発性収縮力増加反応に TRPC6 が，どのように関与しているかを調べた。野生型（WT）と Trpc6-/-マウスの心臓から単離した心室筋細胞の両端をカーボンファイバーで把持

し，37 ℃ の Tyrode 溶液を灌流した上で，4 Hz で電気刺激した。そして，心筋細胞の収縮力の指標である収縮末期力ー長さ関係曲線の傾きを計測したところ, Trpc6-/-マウス心筋細胞では WT マウス細胞に比べて，その傾きが有意に急峻であった。この機序を調べるために実施したトランスクリプトーム解析の結果では, TRPC6 の遺伝子欠損により $[Zn^{2+}]i$ の指標であるメタロチオネイン 1 と 2 に関する mRNA の発現レベルが増加していた。さらに，亜鉛イメージングを実施すると，TRPC6-/-マウス心筋細胞では，WT マウスに比べて $[Zn^{2+}]i$ が増大していた。これらの結果から, TRPC6 は亜鉛の恒常性を調節することで，フランク・スターリング機構の制御に関与していることが示唆された。

（１７） Ca^{2+} と NO のシグナル間協働を司る TRPC5-Caveolin-1-eNOS 複合体の動的な結合様式

坂口怜子 [1,2,3]，森誠之 [1,3],森泰生 [1,2]
（[1] 京都大学 工学研究科，[2] 京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点，
[3] 産業医科大学 医学部）

細胞内シグナル分子である一酸化窒素（NO）とカルシウムイオン（Ca^{2+}）は，密接に協働して様々な生理的応答を引き起こす。しかし，NO と Ca^{2+} が協働するために必要な，シグナルタンパク質複合体のダイナミックな挙動は不明な点が多い。本研究では，血管内皮細胞において Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) 5 と endothelial NO synthase (eNOS) が複合体を形成し，血管拡張刺激に伴い TRPC5 を介して Ca^{2+} 流入が起こり，これが eNOS からの NO 産出を促し，NO が TRPC5 をニトロシル化することでさらに TRPC5 からの 2 次的な Ca^{2+} 流入を促すことを明らかにした。

TRPC5 の caveolin-1 結合部位に変異を入れると，Ca^{2+} 流入と NO 産出が低下したことから，TRPC5 と eNOS がシグナル複合体を形成する上で caveolin-1 が足場として働くことが示唆された。興味深いことに，血管拡張刺激によって eNOS は caveolin-1 から解離し, TRPC5 と直接相互作用した。これにより，eNOS は caveolin-1 による阻害から解放され，近接した TRPC5 に効率よく NO を受け渡すことが出来ると考えられた。ラット単離動脈では，アセチルコリン誘導性血管拡張が TRPC5 阻害剤によって抑制された。以上の結果から，TRPC5-caveolin-1-eNOS のシグナル複合体のダイナミックなリモデリングシステムが存在することが明らかになった。

（１８） 機械刺激感受性イオンチャネルによる褐色脂肪細胞機能調節

内田邦敏 [1]，剣持麻奈斗 [1]，瀧澤咲月 [1]，川原崎聡子 [2]，岡村和彦 [3]，後藤　剛 [2]
（[1] 静岡県立大学 食品栄養科学部，[2] 京都大学大学院 農学研究科，
[3] 福岡歯科大学 生体構造学講座）

褐色脂肪は代謝的熱産生を担う脂肪組織であり，ミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させてエネルギーを直接熱へと変換する。熱産生は寒冷環境への曝露に伴う交感神経活動の亢進によって促進される。私たちは褐色脂肪細胞においては, TRPV2 が分化の過程においては分化を抑制するが，成熟褐色脂肪細胞においては熱産生を正に調節することを報告した。しかし，前駆細胞への機械刺激は分化を抑制するが TRPV2 チャネルは未分化細胞では発現が弱いために他の機械刺激センサー分子の寄与が示唆されていた。私たちは褐色脂肪細胞における Piezo の発現を検討した結果，Piezo1 の発現が認められ，その発現は分化の過程で減少していた。分化誘導時に Piezo1 作動薬を処置すると分化は用量依存的に抑制された。この分化抑制作用は Piezo1 knock-down によって回復し，Calcineurin 阻害薬の同時処置によって回復した。以上の結果より，褐色脂肪細胞の分化過程おい

て Piezo1 の活性化が細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を引き起こし Calcineurin 経路を介して分化を抑制することが示唆された。

機械刺激感受性チャネルは未分化細胞においては Piezo1 が分化を抑制し，分化が進むにつれて TRPV2 発現が有意になり分化を抑制するとともに，成熟細胞においては TRPV2 が熱産生に関与していた。

（１９） 酸味刺激による唾液核ニューロン活性化には TRPV1 が関与する

足立れいみ，美藤純弘，吉田竜介
（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 口腔生理学分野）

唾液は潤滑，消化，抗菌，保護作用など，非常に多様な役割を持つ。唾液分泌を促進する要素の一つに味覚が挙げられ，例えば酸っぱい食物を摂取した際には多くの唾液が分泌される。このような味覚唾液反射は生体機能を維持するうえで重要であるが，その分子・神経メカニズムについてはまだ不明な点も多い。口腔内の酸の受容については，近年 Otopetrin1 が酸味受容細胞における受容体として機能することが明らかにされた。しかし，Otopetrin1 のノックアウトマウスはまだ口腔酸刺激に対する忌避応答を示し，さらに TRPV1 を発現する神経を欠損させることで，口腔酸刺激に対する忌避応答が減弱することが報告されている。すなわち，口腔内での酸受容には味覚（Otopetrin1）と体性感覚（TRPV1 など）の両者が機能すると考えられる。本研究では TRPV1-KO マウスを用い，酸刺激による味覚唾液反射について上唾液核ニューロンの活性化を指標に検討した。口腔内をクエン酸刺激で刺激した場合，野生型マウスでは上唾液核での c-Fos 発現細胞数が濃度依存的に増加した。一方, TRPV1-KO マウスではクエン酸刺激による上唾液核 c-Fos 発現細胞数が有意に減少していた。味覚中継核である孤束核での c-Fos 発現細胞については TRPV1-KO マウスで低下は見られなかった。以上の結果から，TRPV1 が口腔内酸受容に寄与し，酸により生じる味覚唾液反射にも大きく貢献すると考えられる。

（２０） アルデヒド脱水素酵素 2 欠失がアレルギー性喘息モデルマウスの上皮バリアと TRPV1 を介した気道過敏性に与える影響

澤田孟志[1]，吉本怜子[1]，松本明子[2]，牧野優徳[1]，高　玮琦[1]，曹　愛琳[1]，城戸瑞穂[1]
（[1]佐賀大学 医学部 組織神経解剖，[2]佐賀大学 医学部 社会医学）

喘息患者は，気道の慢性炎症により喘鳴や咳，気道狭窄に伴う呼吸困難などにより生活の質は大きく低下する。喘息患者の気道では上皮バリアの脆弱化が知られ，アレルゲンや微細な温度変化などに過敏に応答し，症状の増悪に繋がる。喘息患者の気道粘膜では transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の発現が上昇していることが知られていることから, TRPV1 を介した過敏性の抑制が検討されている。

また飲酒はおよそ半数の喘息患者の発作を誘発するが，その機構は明らかではない。私たちは，日本人のおよそ半数がアルコールの代謝産物であるアルデヒドの解毒作用がが弱いアルデヒド脱水素酵素 2（ALDH2）の遺伝子変異を有することに着目し，喘息と ALDH2 との関連，そして軌道過敏性に関わる TRPV1 の関与を調べた。C57BL/6N 野生型マウスおよび ALDH2 遺伝子欠失（ALDH2KO）マウスを対象とし，卵白アルブミン（ovalbumin: OVA）誘発喘息モデルを作製した。

ALDH2KO 喘息モデルマウスでは野生型と比較して血漿中 OVA 特異的 IgE 濃度が高く，気管支粘膜の粘液の増多，好酸球数増多が見られ，上皮が肥厚していた。また，気管支上皮の細胞接着分子 E-cadherin の発現は，ALDH2KO で野生型より有意に低下していた。さらに，ALDH2KO は野生型に比較して粘膜下の神経叢は密で気管支上皮内 TRPV1 陽性神経内分泌細胞が多く認められた。

以上から ALDH2 が上皮間の細胞間の接着，上皮細胞の分化，過敏性に関わる神経および神経内分泌細胞を調節することでアトピー性喘息を抑制していることが示唆された。

（２１） 2-メチルチアゾリンは TRPA1 を介してショウジョウバエの忌避行動を誘起する

佐藤翔馬[1,2]，Aliyu Mudassir Magaji[1,2,3]，富永真琴[1,2,3]，曽我部隆彰[1,2,3]
（[1]生理学研究所 細胞生理研究部門，[2]生命創成探究センター 温度生物学研究グループ，
[3]総合研究大学院大学 先端学術院 生理科学コース）

感覚センサーとしての TRP チャネルの中でも，特に TRPA1 チャネルは様々な種において侵害刺激の受容体として働いており，TRPA1 刺激剤は動物の忌避行動を誘起する。本研究は，TRPA1 チャネルを昆虫忌避剤の標的と捉え，キイロショウジョウバエを用いて，マウス TRPA1 の刺激剤である 2-メチルチアゾリン（2MT）の忌避効果を検証した。

ハエの忌避行動を場所選択アッセイにより観察したところ，野生型のハエは 2MT に対して濃度依存的な強い忌避行動を示した。一方，TRPA1 の機能欠損体や，味覚神経あるいは侵害刺激受容神経で TRPA1 発現を抑制した形質転換ハエでは，2MT への忌避性が大きく減弱した。また，2MT の忌避には TRPA1 の特定のアイソフォームが働いていた。培養細胞のカルシウムイメージングにおいて，ハエ TRPA1 を発現した細胞は 2MT 刺激で強いカルシウム応答を示した。さらに，求電子性を持つ 2MT が作用すると考えられる TRPA1 の 2 つのシステイン残基を置換したところ，2MT への応答がほとんど見られなくなった。以上の結果から，2MT は味覚神経や侵害受容神経に発現する TRPA1 を活性化することで，ショウジョウバエの忌避行動を誘起することが示された。揮発性を持つ 2MT は，低濃度では嗅覚受容体を介した忌避行動を誘起することも判明しており，2MT のユニークな作用について議論したい。

（２２） Exosomes with TRPA1 promote EPO expression

劉　可（京都大学大学院 工学研究科 合成･生物化学専攻）

Exosomes are a type of extracellular vesicles, which can load a variety of cargo proteins. Here, we found that transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 (TRPA1) belongs to a cargo protein of exosomes from murine inner medullar collecting Duct-3 (mIMCD-3) cells. The amount of TRPA1 in the exosomes under hypoxia is significantly higher than those under normoxia. TRPA1 in the exosomes has been ubiquitination, whose amount of secretion could be mediated by ubiquitin ligase Nedd4. Hypoxia-induced exosomes are able to promote erythropoietin (EPO) expression in recipient mIMCD-3 cells under normoxia, which possibly act on amplification of EPO signal. We constructed some exosomes with TRPA1 from HEK293 cells, which play a similar role in regulating EPO expression. TRPA1 in the exosomes could be necessary for this process, which up-regulates HIF-2α to facilitate EPO expression. Moreover, rate of cell migration can be affected when mIMCD-3 cells was treated with hypoxia-induced exosomes, which could be related to EPO expression.

（２３） リン脂質フリップ・フロップによる TRPM8 イオンチャネルの活性制御

中西　陸[1]，村上　光[1]，鈴木美希[1]，内田邦敏[2]，原　雄二[1]
（[1]静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府，[2]静岡県立大学 食品栄養科学）

生体膜は多くの生物種において，膜の内層と外層で脂質組成の異なる，非対称な脂質二重層で形成されている。この非対称分布は，二重層の両層間における膜リン脂質の横断移動（フリップ・フロップ）を触媒する脂質輸送体群により能動的に維持されることから，我々は「リン脂質のフリップ・フロップが膜タンパク質の機能を制御する」という作業仮説の実証を目指した。本研究では候補分子として冷温およびメントール感受性カチオンチャネル Transient Receptor Potential Melastatin 8（TRPM8）を同定し，膜リン脂質の非対称分布の変動が TRPM8 活性に与える影響を評価した。

HEK293T 細胞に TRPM8 とともに，リン脂質を膜の内・外層間で双方向に輸送するリン脂質スクランブラーゼ TMEM16F の野生型もしくは恒常活性型を共発現させ，TRPM8 アゴニストであるメントールによる刺激または冷温刺激を行った。その際の応答を細胞内 Ca^{2+} イメージング法およびパッチクランプ法を用いて測定したところ，TMEM16F 恒常活性型の共発現時のみ TRPM8 活性が有意に抑制された。さらに，免疫染色法により TMEM16F 共発時の TRPM8 タンパク質の局在を検出したところ，単独発現時と比較して顕著な違いは見られなかった。以上の結果より，TRPM8 チャネルは TMEM16F の脂質輸送活性により制御されることが示唆された。

（２４） Functional interaction between TRPM2 and IKca 1 ion channels in mouse microglia

Aykut Deveci[1, 2], Sandra Derouiche[1, 2], Makiko Kashio[1, 2], Jing Lei[1,2], Makoto Tominaga[1, 2]
([1]Division of Cell Signaling, National Institute for Physiological Sciences,
[2]Thermal Biology Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems)

TRPM2 is a nonselective, Ca^{2+} -permeable cation channel, and is expressed in various organs such as the brain, pancreas, spleen, kidney and a wide range of immunocytes. TRPM2 plays important roles in Ca^{2+} signaling in these tissues and cells, and contributes to various cellular functions. Ca^{2+} influx induced by TRPM2 may activate other calcium-dependent channels. Among them, we are interested in the intermediate conductance calcium-activated potassium channel (IKCa1/ KCa3.1/ SK4). Activation of calcium-activated potassium channel can cause K^+ efflux. This K^+ efflux could be accompanied by chloride (Cl^-) efflux which drives water efflux, that promotes different physiological processes such as proliferation, migration, cell volume changes, cytokine production and inflammation. We observed the Erev values shift in HEK293T cells expressing TRPM2 and IKCa1 which was inhibited by TRAM-34, a specific inhibitor of IKCa1. Cell shrinkage was induced upon activation of TRPM2 with ADPR which could be caused by water efflux. Similar results were obtained with mouse primary microglia which express both TRPM2 and IKCa1 channels. Cell volume changes could be linked to cell migration. Microglia migration was inhibited by TRAM-34 or TRPM2 absence, suggesting the involvement of TRPM2 and IKCa1. Migration of microglia can be described as a repeated and coordinated cycle of protrusion of the front and retraction of the tail part in which retraction of the tail can be caused by cell shrinkage. Production of IL-1β by LPS was also reduced in mouse microglia lacking TRPM2 or with a treatment of TRAM-34, suggesting that LPS-treated mouse primary microglia produced IL-1β in a TRPM2-I/KCa1-dependent manner. These results deepen our understanding of microglia phenotypes and function.

8.　2023 年度 生理研心血管研究会

2023 年 10 月 12 日－10 月 13 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）心房・静脈洞特異的 Pitx2c 遺伝子改変マウスと肺静脈・洞房結節形成

南沢　享（東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座）

（２）ウイルス感染ストレスに対する生体の応答と創薬の可能性

今井由美子（医薬基盤･健康･栄養研究所 感染メディカル情報研究室）

（３）交感神経と免疫シグナルのクロストーク

石川義弘（横浜市立大学 医学部 循環制御医学）

（４）哺乳類周産期におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の重要性

山田充彦（信州大学 医学部 分子薬理学教室）

（５）免疫系を軸とした心臓の加齢性変化の機序

藤生克仁（東京大学大学院 医学系研究科 先進循環器病学）

（６）老化細胞除去による心血管代謝性疾患治療法開発

清水逸平（国立循環器病研究センター 研究所 心血管老化制御部）

（７）炎症性シグナルによる肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構

中岡良和（国立循環器病研究センター 研究所／病院 血管生理学部／心臓血管内科）

（８）ダウン症モデルに基づく抗加齢血管病の分子基盤解析

南　敬（熊本大学 生命資源研究支援センター・大学院生命科学研究部 分子血管制御学）

（９）血管周囲の力学場整備による血管新生の制御機構

西山功一（宮崎大学 医学部 血管動態生化学分野）

（10）組織修復における血管新生の制御メカニズム

福原茂朋（日本医科大学 先端医学研究所 分子細胞構造学分野）

（11）肺高血圧症における性ホルモンと Hippo シグナル

山村　彩（愛知医大 医 生理学）

（12）腎臓膜輸送体の性染色体・性ホルモンの影響を区別した網羅的性差解析

清水聡史（静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野）

（13）血管平滑筋細胞の興奮-転写連関を介した血管リモデリング形成機構の解明

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）

（14）糖尿病性心筋症における臓器連関を介した Neuregulin-1 による左室収縮機能の維持機構

三上義礼（東邦大学 医学部 生理学講座統合生理学分野）

（15）ES/iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化とその生理学的特性

魚崎英毅（自治医科大学 分子病態治療研究センター 再生医学研究部）

（16）アレルギー性狭心症（Kounis 症候群）の発症機序：麻酔犬を用いたリバーストランスレーショナル研究

杉山　篤（東邦大学 医学部 薬理学講座）

（17）Keber’s valve によるイシガイの足運動の制御

瀬尾芳輝（生理学研究所　細胞構造研究部門）

（18）甘草成分による GIRK チャネル及び心筋機能への影響とその作用機序の解明

陳　以珊（和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座）

（19）NCX1-G865C ノックインマウスを用いた NCX1 特異的阻害効果の評価系

喜多　知（福岡大学 医学部 薬理学）

（20）骨格筋自然免疫応答に着目した敗血症性差発現因子の探索

坂本多穂（静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野）

（21）RyR２特異的阻害薬の開発と効果の検証

呉林なごみ（順天堂大学 医学部 薬理学）

（22）Drp1 グルタチオン化による心筋虚血耐性機構の解析

西村明幸（生理学研究所 心循環シグナル研究部門）

（23）敗血症性心臓電気障害に対する I_{Ks} チャネルの役割

野間口　財（静岡県立大 薬・生体情報分子解析学分野）

（24）心室不整脈の起点としての EAD 誘発撃発活動形成の指向性

津元国親（金沢医科大学 生理学 II）

（25）Drp1-Filamin 相互作用の阻害はグルコース代謝を改善する

加藤百合（生理学研究所 (生命創成探究センター) 心循環シグナル研究部門）

（26）RNA-poly(A) 鎖の代謝制御を介した細胞内エネルギー調節機構の解析心

山口智和（九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野）

（27）Irregular pacemaking rhythm in mice with accumulation of lipid droplets in cardiomyocytes.

Yukari Takeda（Department of Integrative and Systems Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui）

（28）心不全モデルマウスにおける超硫黄化タンパク質の解析

立花洸季（九州大学大学院 薬学研究院）

（29）心房細動患者における心臓 6 領域の遺伝子発現変化の解明

五十嵐　亘（秋田大学医学部 心臓血管外科学講座）

（30）フィンゴリモドは炎症を抑制し，肺高血圧症モデル動物の病態を改善する

藤原萌園（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）

（31）肺高血圧症における容積感受性クロライドチャネル ClC3 の発現機能解析

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分野）

（32）光遺伝学的手法を用いた血管リモデリング形成機構の解明

小井手　司（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）

（33）ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体（nAChRα5）の発現機能解析

中浜光哉（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）

（34）Dissecting the role of CCR4-NOT complex in doxorubicin-induced cardiotoxicity

Yousef A. Bakr（Department of Pharmacology, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences）

（35）ラット大動脈平滑筋細胞の CRAC チャネル制御機構における JP2 の役割の解明

倉田　朋（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）

（36）TRPC6-mediated Zn^{2+} influx prevents β adrenoceptor-stimulated cardiac fibrosis

Chenlin Su（Department of Physiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University）

（37）Supersulfide production via CARS2 contributes to ischemic stress resistance of the heart

Xiaokang Tang（総合研究大学院大学 生命科学研究科）

（38）心臓における Cnot10 の生理的役割の解析

青柳竹彦（九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野）

【参加者名】

西谷(中村)友重（和歌山県立医科大学)，陳　以珊（和歌山県立医科大学），鶴留奈津子（香川大学），大島大輔（東邦大学），平野勝也（香川大学），南沢　享（東京慈恵会医科大学），中浜光哉（名古屋市立大学），山村　彩（愛知医科大学），瀬尾芳輝（生理学研究所），瀬尾絵理子（(公財)海洋生物環境研究所)，Tang Xiaokang（生理学研究所），古本裕香（九州大学大学院），近藤るびい（名古屋市立大学），西田基宏（自然科学研究機構），西村明幸（生理学研究所），田邊晴也（名古屋市立大学），ZHOU LIU CHENZI（総合研究大学院大学），立花洸季（九州大学)，蘇　晨林（九州大学)，喜多　知（福岡大学），久場敬司（九州大学），尾松万里子（滋賀医科大学），西山功一（宮崎大学），加藤百合（九州大学大学院)，中岡良和（国立循環器病研究センター)，中岡良和（国立循環器病研究センター），中村祐也（九州大学），石井志奈（九州大学），坂本多穂（静岡県立大学），黒川洵子（静岡県立大学），清水聡史（静岡県立大学），津元国親（金沢医科大学），五十嵐　亘（秋田大学），岡本洋介（秋田大学大学院），澤井優輝（名古屋市立大鎌倉），魚崎英毅（自治医科大学），南　敬（熊本大学），岡野晴佳（名古屋市立大学），尾松万里子（滋賀医科大学)，Yousef A. Bakr（Kyushu University)，清水逸平（国立循環器病研究センター），杉山　篤（東邦大学），呉林なごみ（順天堂大学），山村　彩（愛知医科大学），児玉昌美（静岡県立大学），渡邊泰秀（静岡県立大学），鈴木良明（名古屋市立大学），倉田　朋（名古屋市立大学大学院），山田充彦（信州大学），小井手司（名古屋市立大学大学院），福原茂朋（日本医科大学)，石川義弘（横浜市立大学)，張　娟（九州大学)，山口智和（九州大学大学院），天野泰樹（名古屋市立大学)，藤原萌園（名古屋市立大学大学院)，藤生克仁（東京大学大学院），岡田一希（名古屋市立大学），佐藤元彦（愛知医科大学），今井由美子（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所），倉田　朋（名古屋市立大学大学院），三上義礼（東邦大学），竹田有加里（福井大学），松本和幸（名古屋市立大学大学院），川田成紀（名古屋市立大学），松岡　達（福井大学），倉智嘉久（大阪大学），冨田拓郎（信州大学），有吉航平（九州大学大学院），呉　迪（九州大学），山村寿男（名古屋市立大学），吉岡啓佑（九州大学），片山大成（名古屋大学），葛原　響（名古屋市立大学），関根大雅（名古屋市立大学大学院），村上慎吾（中央大学），赤羽悟美（東邦大学），青柳竹彦（九州大学大学院）

【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） 心房・静脈洞特異的 Pitx2c 遺伝子改変マウスと肺静脈・洞房結節形成

南沢　享（東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座）

心血管系は左右非対称性の形態形成をする代表的な臓器である。心血管系での左側決定に重要なシグナル因子 Nodal によって制御される転写因子 Pitx2c は，発生段階で左側静脈極・左心房側に限局して発現する。肺静脈側では Pitx2c が転写因子 NKX2.5 の上流で働き，肺静脈心筋の形成に必須であることが知られている。また，Pitx2c が心房細動（AF）発症に関与することが AF 患者のゲノムワイド関連解析（GWAS）や Pitx2c 欠損マウスの研究で明らかにされている。一方，興味深いことに慢性 AF 患者では Pitx2c 発現が心房筋細胞で増加するという報告もある。そこで我々は Pitx2c が肺静脈形成，心房での左右非対称性形成，心房での電気生理学的特性形成に果たす役割を検討するため，心房・肺静脈洞特異的に Pitx2c を過剰発現，または遺伝子欠損するマウスを作成し，その表現型を調べた。その結果，右心房・右静脈洞側にも Pitx2c を過剰発現したマウスでは徐脈頻脈症候群様の症候を呈することが判明した。一方，心房・肺静脈洞特異的 Pitx2c 欠損では肺静脈狭窄とそれに伴う肺高血圧を呈するマウスを認めた。

（2） ウイルス感染ストレスに対する生体の応答と創薬の可能性

今井由美子
（国立医薬基盤･健康･栄養研究所 ヘルスメディカル微生物研究センター 感染メディカル情報研究室）

COVID-19 やインフルエンザが重症化すると，重篤な呼吸不全（ARDS）や多臓器不全が引き起こされるので，人工呼吸や ECMO 等の集中治療が必要となる。一方，急性期の症状が回復した後も長期間複数臓器にまたがって罹患後症状（後遺症）が発生する。そこには，ウイルス側の因子に加え，ヒト側のジェネティックな因子に加え，加齢や基礎疾患等に関係したエピジェネティックな因子が，個人で異なる免疫学的多様性を形成し，これが多彩な病態の形成につながっていると考えられる。

われわれは，COVID-19 患者から診療情報や検体を収集し，オミクスデータを含むマルチモーダルな医療ビッグデータを生成し，これらを用いて重症化を予測可能な機会学習モデルを構築した。また培養細胞やマウスの感染系を用いた基礎的検討を通して，ウイルス感染に伴って後天的エピゲノム修飾状態がダイナミックに変化し，これが感染病態の形成に関わっていることを明らかにした。さらに後遺症に関して，重症 COVID-19 患者が ICU を退院した後に起きるフレイル，うつ，認知障害からなる ICU 後症候群（PICS）のマウスモデルを樹立し，PICS の病態，創薬標的を同定した。今回，これらを中心に COVID-19 の重症化，後遺症の分子病態，創薬の可能性について，われわれの知見を中心にお話しした。

（3） 交感神経と免疫シグナルのクロストーク

石川義弘（横浜市立大学 循環制御医学）

交感神経による心機能制御は，フランクスターリングとならぶ重要なメカニズムである。フランクスターリングが物理的な心筋の進展刺激であるのに対して，交感神経は神経末端から分泌されるカテコラミンが，心筋膜表面上のカテコラミン受容体を刺激することが引き金となる。β アドレナリン受容体に結合したカテコラミンは，受容体の構造変化をおこし，刺激性 G 蛋白質を活性化する。活性化されたアルファサブユニットの G 蛋白質は，アデニル酸シクラーゼを活性化する。この酵素は細胞内 ATP を基質として cAMP を産生する。セカンドメッセン

ジャーである cAMP がプロテインキナーゼ A を活性化し，このリン酸化酵素が心筋収縮に関与する様々な分子をリン酸化することで，心臓がより早くより強く収縮するようになる。長らく cAMP の重要な標的はプロテインキナーゼ A であるとされていたが，近年では Epac と呼ばれる小 G 蛋白質の活性化物質が同定された。心臓にも高発現することが分かっている。実はこの Epac が，心臓における心筋細胞の生存性，とりわけ LPS によって惹起された免疫反応による心筋ダメージの制御にも重要な役割をはたすことがわかってきた。つまり，交感神経の役割は心筋収縮の強さと速さだけではなく，様々なシグナルとのクロストークの場所を提供していると言えた。

（4） 哺乳類周産期におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の重要性

山田充彦（信州大学　医学部）

レニン･アンジオテンシン･アルドステロン系（RAAS）は，約 5 億年前の脊椎動物発生時に出現した。RAAS は，魚類での役割は明瞭でないが，陸上進出後の脊椎動物では，重力と乾燥に適応するため，血圧維持，飲水誘発，後腎発生誘導という重要な役割を担ってきた。RAAS の研究は，1898 年の Tigerstedt と Bergman のレニン発見により始まったが，20 世紀中頃には，この系が成人の循環器・腎疾患の原因となることが判明し，種々の RAAS 抑制薬が開発され臨床応用されてきた。しかし 20 世紀を通して，RAAS の生理作用も詳細に研究されており，ヒトを含めた哺乳類の血漿レニン活性が誕生時に最高であり，成長とともに漸減すること，満期胎児では僅かなストレスにこの系が鋭敏に応答し心拍出量を増加させて生命維持を行うこと，経母体的に RAAS 抑制薬を投与された胎児や，RAAS の各コンポーネントをノックアウトしたマウスが，共通して重篤な腎障害を生じることなどが判明していた。これらの知見は，生体がいわば「水中生活」から「陸上生活」へ急速に移行する哺乳類の周産期という特殊な時期に，RAAS が系統進化的記憶をたどり活性化されることを示唆し，大変興味深い。我々は近年，これらの周産期作用の多くが，I 型アンジオテンシン II 受容体と共役するβアレスチンを介して生じることを明らかにしてきた。本公演ではその内容を紹介した。

（5） 免疫系を軸とした心臓の加齢性変化の機序

藤生克仁（東京大学大学院 医学系研究科 先進循環器病学）

心不全は，我が国の高齢者にとって最も医療経済に負担をかけている疾患の一つであり，大きく収縮能の低下した心不全と収縮能の保たれた心不全の 2 つに分類される。前者には効果的な治療法が存在して予後が改善されつつある一方，後者の治療法は限られ，収縮の低下した心不全よりも予後が不良であることが知られている。収縮能の保たれた心不全は，心臓の線維化を基盤とする多様な症状を持つ疾患であるが，加齢に伴う心臓線維化の機序はまだ不明な部分が多い。

本研究では，免疫細胞の観点から心臓の加齢に伴う線維化の機序を探求した。高齢マウスに若年マウスの骨髄を移植した結果，心臓線維化が改善することが確認され，骨髄由来の細胞が心臓線維化の抑制メカニズムを持つことが示唆された。さらに，心臓内の免疫細胞で加齢に伴い欠損する因子として CCL3 を同定。高齢マウスに Ccl3 欠損の若年マウス骨髄を移植した場合，線維化の改善は見られなかった。また，マクロファージ特異的に Ccl3 を欠損させたマウスは，若年でも線維化を示した。この発表では，CCL3 が心臓の構成細胞や細胞間の相互作用を通じて線維化をどのように抑制しているかについて詳しく解説した。

（６） 老化細胞除去による心血管代謝性疾患治療法開発

清水逸平（国立循環器病研究センター 心不全･移植部門／心血管老化制御部）

加齢や加齢性疾患に伴い全身で老化細胞が蓄積し，臓器の機能的･構造的リモデリングが進展することを示すエビデンスが集積されている。細胞老化抑制は癌化のリスクが懸念されるため，選択的老化細胞除去というアプローチが注目されている。p16 陽性細胞を除去できる遺伝子改変マウスでは，血管，白色脂肪，心臓，腎臓など様々な臓器の老化形質がリバースし，動脈硬化も抑制された。老化細胞除去効果を有する薬剤も発見され，これらは Senolytics と総称される。ABT263，ダサチニブやケルセチン（D＋Q）は老化細胞にのみ細胞死を誘導し，マウスに投与すると肥満や糖尿病，心不全，動脈硬化，老齢マウスに伴う病態がリバースした。ヒトを対象とした Senolytics による臨床研究は特発性肺線維症，糖尿病性腎症で進行中である。毒性の低い Senolytics を探索することで，加齢性疾患に対する次世代の治療法開発となることが期待される。最近我々は，老化とともに Transmembrane glycoprotein NMB (GPNMB) という分子が細胞で増加することを明らかにした。GPNMB 陽性細胞除去により動脈硬化が改善し，早老症モデルマウスの生存期間中央値延長効果を認めた。老化細胞除去法の開発が動脈硬化性疾患をはじめとする加齢性疾患の治療法開発につながることが期待された。

（７） 炎症性シグナルによる肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構

中岡良和（国立循環器病研究センター研究所血管生理学部／病院心臓血管内科）

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は肺動脈に狭窄・閉塞を来す指定難病である。PAH 病態形成は遺伝性素因に加え，炎症，薬物曝露などの外的要因が重要である。我々は炎症性サイトカイン interleukin-6 (IL-6) と関連シグナルに焦点を当てて研究をして来た。低酸素性肺高血圧症（HPH）マウスでは，IL-6 が肺組織で Th17 細胞を増加させて Th17 細胞由来の IL-21 が PAH 病態を促進することを報告した（PNAS2015）。HPH マウスの病態は軽症～中等症しか示さない問題点があるが，重症 PH モデルには Su5416/低酸素（Su/Hx）ラットがある。Th17 細胞分化に重要な役割を担う転写因子アリルハイドロカーボン受容体（AHR）が Su/Hx 病態形成で必須の役割を担う事を我々は見出し，ヒト PAH 患者で血清 AHR 活性が重症度と相関して上昇することも報告した（PNAS2021）。また，炎症性サイトカイン mRNA の分解制御を司る Regnase-1 は炎症のブレーキとされるが，肺胞マクロファージ特異的 Regnase-1 欠損マウスは外的刺激なしに重症 PH 病態を自然発症すること，更には PAH 患者の末梢血単核球で重症度と相関してその遺伝子発現レベルが減少することも明らかになった（Circulation2022）。PAH 病態形成は炎症性シグナルが重要で，炎症性シグナル制御による新しい治療法の開発を進めている。

（８） ダウン症モデルに基づく抗加齢血管病の分子基盤解析

南　敬（熊本大学大学院 生命科学研究部／生命資源研究支援センター 分子血管制御学）

アンメットメディカルニーズの最たるダウン症候群は，早期アルツハイマー病や白血病のリスクは高いにも関わらず，逆に同世代健常人に比べ固形がん罹患率や高血圧･進行性動脈硬化の危険性が際立って少ないことが知られている。この加齢血管病への抵抗性は同じ早期加齢モデルとして考えられるウェルナー症候群やハッチントン･ギルフォード症候群と対照的である。そこで今後，ダウン症遺伝子群の発現やそのエピゲノム動態変化と血管病態との関与を包括的に解析する重要性が示唆される。我々はこれまでにグローバルエピゲノム解析から，ダウン症責任染色

体上に位置する NFAT feedback modulator；DSCR-1 や転写因子 ERG が共に腫瘍血管新生や敗血症ショックにおける血管炎症を防護することを示してきた。また今回 ApoE 欠損マウスに DSCR-1~ERG を含む約 10 メガベースをトリソミーにしたダウン症モデル（Ts1Cje）をかけ合わせ，高脂肪食負荷を行った場合，ApoE 単独欠損マウスに比べその動脈硬化プラーク形成率が完全にキャンセルされる結果も得た。NFAT/DSCR-1 制御バランス維持や ERG 発現誘導にて血管炎症が軽減されることからも，これらの学術展開がダウン症はもとより，加齢･生活習慣病に対する新規治療･予防アプローチに直接繋がることが期待される。

（9） 血管周囲の力学場整備による血管新生の制御機構

西山功一（宮崎大学 医学部）

血管新生は，既存の血管から新しい血管を増生する反応である。個体発生期だけでなく成体においても，創傷治癒や虚血などの生理的な反応や，逆にがんや炎症などの異常な血管増生反応として病態形成や進展に関与する。血管新生では，新規血管の出芽，伸長，分岐，管腔形成など，それぞれの血管形態モジュールが連動し進む。そこでは，血管新生因子である VEGF などの化学シグナルに加えて，血流などの力学シグナルを受けて統合的に制御される。例えば，最近我々は，血流によって生じる血管壁の伸展が，血管内皮細胞の方向性移動を抑制することで，血管伸長を負に制御する新たな力学シグナルであることを報告した（*Nat Commun*, 2022）。今回我々は，マイクロ流体デバイス上に血管新生を再現する実験系のタイムラプス観察，免疫組織化学的解析，マイクロレオロジー解析，および新生仔マウス網膜新生血管の観察により，血管周囲細胞ペリサイトが，血管周囲を硬化することで，血管伸長と管腔形成という異なる 2 つの形態モジュールを力学的にうまく統合し，血管新生を促進することを明らかにした。そこでは，ペリサイトは血管内皮細胞との相互作用の下，4 型コラーゲンによる血管基底膜形成を時空間的に適切に制御し，血管壁の硬さと血流作用との力学バランスを整え，血流圧による内腔の過剰な拡張を抑えることで，血管伸長を促進する機序が働いていることが分かった。

（１０） 組織修復における血管新生の制御メカニズム

福原茂朋（日本医科大学 先端医学研究所 病態解析学部門）

創傷などにより組織が虚血状態に陥ると，血管新生が誘導され，損傷組織の修復を促す。血管新生は，既存の血管から血管枝が出芽・伸長し，新たな血管網を形成する現象であり，創傷治癒など生体恒常性に寄与する生理的血管新生とがんなどの疾患において誘導され未熟な異常血管を形成する病的血管新生に分類される。我々は，これまでに，ゼブラフィッシュをモデル動物として用いた蛍光イメージング解析により，血管新生の制御機構について研究を進めてきた。成魚皮膚の創傷治癒に伴う血管新生のライブイメージングにより，血流に起因する内腔圧が，血管内皮細胞に伸展刺激を負荷することで，損傷血管の伸長を巧みに調節していることを明らかにした。また，血管新生におけるペリサイトの役割について解析を行った。これまで，血管新生が誘導されると，血管安定化に寄与するペリサイトが血管壁から乖離することで，内皮細胞が出芽し，血管新生を誘導すると考えられてきた。我々は，ペリサイトを選択的にアブレーション可能なゼブラフィッシュを樹立し，ペリサイト非存在下において創傷により血管新生を誘導したところ，内皮細胞の出芽と増殖が有意に増加した。また，出芽した血管枝の伸長方向が異常となることで，無秩序で過剰な血管網が形成された。以上の結果から，ペリサイトは血管壁を被覆することで，積極的に内皮細胞動態を調節し，機能的な血管形成に寄与していることが示唆された。

（１１） 肺高血圧症における性ホルモンと Hippo シグナル

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，肺血管の攣縮（過収縮）やリモデリング（肥厚・線維化）によって起こる。疫学調査によると，PAH 患者の男女比は 1 : 3 で女性に多い。しかし，なぜ女性に多いのかは不明である。また，PAH は結合組織病（膠原病）に合併して発症することが知られ，膠原病患者の男女比も 1 : 9 で女性に多い。PAH と膠原病は，「線維化」「炎症疾患」「性差疾患」で共通する。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，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 DNA マイクロアレイ解析を行った結果，血小板由来増殖因子（PDGF）受容体や性ホルモン関連受容体の下流シグナル経路として Hippo シグナルと新たな転写因子を見出した。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 および転写因子 TEAD, 線維化マーカー CYR61 の発現が増加していた。これらの発現増加は，PDGF 受容体（PDGFRβ）の siRNA ノックダウンによって抑制された。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。

（１２） 腎臓膜輸送体の性染色体・性ホルモンの影響を区別した網羅的性差解析

清水聡史（静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野）

腎臓は体液の恒常性維持を担っており，尿細管の膜輸送体による水・塩・低分子などの分泌・再吸収によって調整されている。虚血性急性腎障害などの腎臓病には性差があることが知られており，さらに腎臓の膜輸送体の一部では性ホルモンにより，発現量が変化することも報告されていることから，網羅的に性差を解析することは重要な知見をもたらす。そこで本研究では性ホルモン・性染色体の影響を区別して性差を比較できる Four core genotypes (FCG) マウスを用い, 網羅的に腎臓近位尿細管刷子縁膜上の膜タンパク質複合体発現量および腎臓全体の遺伝子転写量を解析し，それらにおける性差を明らかにした。

FCG マウスの腎臓刷子縁膜から膜タンパク質試料を調製し，nano LC-MS/MS を用いて質量分析することで約 6000 分子のタンパク質を同定し，約 2000 の性差による変動分子を見出した。また，腎臓全体から RNA の抽出を行い，マイクロアレイを用いて発現変動遺伝子解析を行ったところ，約 1200 の性差による発現変動遺伝子を見出した。両データを比較したところ刷子縁膜上の膜タンパク質複合体の多くはタンパク質レベルでは変化しているものの，転写レベルでは変化していなかった。さらにパスウェイ検索により性ホルモン，性染色体由来の性差形成分子，それらのタンパク質が重要な生理的役割を持つ複数のパスウェイを明らかにした。

（１３） 血管平滑筋細胞の興奮-転写連関を介した血管リモデリング形成機構の解明

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）

動脈へのストレス負荷は血管リモデリングを誘発し, 動脈硬化を基礎とする疾患につながる。マクロファージ（MΦ）は血管壁に集積して，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の発生に関わる。しかし，動脈が多様なストレスを感知して，MΦ を集積させる機構については不明な点が多い。我々は, VSMC のカベオラ内に形成された電位依存性 Ca^{2+} チャネル-Ca^{2+}/CaM dependent kinase kinase (CaMKK) 2-CaMK1α 分子

複合体の活性化が，興奮-転写連関（E-T coupling）を介して，ケモカインや白血球接着分子など免疫細胞の遊走・浸潤を引き起こす遺伝子群を誘導することを明らかにした。マウス腸間膜動脈に in vivo で圧負荷を加えたところ，MΦ の血管外膜への遊走と血管中膜の肥厚が検出されたが，カベオラ構成分子カベオリン（cav）1-KO，CaMKK2-KO および CaMKK2 阻害薬の投与により，これらの変化は減弱した。以上より，カベオラ内に形成された分子複合体を起点とする E-T coupling は，力学的負荷による持続的な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を，炎症を促進させる遺伝子群の転写へ変換することで，MΦ を集積させて血管リモデリングを引き起こすと考えられる。

（１４） 糖尿病性心筋症における臓器連関を介した Neuregulin-1 による左室収縮機能の維持機構

三上義礼（東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野）

糖尿病に起因した冠動脈硬化の合併を認めない心機能障害は糖尿病性心筋症と定義される。早期ステージにおいて左室拡張機能障害が先行し，遅れて左室収縮機能障害が認められるが，その病態進展の機序は不明な点が多い。そこで我々は糖尿病性心筋症ステージ進展の分子機序解明を目的として本研究を実施した。ストレプトゾトシン（STZ）誘発 1 型糖尿病モデルマウスの解析から，糖尿病性心筋症早期ステージにおいて分泌因子 Neuregulin-1 (NRG1) の血中濃度が上昇することを見出した。NRG1 は心臓，腎臓，肝臓で発現が亢進しており，臓器連関機構により血中濃度が上昇し，冠循環や細胞間連関を介して心室筋細胞に作用すると考えられた。NRG1 の受容体 ErbB2 (HER2) を遮断する目的で抗 ErbB2 抗体製剤 Trastuzumab (TRZ) をマウスに腹腔内投与したところ，コントロール群では TRZ による心機能の変化が認められなかったのに対し，STZ 投与 4 週後のマウスでは TRZ により左室駆出率が有意に低下し，T 管膜の構造異常，L 型 Ca^{2+} チャネル（CaV1.2）の T 管膜への集積性低下と接合膜構造以外への散在が認められた。以上より，糖尿病性心筋症の発症早期において，NRG1 が増加し左室収縮機能を保護していることを見出した。糖尿病性心筋症早期に左室拡張機能障害が左室収縮機能障害に先行する理由の一部はこの機序で説明できる。

（１５） ES/iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化とその生理学的特性

魚崎英毅（自治医科大学 分子病態治療研究センター 再生医学研究部）

臓器の成熟は，分化，形態形成に続く発生過程における第 3 のステージとして注目を浴びている。また，iPS 細胞由来の分化細胞は未成熟であることが指摘されており，いかに分化細胞の成熟を促進するかは病態モデルの開発などを進める上で重要な課題である。

我々はこれまで転写解析を通じて，臓器の成熟を司る転写ネットワークの理解を深めてきた。興味深いことに臓器を超えて PGC1 が成熟のキープレイヤーであると予測されていている。実際に出生直後の心臓内で心筋細胞特異的に PGC1α/β をノックアウトすると，ノックアウトされた細胞のみ成熟しない。しかし，PGC1α/β が心筋細胞の成熟に十分であるかというとそうではない。そこで，我々は転写ネットワークにより抽出された成熟を制御していると予測される転写因子の解析を進めてきた。マウス ES 細胞およびヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞を用いて，構成的アプローチにより，心筋細胞の成熟に必要となる転写因子，特に核内受容体を同定し，大幅に成熟を促進することに成功した。我々は成熟化した心筋細胞の特性を検討してきた。本研究会で，マウス成熟化心筋細胞が成体に近い特性を獲得している一方で，ヒトではより未熟であったことを紹介した。

（１６） アレルギー性狭心症（Kounis 症候群）の発症機序：麻酔犬を用いたリバーストランスレーショナル研究

杉山　篤（東邦大学 医学部 薬理学講座）

【目的】イヌにアレルギー反応を誘発する用量の抗寄生虫薬 niclosamide（1 mg/kg）を用い，Kounis 症候群の発症機序を分析した。

【方法】ビーグル犬を halothane 吸入で麻酔した。実験 1 : niclosamide（0.1 および 1 mg/kg）を静注した（n=4）。実験 2 : propranolol（1 mg/kg）（β_1/β_2 遮断），phentolamine（1 mg/kg）+ propranolol（1 mg/kg）（α/ß1/ß2 遮断），または atenolol（1 mg/kg）（β_1 遮断）を静注後に niclosamide（1 mg/kg）を静注した（各 n=2）。

【結果】実験 1 : niclosamide は間接的に β_1/β_2 作動薬に類似する陽性変時・変力・変伝導および血管拡張作用を示した（n=4）。実験 2 : β_1/β_2 遮断下では下壁誘導の ST 上昇および房室ブロックを誘発したが，洞結節自動能には変化を認めなかった。イヌは左冠動脈が優位なので，左回旋枝の攣縮と考えられた。α/β_1/β_2 遮断下では心血行動態の破綻を引き起こした。β_1 遮断下では冠攣縮を誘発することなく，陰性変時・変力・変伝導および血管拡張作用を示した（各 n=2）。

【結論】アレルギー反応に際して種々の血管作動物質が放出されるが，特に noradrenaline が Kounis 症候群の発症に重要な役割を果たしていることが示された。

（１７） Keber’s valve によるイシガイの足運動の制御

瀬尾芳輝（生理学研究所　細胞構造研究部門）

開放循環系の二枚貝類は，Keber’s valve により足血洞に血リンパを貯留し，足を伸展するとされるが，Keber’s valve の開閉を見たものはいない。本研究では，T_1 強調シネ MRI 法により Keber’s valve の血リンパ流を可視化し，その開閉と足の伸展・収縮運動との関連を解析した。組織学的検索の結果，Keber’s valve を足静脈洞と内臓静脈洞の間に確認した。足表層の筋肉は，足全体を覆う袋状の閉鎖空間（Foot chamber）を形成し，前行大動脈と Keber’s valve が Foot chamber の唯一の流入・流出経路であった。安静時には，Keber’s valve の前後の足静脈洞および内臓静脈洞には，パルス状の血リンパ流が検出され，前行大動脈とほぼ同期していた。足の伸展開始と共に，速やかに内臓静脈洞の血流が停止した。伸展が数十秒間にわたる場合には，心拍数が減少した。即ち，Keber’s valve により，足血洞に血リンパを貯留し内圧を上昇させ，足の容積を増加し，伸展させることが確認できた。伸展状態の足を収縮し始めると，内臓静脈洞および足静脈洞の血リンパ流が大きく増加した。以上の結果から，１）Foot chamber とその壁の低いコンプライアンスは，安静時の血リンパ循環の維持に重要であり，２）Keber’s valve の開閉により，足の伸展・収縮が制御されていることが確認された。

（１８） 甘草成分による GIRK チャネル及び心筋機能への影響とその作用機序の解明

陳　以珊（和歌山県立医科大学 医学部薬理学講座）

G タンパク質活性型内向き整流性 K^+ (GIRK1~4) チャネルは神経・心筋の興奮性調節において重要な役割を果たす。近年，心筋 GIRK チャネルの恒常的な活性化は心房細動発症の原因となることが提唱されている。一方，漢方薬や調味料の一種である甘草の過剰摂取も心房細動を引き起こす。そこで，我々は甘草に含まれている生物活性物質が GIRK チャネル活性に影響を与えるか否かを明らかにするため，電気生理学的解析を行った。その

結果，甘草の主成分である glycyrrhizic acid (GA) は GIRK1 サブユニットの活性を選択的に抑制すること，また GA の代謝産物である 18β-glycyrrhetinic acid (18β-GA) は GIRK1, 2, 4 サブユニットの活性化を促進することが明らかになった。18β-GA による GIRK 活性化は細胞内の G タンパク質に非依存的であったが，細胞膜の PIP2 は必要であった。変異体を用いた解析により，細胞内領域に位置する Glu236 残基が 18β-GA による活性化作用に寄与していることが分かった。ラット初代培養心房筋細胞を用いた解析では，18β-GA の投与により心筋細胞の自動拍動の抑制・停止が認められたが，GIRK チャネル阻害剤により復活した。以上の結果から，18β-GA は GIRK チャネルを活性化することによって心房筋機能の調節異常を惹起することが示唆された。

（１９） NCX1-G865C ノックインマウスを用いた NCX1 特異的阻害効果の評価系

喜多　知（福岡大学 医学部 薬理学）

Na^+/Ca^{2+} 交換輸送体（NCX）の生理機能を解析する研究ツールとして，ベンジルオキシフェニル（BP）系 NCX 阻害薬（KB-R7943, SEA0400）が利用されているが，これら阻害薬の非特異的作用の関与が懸念されている。そこで, 本研究では, 阻害薬非感受性 NCX1 変異体（NCX1-G865C）ノックインマウスをゲノム編集により作製し，NCX1 特異的阻害効果を検証する評価系を確立した。NCX1-G865C ノックインマウスおよび野生型マウスから培養血管平滑筋細胞を調製し，無 Na^+ 溶液置換時の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を測定したところ，BP 系 NCX 阻害薬は野生型マウスの Ca^{2+} 増加反応のみを顕著に抑制した。また，両マウスの単離心筋細胞に対するウアバインの陽性変力作用を観察したところ，BP 系 NCX 阻害薬は野生型マウスの陽性変力作用のみを有意に抑制した。すなわち，BP 系 NCX 阻害薬は，NCX1-G865C ノックインマウスの NCX1 を介する Ca^{2+} 依存性反応に対して，ほぼ無効であることを確認した。このように, NCX1-G865C ノックインマウスは，BP 系 NCX 阻害薬を用いた NCX1 機能解析のネガティブコントロール（野生型マウスとの比較実験）として有用であると考えられた。

（２０） 骨格筋自然免疫応答に着目した敗血症性差発現因子の探索

坂本多穂（静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野）

骨格筋は，感染時にサイトカインや核酸を血中に放出し，全身炎症状態の制御に関与する。感染に起因する多臓器障害である敗血症の罹患率・生存率には性差があり，女性は男性より生存率が高い。骨格筋特異的自然免疫応答欠損マウスにて性差が消失することから, 骨格筋自然免疫応答の性差への関与が考えられる。本研究では, 性転換マウスを用いて, 敗血症性差解析を行った。Y 染色体性決定因子（Sry）常染色体転座マウスを野生型 C57BL/6J 雌と交配させ誕生した 4 種類の遺伝子型（XX 雌雄，XY 雌雄）マウス（FCG）を性差因子探索に用いた。マウス敗血症は盲腸結紮穿孔法（CLP）で発症させた。急性症状は CLP24 時間後の敗血症スコアと前肢握力で定量化した。さらに, 敗血症発症 FCG4 群に対し RNA-seq を用いた網羅的骨格筋遺伝子発現解析を行った。細胞モデルとして，マウス C2C12 骨格筋管細胞を用い, RT-qPCR による遺伝子発現定量解析を行った。敗血症発症 FCGs において，生存率は XX 雌群が他群と比較して有意に高かった。また，RNA-seq から XX 雌群にて特異的に高発現する 4 遺伝子（*Mmp3*, *Saa3*, *Prg4*, *Ifi205*）が見出された。培養骨格筋細胞での発現定量解析では，*Saa3* と *Prg4* は 17β-エストラジオール（100 pM）により有意な発現増加を起こした。本研究により敗血症性差遺伝子候補が検出された。

（２１） RyR２特異的阻害薬の開発と効果の検証

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)の機能亢進型変異は，カテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT) をはじめとした致死性不整脈を引き起こすことが知られている。これらの不整脈に対し既存薬の効果は不十分な事があり，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であれば，RyR2 活性の抑制によって不整脈が抑えられると考えられているが，RyR2 特異的阻害作用を有する臨床的に利用可能な抗不整脈薬はまだ存在しない。我々は，以前に確立した小胞体 Ca^{2+} シグナルを指標としたリアノジン受容体阻害薬の検出法により，複数の化合物ライブラリのスクリーニングを行い RyR2 阻害薬を探索した。東京医科歯科大学の機能既知化合物ライブラリからは 3 つの化合物を検出した（Takenaka et al., Mol Pharmacol, 2023）。また別のライブラリからも複数の RyR2 阻害作用を持つ化合物を検出し，そのうちの一化合物の構造展開を行ってさらに親和性を高めた誘導体を得ることが出来た。これらの RyR2 阻害薬はすべて RyR2 変異マウスのカテコラミン誘発性 Ca^{2+} wave を抑制した。また最も親和性の高い誘導体を用いて試験したところ，RyR2 変異マウスにおける不整脈抑制作用が確認された。以上より RyR2 阻害薬は CPVT に対する新規カテゴリーの抗不整脈薬となりうることが示された。

（２２） Drp1 グルタチオン化による心筋虚血耐性機構の解析

西村明幸（生理学研究所 心循環シグナル研究部門）

近年，硫黄原子が複数個連続で連なった超硫黄分子（R-SS(n)-H）と呼ばれる反応性の高い硫黄代謝物が生体内に豊富に存在していることが明らかとなり，レドックス恒常性を支える新しいプレーヤーとして注目されている。本研究では，心臓の頑健性を維持する上での超硫黄分子を中心とした硫黄代謝の役割，そして硫黄代謝の異常が虚血性心疾患に及ぼす影響を解き明かすことを目的とした。心筋梗塞モデルマウスの心臓では超硫黄分子が硫化水素へと還元代謝されることを見出した。そして，超硫黄分子の枯渇はミトコンドリア分裂制御 G タンパク質 Drp1 の超硫黄化を減少させることで心筋ミトコンドリアの過剰分裂を誘導し，心筋細胞の収縮機能を低下させることを見出した。また，虚血性心疾患に関わる Drp1 Cys644 のレドックス修飾としてグルタチオン化修飾を新たに見出した。生化学解析から，還元型の GSH ではなく酸化型 GSSG によってのみ Drp1 はグルタチオン化されることが明らかとなった。GSSG の心筋保護効果をマウス個体レベルで評価するために心筋梗塞処置 1 週間後から GSSG を 4 週間投与した。その結果，Drp1 グルタチオン化の亢進に伴い，心機能および心筋老化の改善が見られた。以上の結果から，酸化型 GSSG は Drp1 グルタチオン化を介して虚血性心疾患に対する保護効果を示すことが明らかとなった。

（２３） 敗血症性心臓電気障害に対する I_{Ks} チャネルの役割

黒川洵子（静岡県立大薬・生体情報分子解析学分野）

敗血症により急性的に QT 延長型不整脈を生じる発症機構について調べた。我々は，心筋再分極に寄与する緩徐活性型遅延整流性カリウム（I_{Ks}）チャネルが，敗血症関連シグナル変化によって機能亢進する可能性に着目した。I_{Ks} チャネルは，α サブユニット KCNQ1 と β サブユニット KCNE1 で構成され，I_{Ks} 減少をきたす遺伝子変

異による先天性 QT 延長性不整脈は細胞シグナル変化の影響を受けるので，本研究では，ヒト I_{Ks} チャネルを心臓特異的に発現させた遺伝子改変（I_{Ks}-Tg）マウスを用いて，敗血症による全身症状および心室筋細胞活動電位の変化を解析した。敗血症モデルは，野生型雄性マウス糞便懸濁液を 14 週齢の雄性マウスに腹腔内投与して（CS 処置）作製し，*in vivo* および単離心室筋細胞で解析をした。

I_{Ks}-Tg マウスでは，野生型マウスに比べ敗血症による死亡率と病態スコアのいずれも有意に減少した。単離心室筋の実験から，CS 処置によって，野生型では心室筋活動電位持続時間が延長したり短縮したり不安定になったが，I_{Ks}-Tg マウスでは変化しなかった。

以上より，I_{Ks} チャネルをもたないマウスの心臓に，I_{Ks} チャネルを人工的に発現することにより，敗血症による病態レベルや不整脈原性を軽減することに成功した。今後，心電図・エコー等の心機能解析や Ca^{2+} トランジェント実験により，敗血症におけるシグナル変化と I_{Ks} 機能の関係を明らかに出来ると期待される結果を得た。

（２４） 心室不整脈の起点としての EAD 誘発撃発活動形成の指向性

津元国親（金沢医科大学 生理学 II）

心室筋細胞の活動電位持続時間の延長は，早期後脱分極（early afterdepolarization: EAD）の誘発危険性を高め，ひいては torsades de pointes といった多形性心室頻拍・心室細動を惹起して突然死のリスクを上げる。最近我々は，EAD の同時発生により生じた再分極不均質領域に凹状境界が含まれるときに，撃発活動が形成されることを報告した（Tsumoto et al., 2023）。本報告では，心室における興奮伝播の異方性が撃発活動形成にどのように寄与するかを検討した。遅延整流 K^+ チャネル電流の急速活性化成分である IKr 電流を 87 % 抑制したヒト心室筋細胞モデルで 6 cm 角の 2 次元（2D）シートモデル（360,000 ユニット）を構成した。この 2D 組織の一辺を線維走行方向，または線維横断方向にそれぞれ刺激した場合に，撃発活動が形成されるかどうかを興奮伝播シミュレーションにより検討した。2D 組織内に適当なサイズの EAD 同時発生領域（EAD クラスター）を線維走行方向に並列に適切な距離で 2 つ配置した。線維走行に沿った刺激は，線維走行方向と平行に撃発活動を誘発した。同条件で横断方向刺激を行った場合も，撃発活動は線維走行に沿って誘発された。一方，EAD クラスターを線維走行に横断する向きに配置すると撃発活動は形成されなかった。本結果は，心筋線維横断方向に相当する心室貫壁方向には，心室性不整脈の起点としての撃発活動は形成されないことを示唆している。以上より，撃発活動形成には心室組織の異方性に基づいた指向性が存在すると結論づけた。

（２５） Drp1-Filamin 相互作用の阻害はグルコース代謝を改善する

加藤百合（九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野）

ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すことで恒常性を維持し，このバランスが崩れると様々な疾患を発症する。当研究室ではミトコンドリア分裂に関与する因子 Drp1 とアクチン結合タンパク質である Filamin の複合体形成を高血圧治療薬シルニジピンが阻害することで，ミトコンドリア過剰分裂を抑制することを報告してきた。本研究では，ミトコンドリア形態異常が観察される 1 型，2 型糖尿病において，Drp1-Filamin のタンパク質間相互作用を標的にしたシルニジピンの薬効を検証することを目的とした。

1 型糖尿病モデルマウスでは Drp1-Filamin 複合体の形成が促進し，シルニジピン投与により複合体形成が抑制され，血糖値が減少した。2 型糖尿病モデルマウスではインスリン放出が抑制され，血糖値に変化は見られなかった。そこで，インスリン放出に関与する Ca^{2+} チャネルの阻害効果のみ排除し，ミトコンドリア過剰分裂は阻害するシルニジピン誘導体を探索した。高脂肪食を摂取した 2 型糖尿病モデルマウスに同定した誘導体を投与し

た結果，ミトコンドリアの形態異常やインスリン抵抗性が改善し，血糖値が有意に減少した。

以上の結果より，ミトコンドリアの形態・機能を正常化することが，グルコース代謝を改善することを見いだした。ミトコンドリアの品質管理は糖尿病の新たな治療標的として期待でできる。

（２６） RNA-poly(A)鎖の代謝制御を介した細胞内エネルギー調節機構の解析

山口智和（九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野）

CCR4-NOT 複合体は酵母からヒトに至るまで高度に保存されたタンパク質複合体であり，mRNA の poly(A)鎖分解(脱アデニル化)を介した RNA 分解の実行因子である。脱アデニル化は分解産物としての AMP を産生することが知られていたが，その代謝経路や細胞内における生理作用は不明であった。そこで，本研究では，脱アデニル化により生成される AMP が細胞の生理機能にどのような役割を果たすのかを解析した。poly(A)鎖を 32P ラベルした人工合成 mRNA を細胞内に導入すると，mRNA 由来の AMP, ADP, 及び ATP が産生されることがわかり，複合体中心タンパク質である CNOT1 の遺伝子欠損細胞ではこれらの産生が低下することがわかった。また，CNOT1 を欠損した心臓では AMP 及び ATP 量の有意な減少を認めたことから，CCR4-NOT 複合体の脱アデニル化代謝は AMP 産生を介して細胞内 ATP の維持に寄与することが示唆された。心臓における CCR4-NOT 複合体の機能不全は AMP によって活性化される AMPK 活性の低下を生じることを見出しており，以上の結果から，CCR4-NOT 複合体による脱アデニル化は単に不要な mRNA の分解作用のみならず，AMP の産生を介した多面的な作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

（２７） Irregular pacemaking rhythm in mice with accumulation of lipid droplets in cardiomyocytes

Yukari Takeda（Department of Integrative and Systems Physiology, Faculty of Medical Sciences）

Higher prevalence of sinus node dysfunction (SND) and accumulation of lipid droplets (LDs) in cardiomyocytes have been reported in patients with diabetes mellitus. However, the causal association between SND and LDs remains uncertain. We investigated cardiac pacemaker function of transgenic (Tg) mice with cardiac-specific overexpression of perilipin 2 (PLIN2), a mouse model of myocardial steatosis. Electron micrographs revealed accumulation of LDs, especially around mitochondria, and partial swelling of sarcoplasmic reticulum (SR) in sinoatrial nodal cells (SNCs). Electrocardiogram demonstrated increased R-R variability in PLIN2-Tg mice. Cytosolic ROS levels were increased in PLIN2-Tg SNCs. Local calcium release was reduced in PLIN2-Tg SNCs. The duration of Ca^{2+} transient was shortened whereas the variability of Ca^{2+} transient interval was increased in PLIN2-Tg SNCs. Caffein-induced Ca^{2+} transients were reduced in PLIN2-Tg SNCs. Results suggested that myocardial steatosis induces sinoatrial node dysfunction, which is associated with increased mitochondrial ROS levels and impaired SR Ca^{2+} handling.

（２８） 心不全モデルマウスにおける超硫黄化タンパク質の解析

立花洸季（九州大学大学院 薬学研究院）

心不全は，心臓が血液を効率的に送り出すことができなくなり，身体に様々な有害な影響をもたらすことを特徴とする心血管系の病態である。ガス状のシグナル伝達分子である硫化水素（H2S）は心血管系の機能を調節し，心不全に関連する病態生理学的プロセスを緩和する役割を果たすことが示唆されてきた。しかし，硫黄原子が 3 個以上連なった構造を有する超硫黄分子種と心不全における関係は未だ明らかではない。本研究では心不全モデルマウスを用いて，心臓中のタンパク質超硫黄化プロファイルを評価した。TAC (Transverse aortic constriction) および MI (Myocardial infarction) モデルを用いて，心機能および心臓の超硫黄化タンパク質のプロファイルを評価した。いずれのモデルにおいても心機能の低下が確認された。それぞれのモデルにおいて心機能の低下に伴い，ミトコンドリアの呼吸鎖および TCA サイクルに関与する超硫黄化タンパク質のプロファイルが変化することが明らかになった。今後，これらのタンパク質の変化と心臓のエネルギー代謝との関係を評価する予定である。

（２９） 心房細動患者における心臓 6 領域の遺伝子発現変化の解明

五十嵐　亘（秋田大学医学部 心臓血管外科学講座）

【背景】心房細動患者は非常に多く，病因の解明が求められている。既に報告されている原因遺伝子は単一では相対危険度が低く，またトランスクリプトーム解析の多くは心房に限定されており，複数部位での検討はされていない。

【方法】非発作性心房細動による遺伝子発現の変化を心臓全体で網羅的に検討するため, RNA-seq により, 左房, 右房，洞結節，左室，右室，肺静脈の心臓 6 領域における coding RNA および lncRNA の発現を解析した。計 洞調律 23 サンプルと心房細動 23 サンプルで比較を行った。

【結果】非発作性心房細動により，遺伝子発現の変化が最も強い部位は肺静脈であった。オントロジー解析では, 変化の大きい遺伝子群としてはイオンチャネル関連遺伝子が enrich されていた。共発現ネットワーク解析では, 遺伝子発現亢進を示すサブネットワーク上に癌関連 lncRNA である SAMMSON や FOXCUT と，癌関連転写因子 FOXC1 が載っていた。

【結論】1. 非発作性心房細動による遺伝子発現パターンの変化は肺静脈で最も強い。2. lncRNA による転写後遺伝子制御が発癌に類似する機序で後天的に心房細動を増悪させる可能性が示唆された。（COI なし）

（３０） フィンゴリモドは炎症を抑制し，肺高血圧症モデル動物の病態を改善する

藤原萌園（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，肺血管の過収縮（攣縮）や肥厚（リモデリング）が主な要因となり，持続的に肺動脈圧が上昇し，最終的に右心不全に至る致死性の難病である。近年，複数の治療薬が開発されてきたが，それらは主に血管拡張薬であり, PAH 進行に伴う肺血管リモデリングへの効果は低い。

新たな治療薬の開発を目指し, DNA マイクロアレイ解析を行った結果，スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体の発現亢進が明らかとなった。これまでに，S1P 受容体作用薬であるフィンゴリモドが，モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラット（MCT ラット）で認められる肺血管リモデリングを抑制し，生存率を改善することを示した。

さらに，フィンゴリモドが多発性硬化症治療薬として用いられる免疫抑制剤であることから，PAH で認められる炎症に対するフィンゴリモドの効果を解析した。MCT ラットでは，肺血管周囲へのマクロファージの集積が認められたが，フィンゴリモド投与群では抑制された。また，*in vitro* 実験においても，フィンゴリモドによりマクロファージの生存率が低下した。

以上より，フィンゴリモドは PAH における炎症を軽減することで肺血管リモデリングを抑制し，MCT ラットの病態を改善することが示唆された。

（３１） 肺高血圧症における容積感受性クロライドチャネル ClC3 の発現機能解析

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分野）

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って肺動脈圧が持続的に上昇する難病である。近年，PAH 治療薬が 3 系統開発されたが，根治治療には至っていない。細胞内 Ca^{2+} 濃度（$[Ca^{2+}]_{cyt}$ ）の持続的な上昇は，肺動脈平滑筋細胞（PASMCs）の過収縮や過剰増殖などの PAH 病態と密接に関連している。$[Ca^{2+}]_{cyt}$ は，膜電位によって制御され，その一部は電位依存性 Cl^- チャネル（ClC ファミリー）によって制御されている。本研究では，正常ヒト由来 PASMCs（Normal-PASMCs）および特発性 PAH（IPAH）患者の PASMCs（IPAH-PASMCs）を用いて，ClC3 チャネルの機能発現を検討した。発現解析の結果，IPAH-PASMCs では Normal-PASMCs よりも ClC3 チャネルの発現が増加していた。IPAH-PASMCs では Normal-PASMCs よりも容積感受性 Cl-電流が増加し，その電流は ClC3 siRNA により減少した。IPAH-PASMCs の増殖は，Cl^- チャネル阻害薬によって抑制された。また，ClC3 siRNA は IPAH-PASMCs の増殖を減少させた。結論として，IPAH-PASMCs においては，ClC3 チャネルの発現が上昇し，細胞増殖を亢進した結果，PAH の病態形成に寄与していることが示唆された。

（３２） 光遺伝学的手法を用いた血管リモデリング形成機構の解明

小井手　司（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）

血管に対する持続的なストレス負荷は，炎症が生じるとともに血管平滑筋細胞（VSMC）の脱分化や増殖を誘導し，血管リモデリングを引き起こす。血管リモデリングを引き起こす主なストレスである高圧負荷は，VSMC を脱分極させ，電位依存性 Ca^{2+} チャネル（VDCC）を介した Ca^{2+} 流入が生じさせる。当研究室では，持続的な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が VSMC における興奮転写連関（E-T coupling）を誘導し，炎症性遺伝子を発現上昇させることを報告した。VSMC の持続的な脱分極が，E-T coupling と血管リモデリングを誘導するかについて，個体レベルで検証するために，ChR2 を平滑筋特異的に発現したマウス（SMC-ChR2-YFP）を用いた光遺伝学的手法に着目した。SMC-ChR2-YFP マウスの頸動脈において，VSMC 特異的な ChR2 の発現が認められた。また，急性単離した頸動脈平滑筋細胞において，光刺激により VDCC を介した Ca^{2+} 流入が生じた。頸動脈組織標本においても同様の結果が得られた。さらに，in vivo で頸動脈に光刺激を行ったところ，炎症性遺伝子の転写が促進された。これらの結果より，VSMC における持続的な VDCC の活性化が，E-T coupling を介して炎症性遺伝子の発現を上昇させ，血管リモデリングを引き起こすことが示唆された。

（３３） ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチン性アセチルコリン受容体（nAChRα5）の発現機能解析

中浜光哉（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）

【背景】肺動脈の中膜を構成する肺動脈平滑筋細胞（PASMCs）では，細胞内 Ca^{2+} 濃度（$[Ca^{2+}]_{cyt}$）が増加することによって筋収縮や細胞増殖など多くの生体機能に関与する。PASMCs の$[Ca^{2+}]_{cyt}$ は主に Ca^{2+} 関連イオンチャネルや受容体などによって制御される。本研究では細胞内 Ca^{2+} シグナルに関連するニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）に着目し，PASMCs における nAChR の生理学的役割の解明を目指した。

【方法】ヒト PASMCs に Ca^{2+} 蛍光指示薬である fluo4-AM を負荷し，共焦点蛍光顕微鏡を用いて Ca^{2+} イメージングを行った。また PASMCs にホールセルパッチクランプ法を用いてイオンチャネル電流を測定した。PASMCs における nAChRα サブユニットの mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で解析した。

【結果】ヒト PASMCs において，nAChR アゴニストであるニコチンによって，$[Ca^{2+}]_{cyt}$ が持続的かつ濃度依存的に上昇した。保持電位を-60 mV に固定した PASMCs において，100 μM ニコチンによって内向き電流が惹起された。発現解析の結果，PASMCs では nAChRα5 サブユニットの高発現が認められた。その他にも nAChRα9 や nAChRα10 サブユニットの発現が認められた。

【まとめ】ヒト PASMCs において nAChRα5 サブユニットを介した細胞内 Ca^{2+} シグナルが生理機能に関与していることが示唆された。

（３４） Dissecting the role of CCR4-NOT complex in doxorubicin-induced cardiotoxicity

Yousef A. Bakr（Department of Pharmacology, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences）

Doxorubicin is one of the most widely used anti-cancer drugs. However, the clinical use of doxorubicin is limited, because patients potentially experience severe cardiotoxic effects. While several mechanisms for doxorubicin-induced cardiotoxicity had been proposed, its relation to RNA metabolism is unknown. We had previously shown that the CCR4-NOT complex is a regulator of heart function, in which homozygous deletion of Cnot3 led to lethal heart failure, and Cnot3 heterozygous (Cnot3 Hetz) mice showed impaired heart functions under pressure overload stress. CCR4-NOT complex maintains cardiomyocyte homeostasis through RNA poly(A) shortening and subsequent RNA degradation. However, the roles of CNOT3 in doxorubicin-induced cardiac toxicity remain elusive. In this study, we investigated the effects of heterozygous loss of Cnot3 gene on the symptoms of doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. Surprisingly, on the contrary to previous findings, Cnot3 Hetz mice exhibited significantly prolonged survival compared with wild type mice after doxorubicin treatment. TUNEL staining showed that doxorubicin-induced apoptotic cells were decreased in the hearts of Cnot3 Hetz mice compared to those in wild type mice. Transcriptome analysis of Cnot3 Hetz mice showed that p53-induced apoptotic pathway genes were significantly downregulated in the hearts of Cnot3 Hetz mice with doxorubicin treatment. Our ongoing analysis is further dissecting molecular mechanisms for beneficial effects of Cnot3 haploinsufficiency. Our results suggested that there exist distinct mechanisms for RNA metabolism between pressure overload stress and doxorubicin toxicity in the hearts.

（３５） ラット大動脈平滑筋細胞の CRAC チャネル制御機構における JP2 の役割の解明

倉田　朋（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）

【背景・目的】

細胞膜（PM）上の Ca^{2+} チャネル Orai1 と筋小胞体（SR）膜上の Ca^{2+} センサーSTIM は，PM-SR 間で Ca^{2+} 遊離活性化 Ca^{2+}（CRAC）チャネルを形成することで，血管平滑筋細胞の増殖を促進することが知られている。しかし，その詳細な制御機構は不明な点が多い。本研究では，増殖型血管平滑筋細胞における CRAC チャネルの制御機構に対する JP2 の役割の解明を目指した。

【方法】

ラット胸部大動脈平滑筋細胞（rASMCs）を単離し，10％ FBS 含有 DMEM 培地で培養した。rASMCs に発現する JP2 を siRNA によりノックダウンした。細胞増殖は WST 法および BrdU 法で測定した。ストア作動性 Ca^{2+} 流入（SOCE）は Fura-2 を用いた Ca^{2+} イメージングで測定した。JP2 と CRAC チャネルの細胞内局在解析には全反射蛍光顕微鏡（TIRF）イメージング法と PLA 法を用いた。

【結果・考察】

rASMCs において，TIRF イメージングおよび PLA 法の結果から，JP2 が STIM1 および Orai1 と複合体を形成することが明らかになった。JP2 のノックダウンにより，Orai1 と STIM1 の複合体形成および SOCE 活性は減弱し，その結果，細胞増殖は減少した。以上より，rASMCs において，JP2 が SOCE を促進して細胞増殖を亢進させることが示唆された。

（３６） TRPC6-mediated Zn^{2+} influx prevents adrenoceptor-stimulated cardiac fibrosis

Chenlin Su（Department of Physiology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University）

A growing body of evidence suggests that transient receptor potential canonical (TRPC) 3 and 6 channels are involved in the development of pathological remodeling of the heart. However, we recently found that activation of TRPC6 channel enhances β adrenoceptor (βAR)-stimulated myocardial positive inotropy and prevents chronic heart failure in mice through Zn^{2+} influx. In this study, we investigated whether TRPC6-mediated Zn^{2+} influx contributes to βAR-stimulated cardiac remodeling in mice. Chronic stimulation of βAR with isoproterenol (ISO; 30 mg/kg/day) for 4 weeks caused myocardial hypertrophy and dysfunction, but slight fibrosis, in WT mice, while cardiac dysfunctions and fibrosis were exacerbated in TRPC6-deficient mice. In contrast, the treatment with TRPC6 activator improved ISO-induced cardiac fibrosis and dysfunctions. In addition, fluoZn-3 imaging revealed that intracellular Zn^{2+} pool was reduced in TRPC6-deficient hearts, while elevated in TRPC6 activator-treated WT mice. These results suggest that TRPC6-mediated Zn^{2+} influx negatively regulates ISO-induced cardiac fibrosis and dysfunction. Furthermore, Zn^{2+} permeation-dead TRPC6 mutant (KYD)-expressing mice showed that treatment with TRPC6 activator failed to improve heart failure after ISO stimulation. These findings will provide the activation of TRPC6-mediated Zn^{2+} influx as a new therapeutic strategy for heart failure.

（３７） Supersulfide production via CARS2 contributes to ischemic stress resistance of the heart

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 (CysSSH), have recently attracted attention as important molecules for maintaining mitochondrial function. However, the role of supersulfides in the heart is not well understood. In this study,

we focused on the supersulfides anabolism in the 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 mitochondria-localized cysteinyl-tRNA synthetase (CARS2), which is a supersulfide-anabolic enzyme. We found that CARS2 mRNA expression was decreased in the heart after IR and CARS2 heterozygous-deficient mice showed marked deterioration of cardiac function after IR. Furthermore, exposure of CARS2-knockdown cardiomyocytes to hypoxic stress greatly decreased the mitochondrial membrane potential.

These findings showed that CARS2-produced supersulfides are indispensable for maintaining cardiac ischemia resistance by preserving myocardial mitochondrial function.

（３８） 心臓における Cnot10 の生理的役割の解析

青柳竹彦（九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野）

心不全の病態発症における転写・シグナル伝達のメカニズムが解明されてきた一方で転写後の RNA 制御の役割，意義については未だ不明な点が多い。細胞内で RNA 制御を担う CCR4-NOT 複合体は，RNA の poly(A)鎖分解を介した mRNA 分解に携わるとされる蛋白質の複合体である。当研究室では，CCR4-NOT 複合体を心機能調節因子として見出し, RNA 分解を介した心臓の恒常性維持に必須であることを解明してきたが，複合体の構成因子である CNOT10 の生理的役割は不明である。そこで，CNOT10 による分子制御のメカニズムを解明することを本研究の目的とした。

当研究室で作製した筋肉特異的 Cnot10 欠損マウスでは，拡張型心筋症様の心不全を発症し生存期間が短縮されることを見出した。さらに，心臓組織の RNA-seq 解析から微小管の形成に関わる遺伝子群の発現増加を認め，western blotting では α-tubulin の増加傾向を認めた。しかし，*in vitro* において Cnot10 をノックダウンした筋芽細胞では α-tubulin の有意な変化は認めなかった。

今後は，単離心筋細胞で *in vivo* の結果の再現性を確認すると共に，CNOT10 相互作用因子を同定し，分子制御メカニズムの詳細を解析する。

9. 臓器連関による生体恒常性維持機構と生体活動の統合的理解

2024 年 1 月 27 日－1 月 28 日

代表：岩部美紀（東京大学大学院 医学系研究科）
所内対応者：箕越靖彦（生理学研究所）

（1）迷走神経による糖代謝制御とその障害

井上　啓（金沢大学）

（2）中鎖脂肪酸受容体によるエネルギー代謝制御

大植隆司（京都大学）

（3）スキンエレクトロニクスを用いた生体センシング

横田知之（東京大学）

（4）ヒト型糖尿病モデルマウスの膵島における金属動態変化

福中彩子（群馬大学）

（5）アイオワギャンブリング課題を用いたパーキンソン病モデルマウスにおける意思決定障害の機序解析

窪田悠力（藤田医科大学）

（6）運動による骨格筋の代謝改善と肥満による破綻メカニズム

野村和弘（徳島大学）

（7）非アルコール性脂肪肝炎における β2 アドレナリン受容体の意義

和田恵梨（名古屋大学）

（8）サルコペニア・フレイルと性ホルモン

小川純人（東京大学）

（9）精神疾患発症リスクバリアントを起点とした多臓器病態解明を目指した研究

尾崎紀夫（名古屋大学）

(10) 【特別講演】視床下部は栄養代謝をどのように調節しているか

箕越靖彦（生理学研究所）

(11) 構造情報を基盤としたグレリン受容体活性化機構

椎村祐樹（久留米大学）

(12) 体内時計を介した概日体温リズムによる生体恒常性維持機構

三宅崇仁（京都大学）

(13) 腸 GLP-1 の求心性迷走神経を介した複数の食後有益作用とその作用を担う視床下部神経の解析

岩崎有作（京都府立大学）

(14) 肥満症の脳病態の理解を目指して

田中智洋（名古屋市立大学）

(15) 熱産生脂肪細胞の増殖機構と代謝調節

小栗靖生（京都大学）

(16) GIP 受容体作動薬による血糖・摂食・体重の制御：腸ー脳ー脂肪連関

矢田俊彦（関西電力医学研究所）

(17) 肥満関連疾患に対する新規治療法確立に向けた多角的アプローチ

岩部美紀（東京大学）

(18) 糖・エネルギー代謝調節における PTP1B の役割について

坂野僚一（名古屋大学）

（19）Methyl α-D-Glucopyranoside による糖・脂質代謝改善メカニズムの解明

北村忠弘（群馬大学）

【参加者名】

児島将康（久留米大学），岩部真人（日本医科大学），北村忠弘（群馬大学），井上　啓（金沢大学），和田恵梨（名古屋大学），尾崎紀夫（名古屋大学），佐藤貴弘（久留米大学），和泉(三島）優奈（徳島大学），伊藤尚基(国立長寿医療研究センター)，二木寛之(東京大学)，宮本潤基（東京農工大学），小川純人（東京大学），横田知之(東京大学大学院)，梁井香那子(日本医科大学)，岩崎有作（京都府立大学），羽田幹子（日本医科大学），高木博史（名古屋市立大学），山内敏正（東京大学大学院），杉山摩利子（名古屋大学医学部附属病院），田中都（名古屋大学），佐々木智之（名古屋大学），木村郁夫（京都大学），稲葉有香（金沢大学），志内哲也（徳島大学），増田雄太（京都府立大学），大林健人（京都府立大学），窪田悠力（藤田医科大学），池田弘子（星薬科大学），椎村祐樹（久留米大学），久納光皓（名古屋大学)，三宅崇仁(京都大学)，橋内咲実(金沢大学)，福中彩子（群馬大学），坂野僚一（名古屋大学），小栗靖生（京都大学），大植隆司（京都大学），満島　勝（国立国際医療研究センター研究所），松本道宏（国立国際医療研究センター研究所），岩部美紀（東京大学），永井　拓（藤田医科大学），野村和弘（徳島大学），戸田知得(熊本大学)，櫻井　孝(国立長寿医療研究センター)，伊藤美智子（東京医科大学），田中智洋（名古屋市立大学），矢田俊彦（関西電力医学研究所），成瀬兼人（名古屋市立大学病院），箕越靖彦（生理学研究所），中島健一朗（名古屋大学），近藤邦生（生理学研究所），菊地晶裕（生理学研究所），上原優子（生理学研究所），武田　理（名古屋大学大学院），田中まゆひ（東京大学大学院），三須宏武（総合研究大学院大学）

【概要】

運動は，筋骨格系の形態と機能を制御するだけでなく，代謝をはじめ，脳神経系や免疫制御など多彩な生命システムを制御し，老化をも制御する。運動器から分泌される分子が制御する生体恒常性維持機構としての俯瞰的理解は不十分である。さらに，運動によって生じるあらゆる生体活動をセンシングし，測定する技術構築も十分でないため，運動の統合的理解に至っていない。本研究会において筋骨格系，内分泌，神経，免疫，健康情報，生体医工学，生体情報工学等の専門家が一堂に会し，共同研究の推進により，生命現象の理解，生体活動の測定系技術開発に加え，運動を統合的に理解し，健康寿命の延伸への貢献を目指すことを目的とした。本研究会を通じ，多層的オミックス，栄養学，運動生理学，加齢・老化，生体医工学等を網羅する異分野連携共同研究のネットワーク拠点となるよう，シンポジウム形式で研究会を開催した。代表世話人を岩部美紀が担当し，臓器連関による生体恒常性維持機構に関連する生命科学研究者に加え，生体活動のセンシングに関わる工学研究者等，多分野の若手研究者の教育と人材育成にも取り組み，大学院生を含む若手研究者に加え，各分野のトップランナー 19 名の研究者に発表をお願いした。具体的な発表は，特別講演（箕越），セッション 1（井上・大植・横田），セッション 2（福中・窪田・野村），セッション 3（和田・小川・尾崎），セッション 4（椎村・三宅・岩崎），セッション 5（田中・小栗・矢田），セッション 6（岩部・坂野・北村）として行った。また，学生，女性研究者の積極的な参加などダイバーシティ推進にも貢献できる会となった。本研究会は，全世代活躍型研究会としてシンポジウム形式で行い，今回は，対面開催が実現でき，最新の技術とデータの共有，自由・活発な発表・議論が行われ，知見・研究技術・人的交流を深めることができ，有機的共同研究の推進に繋がるものとなった。

（1） 迷走神経による糖代謝制御とその障害

井上　啓，橘内咲実，稲葉有香 （金沢大学 新学術創成研究機構）

迷走神経は，膵内分泌や肝糖代謝を制御する。しかし，迷走神経の糖代謝恒常性における役割は明らかではない。そこで，我々は，迷走神経の糖代謝恒常性と肥満・インスリン抵抗性における役割を解明するために，迷走神経操作マウスを用いた検討を行った。迷走神経操作マウスは，DREADD（人工リガンドにのみ応答する人工受容体）を迷走神経に発現するマウスであり，人工リガンドに投与により，迷走神経を活性化または不活性化することができる。非肥満迷走神経操作マウスでは，迷走神経の活性化が，インスリン・グルカゴン分泌を増加させ，一方で，不活性化は，インスリン分泌を抑制し，グルカゴン分泌を増加させた。また，アセチルコリン（Ach）ムスカリン作用の阻害は，迷走神経活性化によるインスリン・グルカゴン分泌増加を消失させた。肥満迷走神経操作マウスでは，迷走神経活性化はグルカゴン分泌増加を惹起するが，非肥満マウスとは異なり，インスリン分泌は増加しなかった。これらの知見は，迷走神経活動の変化が，膵内分泌を介して，糖代謝恒常性に直結すること，さらに，肥満では迷走神経性インスリン分泌制御が障害されることを示唆した。

（2） 中鎖脂肪酸受容体によるエネルギー代謝制御

大植隆司[1,2]，木村郁夫[1,2,3]
（[1]京都大学大学院 生命科学研究科，[2]京都大学大学院 薬学研究科，[3]東京農工大学大学院 農学研究院）

食事療法による代謝性疾患の予防・改善の観点から，機能性脂肪酸による代謝改善作用が注目され，食用油由来脂肪酸の重要性が指摘されている。実際に，食由来脂肪酸やそれらの生体内代謝物が，単にエネルギー基質として利用されるだけでなく，生体内の受容体を介して様々な細胞内プロセスに関与するシグナル分子として作用することが明らかになっている。近年，中鎖脂肪酸（MCFA）を構成脂肪酸とする中鎖脂肪酸油（MCT）が，抗肥満効果や代謝機能改善作用を示すことがわかってきた。MCFA の生体内受容体として GPR84 が示唆されている。ところが，生理的条件下における内因性 MCFA の血中濃度はきわめて低値であり，GPR84 の機能発現に至らないと考えられていたことから，これまで生体内における GPR84 の生理的意義の詳細は明らかにされていなかった。本研究では GPR84 の機能解析を行う一環として，野生型及び *Gpr84* 遺伝子欠損マウスを対象に，食事誘導肥満モデルにて GPR84 が代謝表現型に及ぼす影響を評価した。その結果，MCFA は GPR84 を介して糖・エネルギー代謝改善に寄与する可能性が示唆された。さらに，高脂肪食摂取に伴う非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の発症制御における内因性 MCFA-GPR84 シグナルの病態生理学的意義が明らかとなり，MCFA や MCT 摂取が NASH の改善に寄与する可能性を見出した。本研究成果により，GPR84 を標的とした新規代謝性疾患治療薬や機能性食品の開発，さらには食事介入を通じた代謝性疾患に対する予防医学への応用が期待できる。

（3） スキンエレクトロニクスを用いた生体センシング

横田知之（東京大学大学院 工学系研究科 総合研究機構）

現代社会における大きな社会問題の 1 つとして高齢化があげられる。高齢化社会においては，病院や介護施設のみで高齢者をケアすることは難しく，高齢者個人が自分自身の健康状態に責任をもって管理することが必要となってくる。このような在宅医療システムを構築するためには，高齢者でも簡便かつ安心して自分の健康状態

へアクセスすることができる必要性がある。このような社会を実現するうえで，重要な技術としてあげられるのがウェアラブルエレクトロニクスである。

ウェアラブルエレクトロニクスの最先端技術の１つにフレキシブルエレクトロニクスがあげられる。フレキシブルエレクトロニクスは，従来のシリコンを用いたエレクトロニクスとは異なり，材料自身の柔らかさや有機分子ならではの特異的な機能を生かすことで，生体・医療向けのデバイス応用が注目を集めている。我々のグループでは，特に有機エレクトロニクスを極限まで薄膜化することで，生体表面へ追従するフレキシブルセンサの開発に取り組んでいる。

本講演では，1 マイクロメートルという薄膜基板上に形成した様々な柔らかい集積回路や発光素子に関する技術紹介を行うとともに，ナノファイバーを用いた通気性のある皮膚貼り付け型センサに関する進捗についても紹介する。

（４） ヒト型糖尿病モデルマウスの膵島における金属動態変化]

福中彩子[1]，志村まり[2,3]，一ノ瀬尊之[4]，松山智至[3,5]，藤谷与士夫[1]
（[1]群馬大学生体調節研究所，[2]国立国際医療センター，
[3]理化学研究所放射光科学研究センター，[4]東レリサーチ，[5]名古屋大学工学研究科）

私たちは，代謝に関わる様々な金属関連分子の役割を分子・細胞・個体レベルで明らかにすることで，生命がいかに金属をエネルギー変換機能（代謝）にうまく利用してきたか，またその破綻は肥満や糖尿病に繋がるのかを明らかにしたいと考え，研究を行ってきた（Tamaki M, *J Clin Invest.* (2013), Fukunaka A, *PLoS Genet*. (2017) ）。この過程で，肥満や糖尿病の病態形成に，様々な金属元素に変化が生じる可能性が高いと推察するに至り，そのような金属元素動態を知ることで，これまでに知られていない肥満・糖尿病の原因解明，さらにはそれを利用した治療法の開発を目指したいと考えた。

金属元素の動態変化を明らかにするために，理化学研究所 SPring-8 高輝度放射光の高フラックスな集光ビームを適用した走査型蛍光 X 線顕微鏡（SXFM）を用いることにより，ヒト型糖尿病モデルマウスの膵島領域の金属元素動態を網羅的かつ経時的に観察した。さらに SXFM で顕著な変動が観察された金属元素に関しては，誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて膵島内の金属元素の定量評価を行った。ヒト型糖尿病モデルマウスは，human islet amyloid polypeptide (hIAPP) を過剰発現する hIAPP トランスジェニック（hIAPP-Tg）マウスを用いた（Shigihara N*, Fukunaka A*, *J Clin Invest* .(2014) ）。

解析の結果，hIAPP-Tg マウスの膵島では， 糖尿病に伴い鉄が減少することを見出し，鉄量がヒトの糖尿病進行の良いマーカーになる可能性を見出した（Fukunaka A, *Sci Rep*, (2023) ）。

（５） アイオワギャンブリング課題を用いたパーキンソン病モデルマウスにおける意思決定障害の機序解析

窪田悠力，周　昕竹，張　心健，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）

パーキンソン病（PD）は黒質のドパミン神経細胞の脱落により運動障害を呈するが，ドパミンアゴニストによる治療中には病的賭博および意思決定障害が認められている。しかしながら，その機序については不明である。本研究ではモデルマウスを用いて PD における意思決定障害の機序解析をした。

6-ヒドロキシドパミンを背外側線条体に注入し，PD モデルマウスを作製した。PD モデルマウスにドパミン D3 受容体作動薬のプラミペキソール（PPX）を投与し，タッチスクリーン式アイオワギャンブリング課題を実施した。タッチスクリーン上の P1～P4 の 4 つのパネルのうち P1 と P2 は「ローリスク・ローリターン」で，P3 と P4

は「ハイリスク・ハイリターン」で異なる報酬（イチゴミルク）および罰（光刺激）の量と頻度が決められている。各パネルの選択率を算出し，マウスの意思決定能力を評価した。神経活動マーカーである c-Fos の免疫染色により意思決定に関わる脳部位を探索し，候補脳部位に抑制性 DREADD を導入した。

PPX を投与した PD モデルマウスは「ハイリスク・ハイリターン」の選択率が高く，不利な選択を好んだ。PPX 投与により c-Fos 発現は淡蒼球外節（GPe）において増加した。DREADD による GPe の機能抑制は不利な選択を抑制した。以上のことから GPe における神経活動の亢進が PD モデルマウスの意思決定障害に関わることが示唆された。

（6） 運動による骨格筋の代謝改善と肥満による破綻メカニズム

野村和弘[1,2]，和泉優奈[1]，阪上　浩[1]，小川　渉[2]
（[1]徳島大学大学院 医歯薬学研究部 代謝栄養学分野,,
[2]神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病･内分泌内科学）

肥満者の中には運動してもやせにくい，いわゆる“Exercise Non-Responder”が存在することが知られている。肥満者は，活動量が少ないことや摂食量をコントロールできないことが一因であるが，活動量や摂食量をコントロールしたスタディにおいても“Exercise Non-Responder”は存在することから，肥満者はエネルギー消費自体が減弱し，より痩せにくい状況に陥っていると考えられる。

実際，ヒト肥満者では，運動時の骨格筋量当たりの最大酸素摂取量が減弱していた。また，運動時のエネルギー代謝に重要な役割を担う β2 アドレナリン受容体遺伝子の発現レベルが，エピジェネティックな制御を介して減弱していた。肥満モデルマウスにおいても，運動時あるいは β2 アゴニスト投与時の骨格筋における代謝関連遺伝子の発現誘導やエネルギー消費の増加が抑制されていた。さらに，骨格筋特異的 β2 アドレナリン受容体欠損マウスを作製したところ，運動時のエネルギー消費が減弱している“Exercise Non-Responder”であり，肥満を呈することが明らかとなった。

以上の結果から，骨格筋のアドレナリンシグナルは，運動時のエネルギー代謝改善に重要な役割を果たし，肥満の骨格筋ではエピジェネティックな調節により，いわば「アドレナリン抵抗性」というべき状態が，運動時のエネルギー代謝改善の破綻を生じさせていると考えられた。

（7） 非アルコール性脂肪肝炎における β2 アドレナリン受容体の意義

和田恵梨[1]，田中　都[2]，付　友紀子[2]，越智　梢[2]，木村真一郎[3]，菅原祐樹[2]，島野礼音[2]，
伊藤美智子[2]，浅原哲子[1,4]，小川佳宏[3]，菅波孝祥[2]
（[1]名古屋大学 環境医学研究所 メタボ栄養科学寄附研究部門,
[2]名古屋大学 環境医学研究所 分子代謝医学分野，[3]九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学,,
[4]国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部）

【背景・目的】非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は脂肪蓄積などの代謝異常に種々の炎症刺激が加わって発症するとされるが，神経系の関与は不明である。本研究では，肥満関連遺伝子としても知られる β2 アドレナリン受容体（Adrb2）に着目して，NASH 病態形成における神経系の意義を検討した。

【方法・結果】 全身性 Adrb2 欠損マウス，Cre-loxP システムによる肝細胞特異的 Adrb2 欠損マウス，および骨髄移植法による骨髄細胞特異的 Adrb2 欠損マウスに対して，それぞれ NASH を誘発した。病理組織像や遺伝子発現の

検討により，全身性 Adrb2 欠損マウスでは，肝臓の中性脂肪過剰蓄積と炎症・線維化の増強を見出した。肝細胞特異的 Adrb2 欠損マウスでは脂質代謝が障害され，骨髄細胞特異的 Adrb2 欠損マウスでは炎症・線維化が増強した。Adrb2 欠損マクロファージを用いた検討で，死細胞貪食能が抑制された。

【結論】本研究において，肝細胞の Adrb2 欠損は脂肪蓄積，マクロファージの Adrb2 欠損は死細胞貪食の抑制により，いずれも NASH 発症・進展を加速させることが明らかになった。

（8） サルコペニア・フレイルと性ホルモン

小川純人（東京大学大学院 医学系研究科 老年病学）

高齢者のフレイルは，要介護リスクの増大に加えて QOL や生命予後にも影響を及ぼすことが知られている。このため，超高齢社会を迎えたわが国において，早期からのフレイル対策を含めた介護予防対策や啓発は重要と考えられる。また，フレイルと大きく関係する要因としてサルコペニアが挙げられ，わが国におけるサルコペニアの診断基準や診療ガイドラインについても整備，改訂（AWGS2019）が進んでいる。

これまでの知見から，フレイル・サルコペニアの発症や進展には，性ホルモンやビタミン D をはじめとする液性因子の加齢変化，栄養障害，慢性炎症など，種々の要因が関与していることが明らかになってきている。また，漢方医学ではフレイルと虚証との接点も注目され，漢方補剤の中には抗炎症効果やホルモン様作用を有する可能性が考えられている（Yakabe M, Ogawa S et al. BMC Complement Med Ther. (2022) ）。私達は最近，速筋特異的アンドロゲン受容体欠損マウスを確立し，高齢マウスに至るまで縦断的にその表現型を解析した（Hosoi T, Ogawa S et al. Proc Natl Acad Sci USA (2023) ）。今回，加齢に伴う性ホルモン動態の変化，ならびにホルモン補充を含めた予防・治療アプローチやその可能性について紹介したい。

（9） 精神疾患発症リスクバリアントを起点とした多臓器病態解明を目指した研究

尾崎紀夫（名古屋大学大学院 医学系研究科 精神疾患病態解明学）

いずれの精神疾患も身体疾患を併発することが多く，例えば 2022 年にアメリカ精神医学会が発表した DSM-5-TR の統合失調症の項には「関連する医学的疾患のために患者の平均余命は短い。体重増加，糖尿病，メタボリックシンドローム，心血管疾患や肺疾患は，一般人口よりも頻度が高い。」と記載されている。また身体疾患は精神疾患を合併するリスクが高いことも周知の事実である。しかし精神疾患と身体疾患の合併に至るメカニズムは未だ不詳であり，従来，精神疾患患者の生活習慣（食習慣の問題や飲酒・喫煙率の高さなど）が関与すると考えられて来た。

一方，ゲノム解析研究により，精神疾患の発症に強く関与するリスクバリアントが判明するに連れ，精神疾患のみならず，多臓器の疾患の発症リスクであるバリアントが複数同定されている。その代表例が 22q11.2 欠失であり，当該欠失は自閉スペクトラム症（10 倍），統合失調症（50 倍），若年型パーキンソン病（20 倍）発症の強いリスクであるとともに，50-75 %に先天性心疾患，75 %に免疫関連疾患，25 %に甲状腺疾患等が生じる。以上を踏まえ我々は，22q11.2 欠失を起点とする多臓器病態解明から病態に基づく治療法の開発を目指し，患者 iPS 細胞由来の神経系細胞・脳オルガノイドと心筋細胞，ゲノム編集で作製したモデルマウス，患者血漿・末梢血リンパ球を対象とした解析を実施している。

（１０）【特別講演】視床下部は栄養代謝をどのように調節しているか

箕越靖彦（生理学研究所 生殖･内分泌系発達機構研究部門）

視床下部-交感神経系は，末梢からの栄養情報と脳の他領域からの情報を統合し，エネルギー代謝を調節する。私が医学部学生の頃，視床下部―交感神経系による代謝調節作用は，ストレス反応に関連した代謝作用，すなわち血糖上昇や脂肪分解作用等，限られた代謝調節作用しか知られていなかった。生化学の教科書にも，カテコラミンはインスリン作用を抑制するとのみ記載されていた。しかし，私が大学院に入り，褐色脂肪組織に及ぼす視床下部腹内側核（VMH）―交感神経系の作用を調べたところ，VMH が交感神経を介して，褐色脂肪組織において熱産生だけで無く，グルコースの取込み及び脂肪合成を促進することを見出した。グルコースの取込みは，褐色脂肪組織だけで無く，骨格筋と心臓でも亢進した。その後，レプチンが発見されると，レプチンが視床下部-交感神経系を介して，上記組織において選択的にグルコースの取込みと脂肪酸酸化を促進することを明らかにした。グルコースの取込み促進作用は，インスリン依存性と非依存性の両方の機構が関与すると考えられた。これらの代謝調節作用は，レプチンや交感神経によるエネルギー消費機構と関連しており，脂肪萎縮症で発症する重篤な糖尿病においてレプチンが著効するメカニズムの一つと考えている。

一方，脳は，内外環境の変化に対応して，速やかに或いはその変化を予知することによって末梢組織に効果を及ぼす。レプチンのような長期的な代謝調節以外に，代謝恒常性を著しく乱す摂食において，視床下部がどのように調節作用を営み，恒常性維持に寄与するかは重要な研究課題である。また，日周リズムによる代謝変動においても，視床下部は主導的に調節作用を及ぼす可能性が高い。本発表では，大学院学生時代からの私自身の研究を述べながら，これらの課題に関わる私どもの最近の研究を紹介したい。

（１１）構造情報を基盤としたグレリン受容体活性化機構

椎村祐樹[1,2]，佐藤貴弘[1]，児島将康[1]
（[1]久留米大学 分生研 遺伝情報，[2]京都大学 医学研究科）

グレリンは胃から分泌されるペプチドホルモンで，G タンパク質共役型受容体（GPCR）のひとつであるグレリン受容体に結合して，成長ホルモンの放出促進や摂食亢進，心血管保護，体温調節などを示す。このような多彩な生理作用を持つグレリンであるが，グレリン受容体のリガンド認識機構は長い間不明であった。一方，近年の構造生物学分野の技術革新によって，GPCR の可視化は比較的容易になりつつある。そこで私たちは，低分子アゴニストやアンタゴニストが結合したグレリン受容体構造を決定して，その構造情報を基盤にグレリン受容体のリガンド認識機構および活性化機構の解明を試みた。

その結果，グレリン受容体のリガンド結合領域では，ほかの受容体では見られない bifurcated pocket という特徴があり，この構造的特徴がリガンド認識に大きな役割を果たしていることがわかった。さらに活性型と不活性型のグレリン受容体構造を比較したところ，bifurcated pocket を起点とする構造変化が受容体の活性化に関わることが示唆された。これらのことから，グレリン受容体の bifurcated pocket は，リガンド認識と活性化の両方に重要であることが明らかとなった。

（１２） 体内時計を介した概日体温リズムによる生体恒常性維持機構

三宅崇仁，土居雅夫
（京都大学大学院 薬学研究科 システムバイオロジー分野）

生物時計とは，地球の自転に伴う昼夜の変遷が生み出す環境の変動に体内の代謝応答等を同調させ恒常性を維持する，生命にとって最も根源的な「時間」のしくみである。生物時計の時刻調律の分子メカニズムはこれまで，mRNA 転写を主体とした時計リセット機構により説明されてきた。しかし mRNA 転写は「明と暗」「寒と熱」といった，二値化されたシグナルによって惹起されることがほとんどであり，朝焼け・夕焼けをはじめとした自然環境でみられるような連続的でゆるやかな変化に時計が応答する仕組みとしては議論の余地があった。このような中我々は，AI 技術とビデオサーモグラフィーを用いたマウス体温行動同時連続測定により，哺乳類の体温もまた，一日の中で連続的かつゆるやかに変化することを確認した（Shimatani *et al., Plos One* 2021）。温度は臓器を越え全身に伝播することから，体温変化は全身の末梢細胞時計の位相合わせを司る重要な時刻情報であると考えられている。しかし，このような連続的な生理的変化を介した体内時計制御機構の解明は進んでおらず，その根幹を担う体内時計調律機構は現在でも全くわかっていない。

そのような中我々は，生理的な微小温度変化が，体内時計遺伝子の mRNA 量だけではなくタンパク質の合成量も直接変化させるパスウェイを見出し，これが翻訳スピードの変化によるものであることを見出した（Miyake *et al., Cell Rep* 2023）。具体的には，体内時計の振動の形成に必須なコア時計遺伝子 *Per2* の mRNA の 5′ 非翻訳領域（5′ UTR）に，開始コドンと終止コドンしか持たない最小単位 ORF (minimal upstream ORF, m-uORF) を同定し，これが *Per2* mRNA の転写ではなく翻訳速度を変化させることで，生理的体温変動による細胞時計調律を実現することを見出した。本発表ではこれまでの発見の概略と，最近得た新たな知見を中心に，mRNA 翻訳を介した新しい体内時計調律機構の存在の可能性について議論したい。

（１３） 腸 GLP-1 の求心性迷走神経を介した複数の食後有益作用とその作用を担う視床下部神経の解析

岩崎有作（京都府立大学大学院 生命環境科学研究科）

意識に上らない内受容感覚は脳機能を介した生体恒常性維持に重要な役割を果たしていると考えられており，近年，内受容感覚の研究が急激に進展している。我々は，内受容感覚を担う求心性迷走神経に着目し，食後に分泌される腸ホルモン GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の求心性迷走神経を介した生理機能を解析してきた。

食事を摂取すると，腹だけでなく心も満たされ，上昇した血糖値を正常値に戻し，体温が上昇する。しかし，この食後の複数の生理作用が駆動される原理は完全に理解されていない。我々は，ゼロカロリーの希少糖アルロースがマウスの腸 GLP-1 を選択的に分泌促進させることを発見し，アルロースを用いて腸 GLP-1 の求心性迷走神経を介した生理機能を解析してきた。アルロースによる腸 GLP-1 分泌促進は，過食を抑制し，インスリン感受性亢進によって耐糖能を向上させ，体熱産生を誘導し，抗不安と社会性向上も誘導することを発見した。これら作用も求心性迷走神経の障害により消失した。

本発表では，腸 GLP-1 が求心性迷走神経を介して複数の食後有益作用を発揮すること，そしてこの複数機能を調節している視床下部神経の解析結果について紹介する。

（１４） 肥満症の脳病態の理解を目指して

田中智洋[1,2,3]（[1]名古屋市立大学大学院 医学研究科消化器･代謝内科学分野，
[2]名古屋市立大学病院 内分泌･糖尿病内科，
[3]名古屋市立大学病院 肥満症治療センター）

ヒトが肥るのは摂取エネルギーの過剰か，消費エネルギーの不足か，両者の合併によると考えられることから，肥満症の根本的解決には，エネルギーの摂取と消費のバランスの最適化が必要と考えられる。一方，エネルギー摂取量や消費量は視床下部をはじめとする脳中枢により制御されており，実際，脳腫瘍などの視床下部の物理的損傷や，視床下部に発現し機能する遺伝子の変異はヒト肥満症の原因となる。そこで，原発性肥満症発症の病因としての脳病態を理解し，その異常を克服することを目指して研究に取り組んできた。

肥満モデルマウスを用いた研究では，肥満発症のプロセスでシーケンシャルに起きる脳組織の定性的，定量的な分子変化を明らかにしてきた。また肥満症患者を対象とした MRI・T2 緩和時間の解析により，肥満や内科減量治療と関連する食欲中枢の組織リモデリング・リバースリモデリングの実態を明らかにしてきた。本研究会ではこれらの解析の結果を報告する。

近年の国内外の研究により，食欲中枢におけるマイクログリアやアストロサイトの増加・活性化が肥満発症の原因となることが示された。肥満症の薬物療法への期待が高まる中，どのような減量治療がどのように肥満症の脳病態を変えうるのかを，モデル動物とヒトにおいて明らかにすることで，未だ個別的，経験的，逸話的側面を残す肥満症治療を実験医学的根拠に基づくものに変えたい。

（１５） 熱産生脂肪細胞の増殖機構と代謝調節

小栗靖生（京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野）

ベージュ脂肪細胞は寒冷刺激などの外部刺激により白色脂肪組織中に出現する誘導型の熱産生脂肪細胞である。他方，白色脂肪組織は複雑な細胞集団により構成されるため，ベージュ脂肪細胞の発生起源や制御機構については正確に理解されていなかった。そこで演者らは，一細胞 RNA シーケンス解析を用いることで，ベージュ脂肪細胞の前駆細胞に発現する分子マーカーの同定を試みた。その結果，皮下脂肪組織より単離した間質細胞群の中で，CD81 を細胞表面マーカーとする脂肪前駆細胞（$CD81^+$ 前駆細胞）が，ベージュ脂肪細胞への高い分化能を有することを明らかにした。そこで次に，$CD81^+$ 前駆細胞を解析したところ，同細胞は高い細胞増殖能という機能的な特徴を有していた。また，$CD81^+$ 前駆細胞の増殖能は寒冷刺激，加齢，遺伝的素因などにより調節されていた。加えて，$CD81^+$ 前駆細胞の減少は肥満や糖尿病の発症と関与することが示唆された。演者らの解析により，$CD81^+$ 前駆細胞の増殖能の亢進は，ベージュ脂肪細胞の重要な新規調節機構である可能性が示された。

（１６） GIP 受容体作動薬による血糖・摂食・体重の制御：腸―脳―脂肪連関

矢田俊彦[1,2]，韓　婉昕[1,2]，Kulzanova Nazymgul[2]，大林健人[3]，岩崎有作[1,3]，矢部大介[2,4]，清野　裕[4]
（[1]関西電力医学研究所 統合生理学研究部，
[2]岐阜大学大学院 医学系研究科 糖尿病･内分泌代謝内科学／膠原病･免疫内科学，
[3]京都府立大学大学院 生命環境科学研究科，[4]関西電力医学研究所 糖尿病研究部）

食後に腸から分泌されてインスリン分泌を促進するインクレチンに GLP-1 と GIP がある。長時間作動型の GLP-1 受容体アゴニスト（GLP-1RA）は糖尿病治療薬として広く用いられ，血糖降下に加えて減量効果を示し，最近肥満症への適用が承認されている。一方，GIP は体重，脂肪組織量の増加作用を示すが，GIP-1RA は GLP-1RA による体重・摂食低下を増強する。この GIP パラドックスの解消のために, GIP-1RA の作用の解明が必要である。

安定（半減期＞6 時間）で選択的な GIP-1RA の GIP085 をマウスに皮下投与し代謝作用を調べた。視床下部弓状核の単離神経に対する GIP085 の作用を Ca^{2+} イメージングにより評価した。

高脂肪食負荷肥満（DIO）マウスに GIP085 を単回投与すると，糖負荷試験での血糖値，摂食量を低下させ，血漿レプチン濃度を増加させた。連日投与すると，投与後１~3 日目で摂食量, 呼吸商が有意に低下し, 12 日目まで血糖値・体重増加量が低下した。レプチン欠損 ob/ob 肥満・糖尿病マウスでは GIP085 は効果を示さなかった。GIP085 は弓状核 POMC 神経を直接活性化し，レプチンと協働作用を示した。

GIP-1RA はレプチン濃度を増加し, 弓状核 POMC 神経を活性化し，摂食抑制とエネルギー消費を介して肥満症・糖尿病を改善する。GIP による腸―脳―脂肪連関が示唆される。

（１７） 肥満関連疾患に対する新規治療法確立に向けた多角的アプローチ

岩部 (岡田)　美紀（東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病･代謝内科）

生活習慣病は，健康長寿の最大の阻害要因であり，糖尿病は，がんや認知症などのリスクが高まり健康な人より約 10 年短命となる。我々は, 脂肪細胞から分泌されるホルモンであるアディポネクチンとその受容体 AdipoR の作用低下が生活習慣病などの疾患の原因となることを明らかにしてきた。これまで, AdipoR を標的とした構造ベース創薬も視野に入れ, AdipoR 活性化低分子化合物の取得に成功し, AdipoR の立体構造を世界で初めて明らかにした。また，最近，AdipoR を活性化するアゴニスト抗体，AdipoRaMab の取得に成功した。さらに，新しい AdipoR の構造と機能を明らかにし, 肥満関連疾患に対する多彩な作用を発揮することが分かってきた。

また，糖尿病・生活習慣病に対して，運動が有効な予防法・治療法であることはよく知られているが，運動の詳細な分子メカニズムは未だ十分に解明されていない。我々は，運動の分子メカニズムを明らかにすると共に運動の実施率向上のための取り組みを行っている。

今後，多角的アプローチにより，AdipoR の新たな機能解明，AdipoR を標的とした肥満関連疾患に対する治療法・治療薬創製に繋げられることが期待される。また，糖尿病・生活習慣病を解決し，先制医療のコンセプトを具現化し，運動の実施率向上を目指した健康長寿に資する画期的な新規糖尿病・生活習慣病治療法開発も期待される。

（１８） 糖・エネルギー代謝調節における PTP1B の役割について

坂野僚一（名古屋大学大学院 医学系研究科 健康増進医学講座 健康スポーツ医学）

Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) は全身に発現している分子量 50 kDa の酵素であり，糖・エネルギー代謝調節において重要な役割を果たすレプチンおよびインスリン受容体シグナルの両方を阻害するユニークな作用を有している。

肥満に伴う PTP1B の発現増加はレプチンおよびインスリンの標的臓器において両ホルモン作用に対する抵抗性の原因となる。逆に PTP1B の発現を欠損させると両受容体シグナルが亢進することから高脂肪食摂取に伴う肥満形成に抵抗性を示し糖代謝は改善する。

臨床応用の観点から，米国で施行された第 2 相臨床試験（無作為化，二重盲検，プラセボ対照）において，肥満を伴う 2 型糖尿病患者へ抗 PTP1B 薬を投与した結果，有害な副作用をきたすことなく患者の体重を有意に減らし，糖代謝を改善した報告があり，新たな抗肥満薬，抗糖尿病薬の創出が期待される。また，PTP1B の欠損が糖尿病合併症である最小血管および大血管障害の進展抑制や脂質代謝異常の改善，動脈硬化予防に寄与することを示す複数の報告があり，様々な病態を改善する新規の drug target としても注目されている。

本講演では，視床下部ニューロン，報酬系ニューロンおよびグリア細胞における PTP1B の有無が糖・エネルギー代謝や食嗜好，食行動に与える影響について自験データから得られた知見を中心に紹介する。

（１９） Methyl α-D-Glucopyranoside による糖・脂質代謝改善メカニズムの解明

北村忠弘（群馬大学生体調節研究所 代謝シグナル解析分野）

近年 GLP-1 受容体作動薬をはじめとした抗糖尿病薬における抗肥満作用が注目されている。またグルカゴンも肝臓における糖新生促進作用だけでなく，食欲抑制，脂肪分解促進，基礎代謝亢進といった抗肥満作用を有しており，GLP-1/GIP/GCG 受容体共作動薬の開発も進められている。我々は以前 Na^+ グルコース共役輸送体（SGLT）-1 が膵 α 細胞に発現しており，培養 α 細胞株において SGLT-1 がグルカゴン分泌を制御することを報告した。そしてマウスに SGLT の特異的基質である Methyl α-D-Glucopyranoside (αMG) を単回腹腔内投与すると血中グルカゴン濃度が上昇することを確認した。さらに αMG をマウスに慢性的に腹腔内投与すると著明な体重減少，脂肪肝および耐糖能の改善効果が得られ，これらの効果は SGLT-1 阻害剤の投与によりキャンセルされた。そこで αMG 慢性投与による代謝改善効果のメカニズムを解明するため，肝臓特異的 Gcgr KO マウス，ニューロン特異的 GcgrKO マウスを用いた実験を行っている。これらのマウスを用いた結果から αMG の代謝改善メカニズムについて考察したい。

10. 食欲･食嗜好を形成する感覚･内分泌･神経基盤研究会 2023（食欲･食嗜好研究会）

2023 年 12 月 16 日－12 月 17 日

代表・世話人：岩崎有作（京都府立大学 大学院 生命環境科学研究科）
所内対応者：箕越靖彦（生理学研究所）

（１）【特別講演】AMP キナーゼを介した摂食調節と生体恒常性維持機構

箕越靖彦（生理学研究所）

（２）Elucidating how FGF21-inducing rare sugars prevent diet-induced obesity

Efendi Oulan（京都大学）

（３）FGF21 分泌を誘導する希少糖アルロースはマウスの飲酒を抑制する

松居　翔（京都大学）

（４）微量栄養素の生体感知機構研究からひも解く食嗜好形成の神経基盤

中島健一朗（名古屋大学）

（５）希少糖アルロース/腸 GLP-1 放出による摂食抑制作用を担う視床下部神経の同定

北野里佳（京都府立大学）

（６）Central action of D-Allulose to activate the hypothalamic anorexigenic neurons and suppress feeding in mice

Rakhat Yermek（岐阜大学）

（７）腸溶化蛋白の摂食抑制・抗肥満作用

河田慶太郎（大阪大学）

（８）視床下部室傍核ドーパミンニューロンの摂食行動における役割

河野大輔（群馬大学）

（９）食品への増粘剤添加による味覚への影響

前田知馨代（朝日大学）

（10）げっ歯類における食を豊かにする風味知覚課題の開発

塩谷和基（立命館大学）

（11）食餌中の糖とタンパク質への応答における消化管ホルモンの機能：ショウジョウバエを用いた研究

丹羽隆介（筑波大学）

（12）Decoding VMH-Regulation of Metabolic Homeostasis

藤川哲兵（UT Southwestern Medical Center）

（13）ビタミン C 水溶液の選択摂取行動にフレーバー嗜好学習は関与するのかどうかの検討

安尾敏明（朝日大学）

（14）環境温度の変化に伴う嗜好性変動メカニズムについて

長阪玲子（東京海洋大学）

（15）食嗜好学習を担う脳内回路の探索に向けた実験系の構築

竹澤李奈（京都大学）

（16）かつおだし摂取の時期が油に対する食欲に与える影響について

伏見駿亮（京都大学）

（17）味覚先行経験による味覚報酬性の相対化への味覚報酬予期に関わる記憶の役割
－ラットでの継時的負の対比効果におけるリック微細構造分析－

八十島安伸（大阪大学）

（18）セマグルチドは高脂肪食摂取に関連する脳内報酬系の活動を選択的に抑制する

武田　理（名古屋大学）

（19）低血糖で活性化する求心性迷走神経サブクラスの発見と摂食亢進作用への連関

岩崎有作（京都府立大学）

（20）視床下部室傍核 CRH ニューロンのシングル核 RNA-seq 解析

菊地晶裕（生理学研究所）

（21）希少糖アルロース/腸 GLP-1 分泌によって活性化される視床下部神経の Fiber Photometry 法を用いた神経活動の評価

増田雄太（京都府立大学）

（22）AgRP ニューロンにおけるカゼインキナーゼ 1 の役割

吉川千遥（群馬大学）

（23）肝臓における中鎖脂肪酸のβ酸化が MCT 特異的な食欲を制御する

丸山世倫（京都大学）

（24）褐色脂肪細胞を介した栄養素の摂取調節機構の解析

森　新（京都大学）

（25）NaCl のうま味増加作用

田中伽奈（近畿大学）

（26）同質の味物質を混合した味溶液の内容物をラットは識別できるか？
～味覚嫌悪学習を利用した行動学的実験～

高橋慎平（朝日大学）

（27）精神的ストレスが味覚に及ぼす影響の神経メカニズムの解析

田中まゆひ（東京大学）

（28）市販飲料との組合せによる餅の苦味発生メカニズム

近藤高史（近畿大学）

（29）FGF21-Oxytocin 系の肥満病態における意義の解析

森　基（京都大学）

（30）視床下部分泌性小タンパク質 NPGL を用いた新規肥満モデルマウスの作製

成松勇樹（広島大学）

【参加者名】

青谷大介（名古屋市立大学），秋元美南（東京海洋大学），池田花菜（東京海洋大学），池田弘子（星薬科大学），岩越栄子（広島大学），岩崎有作（京都府立大学），岩田周介（朝日大学），岩槻　健（東京農業大学），上田修平（名古屋大学），浮穴和義（広島大学），Efendi Oulan（京都大学），大林健人（京都府立大学），岡松順子（味の素㈱），恩田浩幸（エスビー食品㈱），鴨井享宏（ハウス食品グループ本社㈱），河田慶太郎（大阪大学医学系研究科），喜多俊文（大阪大学），北谷大樹（京都大学），北野里佳（京都府立大学），河野大輔（群馬大学），近藤高史（近畿大学），硲　哲崇（朝日大学），佐々木努（京都大学），佐藤貴弘（久留米大学），塩田竜亮（名古屋大大学院医学系研究科環境医学研究所），塩谷和基（立命館大学），柴田諒祐（㈱ニップン），清水愼太郎（ハウス食品㈱），杉山摩利子（名古屋大学医学部附属病院），鈴木克也（味の素㈱），須山成朝（慶應義塾大学），平　修（福島大学），高橋慎平（朝日大学），高橋秀明（名古屋学芸大学），竹隈幸洋（ハウス食品グループ本社㈱），竹澤李奈（京都大学），田中伽奈（近畿大学），塚本麻衣（京都大学大学院），十枝内厚次（至学館大学），戸田知得（熊本大学），豊原良和（高砂香料工業㈱），長阪玲子（東京海洋大学），成松勇樹（広島

大学大学院），新田貴大（ハウス食品グループ本社㈱），丹羽隆介（筑波大学），坂野僚一（名古屋大学），福島篤（聖マリアンナ医科大学），藤井　徹（八千代病院），藤川哲兵（UT Southsouthwestern Medical Center），藤平杏子（東京工業大学），伏見駿亮（京都大学大学院），堀江真弓（味の素㈱），前田知馨代（朝日大学），増田雄太（京都府立大学），松居　翔（京都大学），松井伸祐（東京農業大学），丸山世倫（京都大学），宮本理人（神奈川工科大学），森　新（京都大学），森　基（京都大学），森下紗帆（常葉大学），森本恵子（京都光華女子大学），安尾敏明（朝日大学），矢田俊彦（関西電力医学研究所），山下諒子（アサヒクオリティーアンドイノベーションズ㈱），Rakhat Yermek（Gifu University Graduate School of Medicine），力武江梨佳（京都大学大学院），神田　賢（㈱シンファクトリー），箕越靖彦（生理学研究所），中島健一朗（名古屋大学），近藤邦生（生理学研究所），菊地晶裕（生理学研究所），上原優子（生理学研究所），Nawarat Rattanajearakul（Nagoya University），堀尾修平（生理学研究所），田中まゆひ（東京大学），武田　理（名古屋大学），三須宏武（総合研究大学院大学）

【概要】

2023 年 12 月 16 日（土）～17 日（日），岡崎カンファレンスセンターにて，「食欲・食嗜好を形成する感覚・内分泌・神経基盤研究会 2023」を対面開催した。本会は「食欲・食嗜好」をテーマに多分野からの研究者を集めた学際的な研究会である。4 年ぶりの対面開催であったが，アカデミア研究者・学生・産業界など多様な分野から 80 名を超える参加者となった。そして，unpublished data を中心に研究成果を発表頂き，議論を行った。

活発な議論ができる「参加型の研究会」とするために，口頭発表（発表 + 質疑 23 分，11 演題）に加え，ディスカッションを重視したポスター発表（フラッシュトーク発表 2 分，実施時間合計 175 分，18 演題）を実施し，セッション間の休憩時間はディスカッションもできるよう余裕をもったスケジュールとした。口頭発表では予定時間を超過するほどの白熱した討論がなされ，学術領域の枠を超えた新しい視点の議論ができた。ポスターセッションでは，個々の研究者間で活発な議論が繰り広げられており，早期段階の研究に対する建設的なディスカッションも印象的であった。

本会では，生理学研究所の箕越靖彦教授より特別講演を頂いた。箕越先生のご専門領域の研究の歴史から最新の AMP キナーゼによる摂食行動・食嗜好性研究までご講演頂いた。

本会は，質・量ともに学術領域の学際化と変革を担う研究会に発展してきた。食欲・食嗜好性にかかわる科学は生理学，生活科学，農学，医学，薬学，心理学，社会学など多くの学問分野をまたぐ研究分野であり，今後ますます学問交流が進む研究領域である。事後アンケート結果では参加者による本会の評価はとても高く，来年度以降もこの研究分野・学術領域を発展させるための活動を考えていきたい。

（1）【特別講演】AMP キナーゼを介した摂食調節と生体恒常性維持機構

箕越靖彦（生理学研究所 生殖･内分泌系発達機構研究部門）

AMP キナーゼ（AMPK，AMP-activated protein kinase）は，代謝センサーの一つであり，細胞内のエネルギーレベルによって活性を変化させ，糖，脂質，蛋白質代謝に様々な調節作用を及ぼす。私は，レプチンによる代謝調節作用と，AMPK による代謝調節作用が極めて類似することに着目し，ハーバード大学留学を期に，AMPK がレプチンによる代謝及び摂食調節作用にどのような効果を及ぼすかを調べた。その結果，レプチンが，骨格筋において AMPK を介して脂肪酸酸化を促進すること，視床下部において AMPK が摂食に調節作用を及ぼすことを見出した。その後，AMPK が室傍核の一部 CRH ニューロンを活性化し，炭水化物の摂取を選択的に促進することを明らかにした。AMPK は，acetyl-CoA carboxylase (ACC) を介して CRH ニューロンの脂肪酸代謝に作用を及ぼし，その変化を神経活動に変換すると考えられる。CRH や NPY-AgRP ニューロンは，AMPK とその代謝調

節機構を細胞内シグナルとして用いることによって，生体のエネルギー・栄養代謝情報をモニターし，代謝の恒常性維持に寄与するのであろう。本発表では，AMPK を介した摂食調節機構に関する私どもの過去及び現在の研究を紹介し，視床下部を中心とした摂食・食物嗜好性の調節機構について述べる。

（２） Elucidating how FGF21-inducing Rare Sugars prevent Diet-induced Obesity

Oulan G.H.N.B Efendi，Sho Matsui，Yasuo Oguri，Satoshi Tsuzuki，Tsutomu Sasaki
（Laboratory of Nutrition Chemistry, Division of Food Science and Biotechnology,
Graduate School of Agriculture, Kyoto University）

Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a hepatokine induced by simple sugar ingestion and activates oxytocin neurons to produce anorexic effect. This post-ingestive signal is beneficial for preventing diet-induced obesity, but simple sugar is unsuitable as an inducer. Therefore, we screened 46 rare sugars to find FGF21-inducers, using primary mouse hepatocytes. D-Tagatose, D-Allulose, and D-Sorbitol were found to be the strongest inducers. FGF21 promoter analysis showed that the transcriptional regulation of rare sugar-induced FGF21 expression was not mediated by carbohydrate response element binding protein (ChREBP), which is a known sugar-regulated DNA element. Applying rare sugars to hepatocytes *in vitro* activated mTOR pathway. Supplementation of 400 mM rare sugars solution to the mice fed with high-fat high-sugar diet for one month prevented body weight gain, improved glucose tolerance, insulin sensitivity, and reduced adiposity. However, the phenotypic improvement was not observed in an existing obesity. In summary, FGF21-inducing rare sugars prevents diet-induced obesity by inducing FGF21 transcription through mTOR signaling.

（３） FGF21 分泌を誘導する希少糖アルロースはマウスの飲酒を抑制する

松居　翔，森岡修平，高橋侑真，小栗靖生，都築　巧，佐々木　努
（京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野）

【目的】我々は FGF21-Oxytocin (Oxt) 系が単純糖質とアルコール（EtOH）の摂取を調節することを発見した。また，FGF21 分泌誘導成分としてアルロース（Allu）を同定した。そこで本研究では，Allu が FGF21-Oxt 系を介して飲酒を抑制するかを健常マウスで検証した。また，開発したアルコール依存症モデルマウスにおいても Allu の飲酒抑制効果を検証した。

【方法】野生型および Oxt 神経特異的 FGF21 受容体欠損（KO）マウスへの Allu の投与前後に 2 瓶選択試験を行い，EtOH 嗜好性を評価した。次に，舐め行動解析（リック試験）により，EtOH-Allu 混合溶液に対する「欲求」と「おいしさ」の指標を測定した。また，作製したアルコール依存症モデルマウスに Allu を投与して飲酒抑制効果を検証した。

【結果・考察】Allu による有意な飲酒抑制は，野生型マウスで認められ，KO マウスでは消失した。EtOH 溶液への Allu の添加は，溶液に対する「おいしさ」の指標を変化させずに「欲求」の指標だけ低下させた。また，Allu による飲酒抑制効果は，アルコール依存症モデルにおいても認められた。本効果は Allu 投与を中断した後も持続した。Allu は肝臓から FGF21 分泌を促進し，脳視床下部 Oxt 神経に作用して，飲酒欲求と飲酒量を低減させる。Allu は依存症モデルでも飲酒抑制効果を示す。

（４） 微量栄養素の生体感知機構研究からひも解く食嗜好形成の神経基盤

中島健一朗[1,2]，平　修[3]（[1]名古屋大学大学院 生命農学研究科，[2]生理学研究所，[3]福島大学）

ヒトをはじめ，雑食性の動物は様々な食物の中から何を食べるかを選択する。このプロセスにおいて，味覚や内臓感覚は食物の価値の判断基準として大きな役割を担う。一方，食物の好みは常に一定ではなく，肉体や精神状態など様々な要因で変化する。特に，元々好きでなかった味の食物を後に好きになる仕組みは未だ不明な点が多い。そこで，私たちは，全ての動物のエネルギー産生において必須な微量栄養素であるビタミン B1 の欠乏・回復に応答する腸脳軸の実態解明を通して，後天的に食嗜好が形成される際にトリガーとして働く神経細胞やメカニズムの特定を試みている。本発表では，その最近の成果について報告する。

（５） 希少糖アルロース/腸 GLP-1 放出による摂食抑制作用を担う視床下部神経の同定

北野里佳，増田雄太，清水天幸，大林健人，岩崎有作
（京都府立大学大学院 生命環境科学研究科）

過食を成因とする肥満は世界希望で増加の一途をたどる中, 副作用のない安全で有効な薬/食品機能成分は未だ開発されていない。我々は，カロリーゼロの希少糖アルロースが，副作用無しに過食・肥満を改善することを見出した（Y. Iwasaki et al. ***Nat Commun*** 2018）。この作用には, 腸ホルモン GLP-1 分泌促進による求心性迷走神経活性化が必須であった。しかし，本作用における中枢機構は全く分かっていない。そこで本研究では，アルロース/腸 GLP-1 放出による摂食抑制作用を担う視床下部責任神経の同定を試みた。

アルロースを C57BL/6J 雄性マウスの胃内へ単回投与すると, 視床下部のうち室傍核と視索上核において c-Fos（神経活性化マーカー）発現量を有意に増加させた。この作用は，GLP-1 受容体のノックアウトまたは迷走神経切断により有意に減少した。アルロースは，室傍核と視索上核のバソプレシン神経において有意に c-Fos 発現を増加させた。アルロースによる摂食抑制作用は，バソプレシン受容体阻害剤の側脳室内投与で消失した。さらに, 視索上核ではなく，室傍核のバソプレシン神経の神経活動を化学遺伝学的手法にて抑制すると，アルロースの摂食抑制作用はほぼ消失した。

アルロース/腸 GLP-1 放出による摂食抑制作用を調節する神経は，主に視床下部室傍核のバソプレシン神経であることを明らかにした。

（６） Central action of D-Allulose to activate the hypothalamic anorexigenic neurons and suppress feeding in mice

Yermek Rakhat[1,2], Nazymgul Kulzhanova[1,2], Daisuke Yabe[2,3,4], Yutaka Seino[3], Toshihiko Yada[1,2,4]
([1]Center for Integrative Physiology Division of Integrative Physiology, Kansai Electric Power Medical Research Institute,
[2]Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism/Rheumatology and Clinical Immunology, Gifu University Graduate School of Medicine,
[3] Yutaka Seino Distinguished Center for Diabetes Research, Kansai Electric Power Medical Research Institute,
[4]Center for One Medicine Innovative Translational Research, Gifu University Institute for Advanced Study)

D-Allulose, a zero-calorie rare sugar, reduces blood glucose and food intake, thus ameliorating type 2 diabetes and obesity. Previously it was found that orally administered D-Allulose induces glucagon like peptide-1(GLP-1) secretion from the gut

and activates vagal afferent nerves. On the other hand, it was reported that D-Allulose does not pass through the blood-brain-barrier in a substantial amount.

Recently, a novel blood to brain transport route has been found: tanycytes, a subset of glial cells, are able to transport relatively large molecules from the periphery to the third ventricle, which include leptin, insulin and glucagon like peptide-1 receptor agonists. This finding pushed us to investigate the direct effect of D-Allulose on the neurons in the hypothalamic arcuate nucleus (ARC), the feeding center, and the effect of intracerebroventricularly (icv) injected D-Allulose on feeding in mice.

We found that icv injected D-Allulose reduces food intake from 1~4 hours after injection. D-Allulose (1.7~5.6 mM) directly interacted with the ARC neurons isolated from mice and increased $[Ca^{2+}]_i$ in the anorexigenic GLP-1-responsive and proopiomelanocortin (POMC) neurons. The D-Allulose-induced $[Ca^{2+}]_i$ increases were blocked by GLUT5 antagonist.

These results demonstrate a new pathway that D-Allulose directly activates ARC anorexigenic neurons via GLUT5 and inhibits feeding. This study together with the known GLP-1-vagal afferent pathway, shows that D-Allulose evokes two principal metabolic regulatory systems, which may underlie its outstanding ability to ameliorate diabetes and obesity.

（7） 腸溶化蛋白の摂食抑制・抗肥満作用

河田慶太郎 [1]，喜多俊文 [1,2]，西澤　均 [1,3]，下村伊一郎 [1]
（[1] 大阪大学 医学系研究科 内分泌･代謝内科，
[2] 肥満脂肪病態学寄附講座，[3] 代謝血管学寄附講座）

胃バイパス術後の摂食低下作用は, 消化管の機械的膨張刺激に加え何らかの栄養刺激が関与すると想定されている。私たちは少量の未消化のタンパク質が小腸上部に到達することが満腹感を与えるシグナルの一つとなる可能性を, タンパク質を封入した腸溶化コーティングカプセルを用いて検証した。正常 B6 マウスに一夜絶食後，4 μL 用量の腸溶カプセルに封入したホエイやカゼインタンパク質を投与した結果, 摂食開始 1 時間の摂食量が有意に低下した。またより平均分子量の大きな大豆タンパク質等では 2 時間までの有意な摂食低下を認めた。さらに，オートクレーブ加熱処理により難溶高分子化したタンパク質を封入した場合には, 8 時間までの有意な摂餌量低下を認めた。高脂肪食を 1 月間給餌した B6 マウスに腸溶カプセルに封入した大豆タンパク質を週 5 日 2 週間投与したところ，対照群に比して有意な体重・肝重量・肝脂質の低下を認めた。また高脂肪食摂餌量や皮下脂肪量は減少傾向を示した。以上から高分子タンパクを直接小腸に到達させることで, 摂食低下, 体重減少作用をもたらすことが示された。今後，腸溶化タンパク質投与による摂餌低下に関わるメカニズム研究を進めたい。

（8） 視床下部室傍核ドーパミンニューロンの摂食行動における役割

河野大輔 [1]，Winda Ariyani[1]，吉川千遥 [1]，常岡明加 [1]，一瀬　宏 [2]，北村忠弘 [1]
（[1] 群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野，[2] 東京工業大学 生命理工学院）

我々は以前に, DNA メチル化酵素である DNMT3A が，視床下部室傍核においてチロシン水酸化酵素遺伝子（*Th*）を標的とし，正常な体重の調節に必須の働きをしていることを報告した。そこで本研究では，室傍核 TH（ドーパミン）ニューロンの摂食行動における役割を調べた。室傍核特異的 *Th* 欠損マウスでは，24 時間絶食後の再摂食において，食事開始から 1 時間後における摂食量が減少していた。また，再摂食 1 時間後に室傍核 TH ニューロンの cFos 発現が増加していた。Th-Cre マウスの GCaMP ファイバーフォトメトリーを用いて短期の詳細な摂食行動を解析したところ，室傍核 TH ニューロンは，食事消費期において活性化していた。DREADD により室傍

核 TH ニューロンを活性化または抑制すると摂食量および消費期間が増加または低下した。順行性トレーサーや dLight1.1，ドーパミン受容体拮抗薬などを用いて投射先を調べたところ，外側手綱核のドーパミン 2 型受容体が関与していた。さらに，肥満マウスにおける *Th* 発現細胞数の増加も確認できた。これらから，エピジェネティックに肥満を誘導する室傍核ドーパミンニューロンは，外側手綱核に投射して食事の消費行動を促進する役割を担っており，肥満により変化するニューロン群であることが示唆された。

（9） 食品への増粘剤添加による味覚への影響

前田知馨代[1]，安尾敏明[2]，諏訪部　武[2]，岩瀬陽子[1]，玄　景華[1]，坂井信之[3]，硲　哲崇[2]
（[1]朝日大学歯学部 口腔病態医療学講座 障害者歯科学，
[2]朝日大学歯学部 口腔修復学講座 口腔生理学，
[3]東北大学大学院 文学研究科 心理学）

歯科臨床の現場では，摂食嚥下障がい者の誤嚥リスクを減らすために，食品に増粘剤を添加して提供することがあるが，この増粘剤の添加により食品の味が変化したと訴えられる方が少なくない。そこで本研究では，味物質を増粘剤に添加した場合にその味覚受容や感受性，および嗜好性がどのように変化するのかを Wistar/ST ラットとヒト被験者を対象として検討した。その結果，ラットを対象とした電気生理学的実験では，基本味物質を市販の増粘剤（６種）のいずれかに混合した時の鼓索神経応答は，添加する味物質や増粘剤の種類に応じていくらかのバリエーションが生じはするものの，増粘剤の濃度（粘度）に応じて，ある種の傾向があることを見つけた。また，行動学的実験により，味物質の増粘剤への添加が，ラットの当該味物質への嗜好性を変化させることも明らかにした。ヒト被験者を対象として，味物質と増粘剤の混合の影響を Time-Intensity (TI) 法により官能評価をおこなったところ，その結果は，ラットで見られた結果を支持した。

（１０） げっ歯類における食を豊かにする風味知覚課題の開発

塩谷和基[1]，谷隅勇太[2]，村田航志[3]，大迫優真[4]，大貫朋哉[5]，高宮渉吾[6]，廣川純也[7]，櫻井芳雄[8]，眞部寛之[9]
（[1]立命館大学 生命科学部，[2]名古屋大学 医学部，[3]福井大学 医学部，
[4]Massachusetts Institute of Technology，[5]理研 Center for Brain Science，
[6]The University of Texas Southwestern Medical Center，[7]量子科学技術研究開発機構，
[8]同志社大学 脳科学研究科，[9]奈良県立医科大学 医学部）

風味感覚は食をより豊かにし，美味しさに重要な役割を果たす。風味感覚は，嗅覚と味覚の統合によって生み出される感覚である。しかし，風味知覚の神経メカニズムについては，ほとんど解明されていない。これまで風味研究は主としてヒトで行われてきたが，技術的な制約で限界があるため，なかなか進展しなかった。そこで我々はヒトのモデル動物としてマウスを用いた。まず，マウスが風味を知覚できるかどうかを調べるために，風味知覚課題を開発した。マウスは風味付き砂糖水（匂い分子を溶かした砂糖水）と砂糖水を識別するように，壁面に刺激ポートと報酬ポートが設置されたオペラントボックス内で訓練を行った。風味付き砂糖水が刺激ポートから提示された場合，マウスは 5 秒以内に報酬ポートに移動すれば，報酬を得ることができた。逆に砂糖水が提示された場合には，5 秒間，報酬ポートに行ってはならなかった。この課題の正答率は，約 1 ヵ月で 75%を超えた。また，この課題において嗅覚経路が知覚に必要であるかどうかを調べるため，嗅覚を遮断すると正答率が劇的に低下した。さらに，この課題において味覚経路が必要かどうかを調べるため，ベンゾカインをマウスの舌

に塗布して味覚を遮断した。これらのマウス群の正答率は，有意な低下が見られなかった。これらの結果は，げっ歯類もヒトと同様に風味を知覚することができ，風味知覚には嗅覚が最も重要であることが示された。

（１１） 食餌中の糖とタンパク質への応答における消化管ホルモンの機能：ショウジョウバエを用いた研究

吉成祐人[1,2]，星野　涼[3]，佐野浩子[4]，吉井大志[5]，近藤　周[6]，谷本　拓[7]，西村隆史[2]，丹羽隆介[1]
（[1]筑波大学 生存ダイナミクス研究センター，[2]群馬大学 生体調節研究所，
[3]筑波大学 理工情報生命学術院，[4]久留米大学 分子生命科学研究所，
[5]岡山大学 環境生命自然科学学域，[6]東京理科大学 先進工学部，[7]東北大学大学院 生命科学研究科）

我々は，ショウジョウバエにおいて，食餌由来の糖とタンパク質に対する応答に必須の役割を果たす２つの消化管ホルモンの研究の成果を報告する。

ショウジョウバエの成虫雌では，交尾によって腸内分泌細胞からニューロペプチド F（NPF）が分泌され，卵巣において生殖幹細胞の増殖を促す。我々は，この交尾依存的な NPF 分泌と生殖幹細胞の増殖に，食餌中の糖の存在が重要であることを見出した。すなわち，食餌に含まれるグルコースがポリオール経路においてフルクトースに変換され，フルクトースが腸内分泌細胞に存在する味覚受容体で感知されることによって，NPF の分泌を促されることを我々は見出した。この結果は，腸が体内で作られた糖を「味わう」ことで栄養状態を感知すること，このメカニズムが生殖機能の活性化に必須であることを，あらゆる動物を通じて初めて示すものである（Hoshino et al. *Science Advance* 9: add5551, 2023）。

一方我々は，様々な消化管ホルモンの機能を探る過程において，ある消化管ホルモンの機能低下時に，個体の摂食量，特にタンパク質摂取量が亢進することを見出した。この消化管ホルモンは，正常個体において，タンパク質の過剰摂取時に腸内分泌細胞から分泌され，腸管神経系を介してタンパク質摂食を抑制した。この結果から，我々は，この消化管ホルモンが，タンパク質を一定量以上摂取した個体の摂食を抑制する機能，すなわち「Protein Leverage Hypothesis」で想定されるメカニズムの一端を担う可能性があると考え，現在，詳細な機能を解析している。

（１２） Decoding VMH-Regulation of Metabolic Homeostasis

Teppei Fujikawa（UT Southwestern Medical Center）

The ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) regulates metabolic homeostasis including energy expenditure and food intake. Recent genetic studies using the omics approach reveal the complexity and heterogeneity of the genetic architecture of the VMH. We have built an invertebrate metabolic screening platform and found several genes in the VMH that were previously unrecognized as the metabolic regulator. Ligand-Dependent Corepressor-like (LCoRL) is one of those genes. LCoRL is highly expressed in the VMH. Genome Wide Association Studies (GWAS) have identified that LCoRL is highly correlated with body size and metabolism in humans, dogs, and livestock. However, neuronal and molecular mechanisms by which LCoRL regulates body size and metabolism are completely unknown. To investigate the role of LCoRL in the regulation of metabolism, we generated global LCoRL knockout mice and Cre-dependent conditional knockout mice. LCoRL KO mice showed abnormal growth curve in juvenile stages, although the body size and length of LCoRL mice in adults are comparable with littermate wild-type control mice. LCoRL mice showed decreased food intake in light-cycle and a steep spike in food intake at the begging of dark-cycle. Intriguingly, LCoRL KO mice are protected against diet-induced obesity. Currently, we are investigating the role of LCoRL in the VMH in the regulation of metabolism.

（１３） ビタミンＣ水溶液の選択摂取行動にフレーバー嗜好学習は関与するのかどうかの検討

安尾敏明，岩田周介，諏訪部　武，髙橋慎平，硲　哲崇，
（朝日大学歯学部 口腔機能修復学講座 口腔生理学分野）

「フレーバー嗜好学習」という「快感を呈する味刺激や内臓からの情報（無条件刺激；US）と連合した香り（フレーバー）（条件刺激；CS）を好ましく思うようになる学習」が存在すること（山本 2016 年）が報告されている。我々は，これまでに，ビタミン C（以下，VC）合成能が欠如した ODS ラットにおいて，VC 欠乏時に，酸に対する嗜好率やリック率が増加することを示してきた。しかし，VC 水溶液の選択摂取行動にフレーバー嗜好学習が関与するのかは不明である。そこで，本研究では，以下の 3 つの行動学的実験を行った。学習期間には，チェリーの香りを CS として用い，チェリーの香りづけをした VC 水溶液（CS+VC）またはグレープの香りづけをした水（CS-W）をラットに呈示した。試験 1 では，チェリーの香りづけをした水（CS+W）と CS-W を 2 瓶で 48 時間呈示した。試験 2 では，CS+VC と CS-W を 2 瓶で 48 時間呈示した。実験 1 では，ラットに学習期間を経験させた後に，実験 2 では，学習期間を経験させずに，VC 欠乏状態に移行させて試験 1 を実施した。実験 3 では，学習期間後にラットを 2 群に分け，VC 欠乏群には VC 非含有餌を，充足群には VC 含有餌を 2 週間与え，試験 1 と試験 2 を行い，再び試験 1 を行なった。3 つの実験の解析結果から，VC 欠乏ラットは，フレーバー嗜好学習を獲得せずに，VC 水溶液を選択摂取していた可能性が考えられた。

（１４） 環境温度の変化に伴う嗜好性変動メカニズムについて

長阪玲子，秋元美南，池田花菜
（東京海洋大学 食品生産科学科）

我々はこれまでに環境温度の違いによってマウス, 魚におけるマクロ栄養素の嗜好性が変化することを明らかにしてきた。その要因の一つとして，マウスにおいては *Akkermansia muciniphila* の膜タンパク質である Amuc1100 の関与を示唆している。また，マウスおよび魚類において環境温度の違いにより脂肪酸の種類による嗜好性が異なることも明らかにしている。しかし，それらのメカニズムは明らかになっていない。今回，マウス脳内の神経伝達物質，アミノ酸などいくつかのターゲットについて MALDI イメージング MS で解析した。具体的には 10 °C および 30 °C で馴化させたマウス脳を急速凍結し，切片にした後にイメージング質量顕微鏡をもちいてそれぞれのイオン強度を測定した。その結果，多くのターゲットで 10 °C 飼育より 30 °C 飼育のマウス脳における平均イオン強度が強いことが分かった。また環境温度によっていくつかのターゲットで脳内の局在および強度が異なることが分かった。このことから，環境温度が腸内細菌叢の変動を導くだけではなく，脳内神経伝達物質等の局在を左右して嗜好性を変化させていることが考えられた。

（１５） 食嗜好学習を担う脳内回路の探索に向けた実験系の構築

竹澤李奈，佐々木　努
（京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野）

患者の意思で食欲や食嗜好を制御することの難しさから，既存の食事療法では遵守率の低さが課題となっている。そこで, 本研究では食嗜好を制御する機序を回目するために，マウスにおいて食嗜好が逆転する D-serine 投与モデルを活

用し，その時に脳内で活性化した神経細胞の局在を同定することで食嗜好学習に関与する脳内部位を同定しようと考えた。実験条件の検討を行い，マウスに 2 種類の甘味アミノ酸溶液を呈示し，Lick 解析装置を用いて各溶液嗜好性の経時変化を測定することで，D-serine の腹腔内投与後 2〜3 時間で嗜好が逆転することを同定した。また，c-Fos 特異的に CreERT2 を発現し，Cre 依存的に tdTomato 及び hM3Dq-mCherry を発現するマウスに 4-hydroxytamoxifen (4-OHT) を腹腔内投与して，その時活性化した神経細胞を遺伝学的にラベリングした（記憶痕跡ラベリング）。その後, clozapine (CLZ) の腹腔内投与によりラベリングされた細胞を活性化できることを，マウスの脳切片の染色により確認した。今後は，このマウスを用いて D-serine による嗜好逆転が起こるタイミングで記憶痕跡ラベリングを行い，嗜好の逆転現象の確認と，同現象を担う神経ネットワークを，全脳の組織透明化による観察で同定していく予定である。

（１６） かつおだし摂取の時期が油に対する食欲に与える影響について

伏見駿亮，佐々木　努
（京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野）

【背景】日本食を特徴づける「だし」を含む汁物の摂取頻度は，肥満の各指標（BMI や腹囲）と負の相関関係にあることが報告されている。低脂肪食である日本食が食べ続けられる理由の一つにだしの利用が考えられるが, だしが食欲を調節する機序は未解明である。そこで本研究は，「だし摂取経験が食欲に影響を与える」という仮説を検証した。
【方法】さまざまな時期（胎生期，授乳期，離乳後（3〜7 週齢））に濃縮かつおだし 10％を経験させた。胎生期，授乳期には母マウスに，離乳後は子マウスにだし溶液を自由摂取させた。成体になったのち，0.5％コーン油を 4 日間自由に摂取させた。その後，リック試験により「欲求」を反映するバースト数と「おいしさ」を反映するバーストサイズにわけて食欲を評価した。リック試験では，コーン油（0.5, 1, 2.5, 5, 10 %）を 1 日 1 回，15 分間，明期に提示した。
【結果】胎生期群および授乳期群ではコントロール群と比較して，欲求の指標であるバースト数は有意に減少したが，おいしさの指標であるバーストサイズに有意な差は認められなかった。離乳後群では，バースト数に有意な差は認められず，バーストサイズが有意に減少した。
【考察】かつおだしの摂取がコーン油に対する食欲に与える影響が，胎生期・授乳期と離乳後では異なったことから，かつおだしによる食欲調節効果は，神経の発達段階に依存している可能性が示唆された。

（１７） 味覚先行経験による味覚報酬性の相対化への味覚報酬予期に関わる記憶の役割 ーラットでの継時的負の対比効果におけるリック微細構造分析ー

Shan Xiaochen[1]，Chongmankhong Jilada[1,2]，八十島安伸[1]
（[1] 大阪大学大学院 人間科学研究科 行動生理学研究分野，[2] 千葉大学 医学部）

味覚刺激の報酬価値はその味質・濃度への末梢・中枢情報処理によって決定されるが，その味覚情報処理系での生理学的プロセスだけではなく，味覚先行経験や後続する摂取後効果などの記憶系や内臓感覚系からの情報との相互作用によっても変動される。ラットに高濃度ショ糖溶液を繰り返し呈示するとその摂取量は漸増するが，その摂取量が安定した後，同一条件下でより低濃度のショ糖溶液を呈示すると（濃度ダウンシフト操作），低濃度ショ糖溶液の摂取量は，高濃度ショ糖溶液の摂取経験がない動物での摂取量に比べて有意に減少する。このような摂取量の減少を完了行動における経時的負の対比効果（consummatory successive negative contrast, cSNC）と呼ぶ。cSNC では低濃度ショ糖溶液の味覚報酬価値がより低減されるという相対化が生じたと考えられる。本研究では, cSNC への記憶の役割に着目した。先ず, cSNC パラダイムにおいて，ショ糖濃度のダウンシフト操作の

前後で時間間隔を広げた場合での cSNC 行動，そして，ショ糖呈示の文脈的環境刺激を操作した場合における予期様行動への文脈依存性について報告する。また，ダウンシフト操作の時間間隔中にタンパク合成阻害剤の投与によってタンパク合成依存性の記憶形成を阻害した場合での cSNC 行動を報告する。さらに，文脈刺激依存性の予期様行動に対するタンパク合成依存性記憶の役割を議論したい。

（１８） セマグルチドは高脂肪食摂取に関連する脳内報酬系の活動を選択的に抑制する

武田　理[1,2]，近藤邦生[2]，杉山利子[1]，有馬　寛[1]，箕越靖彦[2]
（[1]名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病･内分泌内科学，
[2]自然科学研究機構 生理学研究所 生体機能調節研究領域）

【目的と背景】GLP-1 受容体作動薬セマグルチドは著明な体重減少効果を有する。同薬は高脂肪食（HFD）への欲求と摂食量を減らすことから，脳内報酬系への関与が示唆されるが，現在も明らかとなっていない。そこで本研究では，HFD 摂食時の報酬系の活動に及ぼすセマグルチドの効果を調べた。

【方法と結果】報酬系に関わる脳領域である側坐核に細胞外ドーパミン濃度により蛍光強度が変化する蛍光センサーたんぱく質をマウスに発現させ，その蛍光強度の変化をファイバーフォトメトリー法にて読み取ることで，自由行動中のマウスにおける報酬系の活動を計測した。セマグルチドを投与しない対照群では側坐核において細胞外ドーパミン濃度が HFD 摂食時に持続的に上昇した。これに対して，セマグルチド投与群では HFD の摂食量が有意に低下すると共に，ドーパミン濃度の上昇が抑制された。一方，セマグルチドは新奇性に対する細胞外ドーパミン濃度の上昇には効果を及ぼさなかった。

【結論】セマグルチドは摂食に伴う報酬系の反応を選択的に抑制することにより摂食量を低下させる可能性がある。

（１９） 低血糖で活性化する求心性迷走神経サブクラスの発見と摂食亢進作用への連関

岩崎有作[1]，増田雄太[1]，豊岡真悠[1]，能美太一[1]，大林健人[1]，矢田俊彦[2]
（[1]京都府立大学大学院 生命環境科学研究科，
[2]関西電力医学研究所 統合生理学研究センター）

食欲不振は様々な健康障害と直結するが，有効な治療薬は未だ開発されていない。そこで，摂食亢進に関与する求心性迷走神経サブクラスへの期待が高まる。しかし，これまでの求心性迷走神経研究は，食後因子（高血糖，食後分泌ホルモン）の研究が多く，空腹因子との関連については不明な点が多かった。

我々は，マウスの求心性迷走神経から調整した単一細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度測定法を用いて，空腹因子：低濃度グルコースの求心性迷走神経への直接作用を調べた。その結果，求心性迷走神経の一部が低濃度グルコースによって活性化され，グルコース感受性神経が存在することを発見した。さらに，このグルコース感受性神経は，摂食亢進ホルモングレリンによっても活性化された。グレリンによる求心性迷走神経活性作用は，ex vivo と in vivo において，低濃度グルコース条件下で増強した。そして，この神経活性化と摂食亢進作用には相関がみられた。

以上の結果より，求心性迷走神経の一部がグルコース感受性神経であることを発見し，低血糖とグレリンがこれら神経に相互作用することで摂食亢進作用を調節していることを見出した。

（２０） 視床下部室傍核 CRH ニューロンのシングル核 RNA-seq 解析

菊地晶裕[1]，郷　康広[2]，近藤邦生[1]，箕越靖彦[1]
（[1]生理学研究所 生殖･内分泌系発達機構研究部門，
[2]自然科学研究機構 生命創成探究センター 認知ゲノム研究グループ）

視床下部室傍核 CRH ニューロンはストレス応答をはじめ，食欲や食嗜好の制御など，様々な機能を有する。我々は CRH ニューロンの多様性を遺伝子発現レベルで明らかにすることを目的に，シングル核 RNA-seq を行なった。クラスター解析により，視床下部室傍核 CRH ニューロンは 17 のクラスターに分かれ，これらのクラスターは 4 つのメジャークラスター（A，B，C，D）に分類できた。クラスターA はグルココルチコイド受容体（*Nr3c1*）を発現し，HPA 軸の制御に，グルタミン酸ニューロンであるクラスターB および GABA ニューロンであるクラスターC はホルモン応答の制御に関わる CRH ニューロンであると考えられた。また，クラスターD はこれまでに明らかにされていない新規クラスターであり，*Wnt3* を発現していた。免疫染色を行ったところ，社会的敗北ストレスを受けたマウスでは Crh と共発現する *Wnt3* の発現が有意に増加した。このことから，クラスターD はストレス応答の制御に関わることが示唆される。さらに，視床下部室傍核の non-CRH ニューロンについてもシングル核 RNA-seq 解析を行ったところ，クラスターD の発現プロファイルと類似した新規クラスターが存在した。このクラスターでは *Wnt4* が有意に発現していた。

（２１） 希少糖アルロース/腸 GLP-1 分泌によって活性化される 視床下部神経の Fiber Photometry 法を用いた神経活動の評価

増田雄太，北野里佳，清水天幸，大林健人，岩崎有作
（京都府立大学大学院 生命環境科学研究科）

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬が新規の抗肥満/摂食抑制薬として日本においても承認された。しかし，悪心・嘔吐等の副作用の問題がある。我々は希少糖 D-Allulose（Allu）による内因性の腸 GLP-1 分泌促進が，副作用なしに，過食・肥満を改善することを明らかにした（Y. Iwasaki, ***Nat Commun*** 2018）。そして，Allu 誘発 GLP-1 分泌促進は，視床下部の室傍核（PVH）と視索上核（SON）のバソプレシン（AVP）神経を活性化する予備的成果を得た。しかし，この AVP 神経活動の時間軸を含んだ詳細な解析はされていない。本研究では，Allu 投与後の視床下部 AVP 神経活動を，Fiber Photometry 法を用いて，覚醒・自由行動下にて測定した。

AVP-Cre マウスの PVH または SON に，AAV を用いて Cre 依存的に GCaMP を発現させた。Allu 溶液または生理食塩水を単回胃内投与し，AVP 神経における GCaMP の蛍光量の変化率（ΔF/F）を記録した。

PVH のΔF/F は Allu 投与後 5 分で最大値に達し，その後 90 分にかけて徐々に減少してベースラインに戻った。一方，SON のΔF/F も投与後 10 分でピークに達したが，120 分後もベースラインより高い値を示した。従って，PVH と SON は Allu に対して異なる活性化パターンを示した。

（２２） AgRP ニューロンにおけるカゼインキナーゼ１の役割

吉川千遥，北村忠弘，河野大輔（群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野）

近年，環境要因により肥満者が急増している。そこで環境要因に応答性のある機構であるエピジェネティクスに関連するシグナルに注目した。AgRP ニューロンにおいて，m^{6}A RNA 脱メチル化酵素の FTO が体重増加に働いていることを我々は見出している。AgRP ニューロンにおける FTO の標的を網羅的に調べたところ，最も強く脱メチル化される mRNA の一つとしてカゼインキナーゼ 1 が見いだされた。そこで，AgRP ニューロンにおけるカゼインキナーゼ 1 の役割を検討した。

Agrp-Ires-Cre マウスの弓状核に，Cre 依存的にカゼインキナーゼ 1 を発現する AAV を投与し，AgRP ニューロン特異的カゼインキナーゼ 1 過剰発現マウスを作成した。カゼインキナーゼ 1 過剰発現マウスは，体重と体脂肪量の著しい増加を呈した。また，摂食量の増加と食事開始期における摂食回数の増加が認められた。これらから AgRP ニューロンにおけるカゼインキナーゼ 1 は，摂食亢進と体重増加に働くことが示唆された。エピジェネティック関連因子は，食欲や体重の重要な調節機構を担っている可能性がある。

（２３） 肝臓における中鎖脂肪酸の β 酸化が MCT 特異的な食欲を制御する

丸山世倫[1]，松居　翔[1]，小林良祐[2]，堀居拓郎[2]，畑田出穂[2,3]，佐々木　努[1]
（[1]京大院 農 食品･栄養，[2]群馬大 生調研 ゲノム科学リソース，[3]群馬大 未来先端研）

【目的】高脂肪食は，その主成分が長鎖脂肪酸トリグリセリド（LCT）であり，中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）をほとんど含まない。LCT と MCT では生理作用が異なるため，両者を判別して摂取を調節する機序の存在の検証と解明を試みた。

【方法】中鎖脂肪酸の主な代謝臓器である肝臓特異的に，中鎖脂肪酸の β 酸化に必須である MCAD(中鎖脂肪酸 CoA デヒドロゲナーゼ)をコードする *Acadm* 遺伝子を欠損させたマウス（cKO）を作製した。2 瓶選択実験により，MCT 溶液および LCT 溶液に対する嗜好性を評価した。また，溶液の舐め行動解析（Lick 試験）により，各溶液に対する「おいしさ」と「欲求」という 2 つの指標を評価した。さらに，水または各種油をマウスに胃内投与し，投与後 2 時間の視床下部神経ペプチドの mRNA 発現量を測定した。

【結果と考察】cKO マウスの溶液嗜好性は，コントロールマウスと比較して，MCT に対してのみ有意に低く，LCT に対しては差がなかった。舐め行動の指標は，MCT 溶液に対する「欲求」のみ cKO マウスで有意に低く，「おいしさ」の指標は MCT・LCT いずれの溶液に対しても差はなかった。また，cKO マウスでは，コントロールマウスでみられた C8-TG 胃内投与後のガラニン発現の有意な増加が消失した。以上より， 肝臓の中鎖脂肪酸代謝が MCT に特異的な食欲を制御することが示唆された。

（２４） 褐色脂肪細胞を介した栄養素の摂取調節機構の解析

森　新，小栗靖生，松居　翔，都築　巧，佐々木　努
（京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野）

【目的】

褐色脂肪細胞は全身のエネルギー･代謝調節を担うが，栄養素の摂食調節における役割は未解明である。そこで本研究は，栄養素の摂取調節における褐色脂肪細胞の役割を解明することを目的とした。

【方法】

外科的手法を用いて，褐色脂肪除去マウスおよび，白色脂肪除去モデルとして鼠径部白色脂肪除去および生

殖器周囲白色脂肪除去マウスを作製した。また，選択的 β3 アドレナリン受容体作動薬の投与により，褐色脂肪の活性化マウスを作製した。これらのマウスに対して，異なる 2 種類（通常食 vs. 高糖質食，高脂肪食，高蛋白質食）を用いた食餌選択試験を実施し，主要栄養素に対する食選択行動を評価した。

【結果･考察】

褐色脂肪の欠損モデルでは，偽手術群と比較して，高糖質食の摂取量が有意に多かった。一方，白色脂肪の除去モデルでは，高糖質食の摂取量の増加はみられず，高糖質食の摂取抑制には褐色脂肪が特異的に寄与することが示唆された。また，褐色脂肪の活性化モデルでは，生理食塩水の投与群と比較して，高糖質食の摂取量が有意に低かった。さらに，選択的 β3 アドレナリン受容体作動薬の投与時に，単純糖質への嗜好性を抑制することが報告されている FGF21 の血中濃度の上昇を認めた。褐色脂肪の欠損および活性化は，それぞれ高糖質食の摂取量の有意な増加と低下を引き起こし，褐色脂肪が糖質の摂取調節に重要な役割を担うことが新たに示唆された。

（２５） NaCl のうま味増加作用

田中伽奈，桂川晴花，近藤高史（近畿大学 農学部 食品栄養学科）

うま味は五基本味のひとつであり，和食の基本である「だし」に欠くことのできない重要な味である。だしのおいしさが少量の NaCl 添加により増加することは経験的に知られているが，その理由は不明である。そこで，本研究では「NaCl 添加によりうま味が増加する」と仮説を立て，健康な女子大学生 7〜15 名を用いて，官能評価法により検討した。うま味基準液として，16 mM (0.3 %) L-グルタミン酸ナトリウム（MSG）をベースとして 1.3 倍ごとに濃度を増加させた 6 種類の溶液（S0〜S5）を調製した。テスト溶液として，S0 にさまざまな濃度の塩化合物を添加し，基準液と 2 点識別することにより，うま味強度と好ましさをスコア化した。その結果, NaCl の添加は, MSG のうま味強度と好ましさを濃度依存的に増加した。NaCl 以外の Na 塩（Na_2SO_4, $NaHCO_3$, Na gluconate）も，うま味強度と好ましさの両方を濃度依存的に増加した。Cl 塩（$MgCl_2$, $CaCl_2$, KCl, *N*-methyl-D-glucamine (NMDG)-Cl）は，うま味強度をわずかに増加したが，好ましさは増加しなかった。さらに, NMDG-gluconate (Na^+も Cl^-も含まない塩) の作用は, 最も小さかった。本結果から，うま味細胞に Na^+ 依存性うま味増幅機構が存在する可能性が示唆された。

（２６） 同質の味物質を混合した味溶液の内容物をラットは識別できるか？ ～味覚嫌悪学習を利用した行動学的実験～

高橋慎平，岩田周介，安尾敏明，諏訪部　武，硲　哲崇（朝日大 歯 口腔機能修復 口腔生理）

我々の研究室では，これまで，2 種類の味質の異なる味溶液（例えば，甘味と塩味，甘味と苦味など）を混合した場合，その混合液の含有物をラットが識別できることを行動学的実験により示してきた。本発表では，同質の味質（甘味または酸味）の 2 種混合溶液であってもその含有物を識別できるかどうかを，味覚嫌悪条件づけを用いた行動学的実験により検討した結果を報告する。本実験では，実験開始時 7 週齢の雄性 Wistar/ST ラットに甘味または酸味の混合溶液，または，その含有物の単体溶液を条件刺激として味覚嫌悪を条件づけたラットが，混合溶液と含有物溶液を提示された場合に般化を起こすかどうかを，10 秒間リック数測定法により検討した。その結果，般化パターンは条件刺激の種類によって異なるものの，ラットは同一味質の混合物であっても，ある条件においては，含有成分を識別できる可能性があることが示唆された。また，同時に混合味溶液に嫌悪条件づけされたラットの条件づけ消去過程にも興味ある知見が得られたので報告したい。

（２７） 精神的ストレスが味覚に及ぼす影響の神経メカニズムの解析

田中まゆひ[1,2]，Rattanajearakul Nawarat[3]，岡本士毅[4]，箕越靖彦[2]，三坂　巧[1]，中島健一朗[2,3]
（[1]東京大学大学院農学生命科学研究科，[2]自然科学研究機構生理学研究所，
[3]名古屋大学大学院生命農学研究科，[4]琉球大学大学院医学研究科）

ヒトにおいて精神的ストレスは過食や甘い食物の摂取を促進することが知られている。しかし，この変化を引き起こす脳内メカニズムは不明である。視床下部室傍核（PVH）に局在するコルチコトロピン放出ホルモン産生神経（CRH 神経）はストレスに対する生体応答の引き金として機能する。私たちはこれまでに，この神経が炭水化物と脂肪の食べ分けを決めることを見出している。そこで，本研究では精神的ストレス条件下での味覚受容における，PVH の CRH 神経の役割の検証を行った。

まず, C57BL/6J オスマウスを攻撃性の高いマウス(ICR 系統)により 5 分間攻撃させ, 引き続き金網越しに 1 晩同居させた。この社会性敗北ストレス条件下における味覚嗜好性をリッキングテストにより評価したところ，甘味嗜好性が有意に高まることがわかった。

次に，CRH-Cre マウスの PVH に Cre 依存的に抑制性 DREADD 受容体の hM4Di 遺伝子を発現する組換えアデノ随伴ウイルスを導入した。このマウスに社会性敗北ストレスを与えたところ，PVH の CRH 神経の活動を人工的に抑制していると甘味嗜好性の上昇が見られなくなった。以上の結果より，PVH の CRH 神経は精神的ストレス下において甘味の摂取を高める可能性があることが示唆された。

（２８） 市販飲料との組合せによる餅の苦味発生メカニズム

近藤高史，天野莉那，武藤悠作（近畿大学 農学部 食品栄養学科）

餅を食べる際に，アクエリアスなどの市販飲料と一緒に摂取すると苦味を感じる現象は，経験的に知られている。しかし，その理由は解明されていない。そこで本研究では，「餅を噛むことによって餅から苦味物質が口中に放出され，その苦味の感じ方（苦味強度）が飲料に依存して変化する」と仮説を立て，官能評価法により調べた。被験者として健康な大学生 8 名（男女，21-22 歳）を募集し, 約 13 g の餅片（焼餅，ゆで餅）をよく噛んだ後，アクエリアスを口内に入れて口中調味し，その時に感じる苦味強度（苦味スコア）をそれぞれ 2 および 4 と定義して，各種飲料の作用を 6 段階（スコア 0〜5）で評価した。その結果，もちの調理方法（ゆで／焼き）に関わらず，水との組合せでは全く苦味を感じなかったが，多くの市販飲料との組合せによりアクエリアスと同様の苦味を感じることを確認した。これら市販飲料の pH を測定したところ約 3.5 の商品が多かったため，pH を 5.0 および 7.0 に調整した飲料について調べた結果，pH 5.0 では苦味スコアが約 1/2 低下し，pH 7.0 ではゼロ（＝苦味なし）まで低下した。同様の結果は，有機酸溶液（pH 3.5, 5.0, 7.0）でも得られた。以上の結果から，予想されるメカニズムについて考察する。

（２９） FGF21-Oxytocin 系の肥満病態における意義の解析

森　基，井上可南子，小栗靖生，松居　翔，都築　巧，佐々木　努
（京都大学 農学研究科 食品生物科学専攻）

Fibroblast growth factor (FGF) 21 は, 視床下部の Oxytocin (OXT) 神経を活性化させ，単純糖質の嗜好性を抑制するが，肥満病態における変容と果たす役割は未解明である。そこで，肥満における FGF21 分泌能と OXT 神経の反応

性の変容，および，同系の機能欠損が摂食行動，体重調節に及ぼす影響を検証した。

糖応答性の FGF21 分泌を評価するため，食事誘導性肥満(DIO)モデルマウスを作成し，グルコース投与後の FGF21 濃度を ELISA で測定した。OXT 神経の FGF21 応答性を評価するため，FGF21 投与後の脳組織切片において神経活性化マーカーである c-Fos と OXT の二重染色を行った。また，OXT 神経特異的な FGF21 受容体欠損（Oxt-*Klb* cKO）マウスを作成し，DIO を誘導する高脂肪高ショ糖食を自由摂食させ，摂取量と体重を評価した。また，Oxt-*Klb* cKO マウスの単純糖質溶液に対する舐め行動を解析した。

DIO マウスでは，糖応答性の FGF21 分泌と，FGF21 による OXT 神経の活性化が消失した。また，Oxt-*Klb* cKO マウスでは，単純糖質に対する欲求が上昇し，体重が増加した。

以上より，肥満では，FGF21-OXT 系の調節異常が起こる。この系の機能異常は，単純糖質に対する欲求を高めて摂取量を増加させ，肥満を助長すると考えられる。

（３０） 視床下部分泌性小タンパク質 NPGL を用いた新規肥満モデルマウスの作製

成松勇樹，加藤正暉，岩越栄子，森脇翔悟，古満芽久美，浮穴和義
（広島大 院統合生命）

我々は視床下部から新規小タンパク質 neurosecretory protein GL (NPGL) を同定している。NPGL は視床下部弓状核で産生されることから，エネルギー代謝調節に重要な役割を果たすと考えている。これまで，C57BL/6 マウスを用いて NPGL の機能解析を行っており，NPGL は過食や脂肪蓄積を促すことを明らかにしている。特に，C57BL/6 マウスにおける NPGL 前駆体遺伝子（*Npgl*）の過剰発現では，9 週間という短期間で肥満を誘導することが明らかとなっている。一方で，C57BL/6 を用いた肥満マウスでは，インスリン抵抗性や脂質代謝異常は確認されていなかった。本研究では，高炭水化物食により肝臓機能が悪化することが知られている ICR マウスを用いて *Npgl* 過剰発現を行い，表現型を解析した。

高炭水化物食摂餌下の ICR マウスに 13 日間 *Npgl* を過剰発現した結果，摂食量，体重，白色脂肪組織重量が増加した。また，血糖値や血中インスリン濃度，膵臓における β 細胞が増加した。さらに，血中コレステロール濃度が増加し，肝臓における脂肪蓄積やインスリン抵抗性が確認された。以上のことから ICR マウス，高炭水化物食, NPGL を用いることで, C57BL/6 マウスと比較して，より早期に肥満や糖・脂質代謝異常を誘導できることが示唆された。これにより，新たな肥満モデルマウスの作製の可能性が示された。

11. 情動の本質を捉える最先端アプローチ

2023 年 9 月 25 日－9 月 26 日

代表・世話人：笠井淳司（大阪大学 大学院薬学研究科）
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）社会的不調における小細胞性オキシトシンニューロンの選択的脆弱性
宮道和成（理化学研究所 生命機能科学研究センター 比較コネクトミクス研究チーム）

（2）前頭前野における E/I バランスの異常と社会性行動
山室和彦（奈良県立医科大学 精神医学講座）

（3）仔マウスに対する行動における扁桃体海馬野神経細胞の役割
天野大樹（北海道大学 大学院薬学研究院）

（4）扁桃体中心核の神経回路が社会的新奇嗜好性を制御する
征矢晋吾（筑波大学 医学医療系･国際統合睡眠医科学研究機構）

（5）観察恐怖タスクにおける腹内側前頭前野の機能と自他の神経表象
黄　子彦（東京大学 大学院医学系研究科/定量生命科学研究所）

（6）恐怖学習中のマウス脳内における領域特異的なドーパミン放出動態
小澤貴明（大阪大学 蛋白質研究所）

（7）攻撃的覚醒状態に関わる神経回路の解析
高橋阿貴（筑波大学 人間系）

（8）青斑核サブシステムを介したストレスによる行動変容メカニズムの解析
勢力　薫（大阪大学 大学院薬学研究科）

（9）社会ストレスに夜脳代謝リモデリング
永井裕崇（神戸大学 大学院医学研究科）

（10）情動制御におけるセロトニン神経の役割について
永安一樹（京都大学 大学院薬学研究科）

（11）To do or not to do はどのように決まるのか
人羅（今村）菜津子（熊本大学 大学院生命科学研究部）

（12）疼痛制御分子による社会性行動の調節
吾郷由希夫（広島大学 大学院医系科学研究院（歯））

【参加者名】

高橋阿貴（筑波大学人間系），人羅（今村）菜津子（熊本大学），天野大樹（北海道大学大学院薬学研究院），山室和彦（奈良県立医科大学），永井裕崇（神戸大学大学院医学研究科），古屋敷智之（神戸大学大学院医学研究科），南　雅文（北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室），笠井淳司（大阪大学大学院薬学研究科），横山泰久（大阪大学大学院薬学研究科），六城宏紀（大阪大学大学院薬学研究科），出南恵大（大阪大学大学院薬学研究科）Tom Macpherson（大阪大学蛋白質研究所），比嘉なつみ（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科），小澤貴明（大阪大学蛋白質研究所），鍋倉淳一（生理学研究所），Muhang Li（RIKEN Center for Brain Sciences），吾郷由希夫（広島大学大学院医系科学研究科），大田康平（神戸大学大学院医学研究科），齋藤喜仁（理化学研究所脳神経科学センター），中嶋美紀（東京大学大学院薬学研究科），本宿雄基（熊本大学大学院薬学教育部），柳下晴也（東北大学大学院薬学研究科），松尾直毅（九州大学大学院理学研究院），永安一樹（京都大学大学院薬学研究科），征矢晋吾（筑波大学医学医療系･国際統合睡眠医科学研究機構），黄　子彦（東京大学大学院医学

系研究科/定量生命科学研究所），宮道和成（理化学研究所生命機能科学研究センター），森下良一（名古屋市立大学），奥野浩行（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科），上田修平（名古屋大学環境医学研究所），小澤享弘（名古屋大学環境医学研究所），齊藤　実（東京都医学総合研究所），野村　洋（名古屋市立大学），平野匡佑（名古屋市立大学大学院医学研究科），土元翔平（生理学研究所神経ダイナミクス研究部門），近藤邦生（生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門），和氣弘明（生理学研究所）

【概要】

本研究会では，情動の研究と理解において新しい視点を提供することを目的とし，神経科学，基礎医学，生物学から児童精神科に至るまで，多様な専門分野の研究者が参加しました。最新の神経生理計測法やオミクス解析などを用いた実験科学の進展を背景に，特に社会情動のメカニズムに焦点を当てた議論が展開されました。具体的には，げっ歯動物を用いた養育行動や観察恐怖タスクなどの新たな社会性行動試験に関する最先端の研究成果が紹介され，これらはほとんど論文掲載前のデータであり，参加者間で有意義な意見交換が行われました。また，ヒトの発達障害患者を対象とした臨床研究からは，前頭前野の神経活動が社会情動を含む脳機能の制御にどのように関与しているかについての新しい知見が報告されました。

この研究会では，情動が個体内で生じるだけでなく，社会的なつながりを通じて形成されるという点に光を当て，これまでの神経科学研究では見逃されがちだった視点からのアプローチが評価されました。さらに，情動の研究における人文科学の記述的アプローチと実験科学の詳細なメカニズムの理解を統合することの重要性が強調され，情動研究の新たな報告制としての社会情動の深い理解についても議論されました。全体を通じて，情動の多面的な理解が進む中で，新しい研究の方向性や概念の発展が促されると期待されます。

（1） 社会的不調における傍細胞性オキシトシンニューロンの選択的脆弱性

宮道和成（理化学研究所 生命機能科学研究センター 比較コネクトミクス研究チーム）

社会行動の基礎となる神経回路の解明はマウスを用いて急速に進んでいる。しかし各ニューロンタイプが社会的不調時にどのような病態学的影響を受けるのか分かっていない。例えば，社会行動の制御におけるオキシトシン（OT）ニューロンの重要性が示唆されているが，OT ニューロンの異なるサブタイプが社会的不調を誘発する胎生期の外的因子にどのように応答するのかは不明だった。そこで講演者らは，胎生期にバルプロ酸に暴露した社会性不調マウスを一細胞トランスクリプトーム解析により検討した。広範なニューロンタイプに転写レベルの変化が認められたが，特に小細胞性 OT ニューロンにおいては，シグナル伝達やシナプス形成などの重要な神経機能に関連する遺伝子の発現異常が選択的に蓄積し，OT 遺伝子の発現も著しく低下することが分かった。小細胞性 OT ニューロンは中枢神経系を選択的に支配し，社会的報酬にも関与することの知られるサブタイプである。さらに，新生期に OT ニューロンを化学遺伝学的に刺激すると，成熟後の社会的不調が回復し，小細胞性 OT ニューロンにおいて OT 遺伝子を含む複数の自閉症リスク遺伝子の発現も回復した。これらの結果から，視床下部の社会行動中枢にはトランスクリプトームのレベルでニューロンタイプ選択的な脆弱性が存在し，この脆弱性は新生期の神経刺激によって調節できる可能性が示された。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（２） 前頭前野における E/I バランスの異常と社会性行動

山室和彦（奈良県立医科大学 精神医学講座）

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; ASD）などの精神疾患では前頭前野における興奮性/抑制性（Excitatory/Inhibitory; E/I）バランスの異常だけでなく，社会的相互作用や行動の柔軟性に影響を与えることが知られている。また，虐待を受けた子どもは ASD 様症状を呈すると言われている。講演者らは，これらのモデルマウスを用いて精力的に研究を行ってきたが，その神経基盤はまだ不明な点が多く残されている。今回，ASD モデルである BTBR T+ Itpr3tf/J やネグレクトモデルである幼若期隔離マウスでは社会的相互作用の減少や常同行動がみられた。さらに，前頭前野の機能と社会性行動や常同行動の関連性を探るためにホールセルパッチクランプにて細胞の機能を解析したところ，前頭前野において E/I バランスの異常が明らかになった。さらに，ニューロモデュレーション（Deep brain Stimulation; DBS）や薬剤によって行動の異常だけでなく，E/I バランスも改善することが分かった。本研究の結果は，ASD などの精神疾患おける行動の特徴に関する理解を深めるだけでなく，新たな治療法の開発にも寄与する可能性がある。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答に加え，より詳細な神経回路の解析や遺伝子の関与の探求を通じて，これらの疾患のメカニズムをより詳細に解明していく今後の研究方針の議論も行われた。

（３） 仔マウスに対する行動における扁桃体海馬野神経細胞の役割

天野大樹（北海道大学 大学院薬学研究院）

内側視索前野（medial preoptic area; MPOA）は養育行動の発現において重要な脳領域であるが，MPOA に対するシナプス入力については不明な点が多い。そこで講演者らは MPOA に対してグルタミン酸作動性神経投射を送る扁桃体海馬野（Amygdalohippocampal area; AHi）について神経活動マーカーcFos を指標にして雄マウスで検討した結果，MPOA 投射型 AHi 神経細胞は養育行動だけでなく仔マウス攻撃時にも活動上昇を示していることが明らかになった。次に逆行性アデノ随伴ウイルスベクターに Cre リコンビナーゼ遺伝子を組み入れたベクターと化学遺伝学的手法を組み合わせることで，MPOA 投射型 AHi 神経細胞を活性化させた。この状態で仔マウス暴露を行ったところ，攻撃行動が促進され，養育行動が阻害された（Sato, 2020）。さらに仔マウスに対する攻撃時・養育時それぞれにおいて神経活動が上昇する AHi 神経細胞を Cre リコンビナーゼ標識して細胞特性を比較した。その結果，電気生理学的特性や遺伝子発現レベルにおいて有意な差が認められた。以上より攻撃時・養育時活性化する神経細胞がそれぞれ AHi に存在していることが示唆された。本講演では養育時に活性化する AHi 神経細胞に高発現するセロトニン 7 型受容体に着目した質疑応答が行われた。

（４） 扁桃体中心核の神経回路が社会的新奇嗜好性を制御する

征矢晋吾（筑波大学 医学医療系･国際統合睡眠医科学研究機構）

社会性を持つ動物にとって，見知らぬ他者との物理的距離を適切な範囲に維持することは円滑なコミュニケーションを行う上で必須である。一方で，他者との接近は情動応答の中枢である扁桃体を介して恐怖の情動を生起するとともに，自律神経，ストレス応答を惹起する。扁桃体が欠損することで恐怖の情動応答が減弱し，見知らぬ他者とのソーシャルディスタンスが近くなることから，これらのメカニズムへの扁桃体の関与が示唆

される。そこで講演者らは，扁桃体中心核（CeA）においてニューロペプチド B / W に結合する Gi タンパク共益型受容体（Npbwr1）を発現するニューロンが個体間距離の変化に応答して社会的行動を調節することを明らかにした。Npbwr1CeA ニューロンに Cre が発現するマウス（Npbwr1-iCre）を用いて，Npbwr1CeA ニューロンの細胞内カルシウム動態を測定した結果，新規個体との社会的接触により増加し，既知の個体との接触による変化は観察されなかった。Npbwr1CeA ニューロンは，扁桃体梨状移行領域，腹側 CA1 および分界条床核から直接シナプス入力を受けており，線条体毛様部，腕傍核，孤束核，および微細胞被蓋核（MiTg）に投射することが明らかになった。密な投射が観察された MiTg に焦点を当て，Npbwr1CeA ニューロンの投射繊維を光遺伝学的に抑制した結果，同種の新規個体との社会的接触時間の減少および個体間距離の増加が観察された。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（５） 観察恐怖タスクにおける腹内側前頭前野の機能と自他の神経表象

黄　子彦（東京大学 大学院医学系研究科・東京大学 定量生命科学研究所）

恐怖を感じている他者を観察すると，観察者でも恐怖反応が誘発される現象が知られている。この現象は情動伝染と呼ばれ，ヒトのみならず多くの動物種で観察される。これまで，観察者で誘発された恐怖反応が，神経生理学的にどのように表現されているかは不明であった。そこで講演者らは，マウスを用いた観察恐怖実験系において，観察マウスの腹内側前頭野（vmPFC）のニューロンの機能と神経表現を探索した。vmPFC の神経活動を光遺伝学的に抑制すると，逃避行動が減少した。また，in vivo カルシウムイメージングにより vmPFC の神経活動を記録すると，自動分類された 8 種類の行動クラスターとすくみ行動の両方が神経活動データからデコードできた。また，他者が電気ショックを受けるタイミングで活性化する，および抑制される 2 つの神経細胞群が同定された。これらの他者ショックで活性化した／抑制された神経細胞群の神経活動は，それぞれ自己のすくみ行動と負／正の相関を示し，vmPFC では他者状態と自己状態が混在した神経表現をしていることが明らかになった。さらに，カルシウムイメージング中に前帯状皮質（ACC）または基底外側扁桃体（BLA）から vmPFC への入力を抑制することで，他者の状態と自己の状態との同時表現には ACC および BLA から vmPFC への神経入力が必要であることがわかった。さらに，ACC-vmPFC および BLA-vmPFC の投射経路の活動抑制は逃避行動を亢進させた。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（６） 恐怖学習中のマウス脳内における領域特異的なドーパミン放出動態

小澤貴明（大阪大学 蛋白質研究所）

将来起こりうる嫌悪的な出来事に対する予測とそれに基づく回避行動は，動物にとって生存に不可欠な能力である。中脳ドーパミン神経は，恐怖条件づけのような嫌悪性学習の実現に重要な役割を果たしており，線条体におけるドーパミン放出は，嫌悪的な予測手がかりや嫌悪刺激そのものに反応して抑制されることが報告されている。しかし，予測手がかりと嫌悪刺激との関連を学習する際に，皮質および皮質下のドーパミン放出レベルがどう変化するかについては，ほとんど研究が行われて来なかった。この問題を解決するため，講演者らは，恐怖条件づけを行っている最中の，マウス前頭皮質，側坐核，扁桃体におけるドーパミン変化量の多点同時記録を行った。本研究では，一方の聴覚刺激（CS+）の後に微弱な電気ショック（US）を与え，他方の聴覚刺激（CS-）の後はそれを与えないという聴覚性分化恐怖条件づけ課題を用いた。実験の結果，CS+時のドーパミン放出が学習に依存して変化することがわかった。具体的には，側坐核では，CS+時にドーパミン量が有意に減少するよう

になった。一方，前頭皮質と扁桃体におけるドーパミン放出は，CS+中に増加するようになった。これらの結果は，恐怖学習中の脳内における領域特異的なドーパミン放出動態と，それらの協調活動が，個体の適応的な嫌悪性予測学習に重要な役割を果たしている可能性を示している。本講演では，これらの研究成果に対する質疑応答が行われた。

（7） 攻撃的覚醒状態に関わる神経回路の解析

高橋阿貴（筑波大学 人間系）

攻撃的覚醒とは，欲求不満や他者からの挑発などによって引き起こされる心的状態で，多くの場合攻撃行動を増加させる。講演者らは，攻撃的覚醒に関わる神経回路を明らかにするために，マウスの社会的挑発モデルを用いて解析を行っている。社会的挑発は，魚類から哺乳類まで様々な動物においてが攻撃行動を増加させることが観察されている。マウスの社会的挑発モデルでは，雄マウスのなわばりにライバル個体を直接攻撃できないようカゴの中に入れて置き，ライバル個体が見えているのに攻撃できない状態にしばらく置くと，攻撃的覚醒が高まりその後の攻撃行動が昂進する。講演者らの解析から社会的挑発により攻撃行動が増加する際に，外側手綱核から背側縫線核へのグルタミン酸投射ニューロン（LHb-DRN 投射）が活性化することが明らかになってきた。実際，オプトジェネティクスや DREADD を用いて LHb-DRN 投射ニューロンを抑制化すると，社会的挑発による攻撃行動の昂進が抑えられた。LHb からの入力を受ける DRN ニューロンの投射先を調べたところ，腹側被蓋野（VTA）への密な投射が行われていることが明らかとなり，DRN-VTA 投射ニューロンの活性化により攻撃行動が増加することも示された。これらの研究から，LHb-DRN-VTA 投射回路が社会的挑発による攻撃的覚醒状態に関与し，雄マウスの攻撃行動を昂進させることが明らかとなった。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（8） 青斑核サブシステムを介したストレスによる行動変容メカニズムの解析

勢力　薫（大阪大学 大学院薬学研究科）

ストレス応答は本来，生存確率を高めるために誘導される生体に必要な生理応答である。しかし，重度のストレスは単回でもトラウマ経験となり，情動機能に変調をもたらす場合がある。このような生理的なストレス応答から重度のストレス反応への転換にかかわる機序については不明な点が多く残されており，ストレスの種類や強度に応じた脳内反応の詳細や，行動変容の神経基盤を明らかにするため，講演者らは様々なストレスによる神経活動変化を全脳レベルで解析してきた。その中でも，社会的敗北ストレスによる行動変容にかかわる脳領域・細胞種の一つとして，青斑核ノルアドレナリン神経を介した新たな神経回路レベルのメカニズムを見出しつつある。そこで講演者らは，これらの組織イメージング解析に加えて，細胞種選択的なウイルスベクターの確立や，神経活動依存的な細胞・軸索標識，ファイバーフォトメトリーによるストレス経験中の神経活動計測を通して得られた，青斑核ノルアドレナリン神経のうち約 7%のサブ細胞集団を介した行動変容メカニズムに関する知見が紹介された。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（9） 社会ストレスによる脳代謝リモデリング

永井裕崇，古屋敷智之（神戸大学 大学院医学研究科薬理学分野）

社会や環境より受けるストレスは認知情動変容を招き，うつ病など精神疾患のリスクとなる。ストレスによる行動変化には，高次脳機能を担う前頭前皮質における神経細胞の機能形態変化が重要であると考えられているが，その細胞内機序は殆ど不明である。講演者らは超微細構造観察とマルチオミクス解析を用いて，社会ストレスに供したマウスの前頭前皮質に生じる変化を調べた。その結果，社会ストレスにより神経細胞の樹状突起が消失するとともにミトコンドリアの形態が変化すること，そしてミトコンドリアを有するシナプス選択的にシナプス構造の退縮が生じることを見出した。また，社会ストレスによりシナプス局在ミトコンドリアの機能が低下し，中央代謝系関連やミトコンドリア関連のタンパク質，代謝物質に著明な発現変動が生じることが明らかとなった。中央代謝系を標的とした分子生物学的操作により，ストレスによるシナプス細胞の機能構造減弱やミクログリア活性化，うつ様行動を抑制出来ることを見出しつつある。また，質量分析イメージングにより前頭前皮質と同様の中央代謝系変化を示した脳領域に着目し，当該脳領域と前頭前皮質を繋ぐ神経回路特異的に中央代謝系を操作することでストレスによるうつ様行動を減弱できることも見出した。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（１０） 情動制御におけるセロトニン神経の役割について

永安一樹（京都大学 大学院薬学研究科 生体機能解析学分野）

セロトニン神経は中脳から脳幹にかけてその細胞体が分布しており，大脳皮質から脊髄に至る中枢神経系のほぼ全ての領域へ神経投射を行っている。この神経系は抗うつ薬などの精神疾患治療薬の主要な作用点であり，特に背側縫線核（DRN）および正中縫線核（MRN）に存在するセロトニン神経集団が様々な情動の制御に関与すると考えられている。DRN セロトニン神経の選択的活性化は，げっ歯類において快情動をもたらす一方で，セロトニンの再取り込みを阻害する抗うつ薬はセロトニン神経伝達を非選択的に促進し，快・不快情動いずれももたらさない。これらの事実は，DRN セロトニン神経と同程度の不快情動をもたらすセロトニン神経の存在を示唆するが，その実態は不明であった。そこで講演者らは，MRN セロトニン神経がこの不快情動を司るセロトニン神経であることが明らかにした。
また, DRN セロトニン神経の活動性は抗うつ薬の慢性投与により上昇する一方，社会的敗北ストレスにより低下する。これにより，DRN セロトニン神経の活動性の長期的な変化がストレスへの耐性や抗うつ薬の効果の背景にある可能性が考えられるが，その分子メカニズムも不明である。最近講演者らは，セロトニン神経選択的トランスクリプトーム解析を実施し，このメカニズムについて得られた知見を報告しました。本講演では，これらの研究成果に関する質疑応答も行われました。

（１１） To do or not to do はどのように決まるのか

人羅(今村）菜津子（熊本大学 大学院生命科学研究部）

生物は，餌などの欲求刺激と天敵の匂いなどの嫌悪刺激に囲まれて生活しており，両者のバランスによって行動を起こすべきかどうかを選択している。従来の研究は欲求刺激あるいは嫌悪刺激のいずれかのみを提示した際の行動に着目したものが多く，欲求刺激に対して行動を起こす“To do”の神経経路，嫌悪刺激に対して行動を

抑制する“Not to do”の神経経路のそれぞれについては明らかになりつつあるものの，両刺激が共存する葛藤環境においてこれらの神経経路がどのようにバランスを取っているのかは明らかになっていない。

講演者らは独自の葛藤試験を構築し，葛藤環境における行動選択の神経経路メカニズム解明を目的として研究を行っている。この葛藤試験において，マウスは報酬（砂糖水）を得るために，嫌悪刺激（電気ショック）を受ける可能性のあるエリアを探索する必要がある。神経活動マーカーである c-Fos の免疫染色により，葛藤試験中に内側前頭前皮質（mPFC）および中脳水道周囲灰白質（PAG）が活性化することが示された。ファイバーフォトメトリー法により mPFC-PAG 経路活動を観察したところ，マウスが報酬を得るために動き始める時に活性化していた。さらに，同経路の光遺伝学的活性化は葛藤環境での報酬探索行動を促進し，反対に，経路の抑制は報酬探索行動を抑制した。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

（１２） 疼痛制御分子による社会性行動の調節

吾郷由希夫（広島大学 大学院医系科学研究科(歯)　細胞分子薬理学）

自閉スペクトラム症（ASD）は，社会性やコミュニケーションの障害，常同行動や興味・活動の限局化を中核症状とする神経発達障害の一種であるが，感覚刺激に対する反応亢進または低反応といった症状から，痛覚感受性の変化がみられる。現在，一部の非定型抗精神病薬が ASD 患者の易刺激性（かんしゃく，他害など）や興奮性（興奮，パニックなど）に対する薬物療法として本邦で承認されているが，中核症状に対する治療薬は無く，また痛覚感受性の変化をコントロールする治療法も見いだされていない。非侵害性刺激による痛み（アロディニア）や痛覚過敏は，ASD 患者の QOL を著しく損なう要因ともなっている。講演者らは，妊娠中の母親のバルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬・双極性障害治療薬・片頭痛予防薬）の使用が，子どもの ASD や小児自閉症のリスクを高めるとの臨床知見に着目し，これまでにバルプロ酸を用いた ASD 様モデルマウスを作製し解析を進めてきた。そのなかで胎生期のバルプロ酸投与マウスが，社会性行動の低下，学習記憶障害などの行動学的異常に加え，アロディニアや痛覚過敏を示すことを明らかにし，これらには性差が存在することを見いだした。また，疼痛制御を担う分子に作用するいくつかの薬物が，胎生期バルプロ酸投与マウスの社会性行動の低下を改善させることを発見した。本講演では，これらの研究成果発表に対する質疑応答が行われた。

12. シナプスで切り開く脳神経機能の理解

2023 年 10 月 19 日－10 月 20 日

代表・世話人：佐藤達雄（鹿児島大学）

所内対応者：吉村 由美子（視覚情報処理研究部門）

（１）Neural mechanisms to cope with lack of expected reward: role of dopamine

Masaaki Ogawa（Shiga University）

（２）Reward-Related Orofacial Movements: Mechanisms and Influence on Cortical Activities

Takayuki Yamashita（Fujita Health University）

（３）The organization of spatial coding in the hippocampal CA1 area

Yuichiro Hayashi（Kansai Medical University）

（４）Activity-dependent lateral inhibition signals for synaptic competition

Takeshi Imai（Kyushu University）

（５）Propagation and integration of excitatory post-synaptic potentials in cerebellar Purkinje neuron dendrite

Reo Higashi（Kyoto University）

（６）A dendritic basis for sensory tuning in the primary visual cortex

Haesuk Lee（Kagoshima University）

（７）My Thirty Years of Research on Developmental Synapse Elimination

Masanobu Kano（Tokyo University, Teikyo University）

（８）Dynamics of dendritic encoding during learning

Lucy M. Palmer（Florey Institute of Neuroscience and Mental Health）

（９）LEARNING IN INTELLIGENT SYSTEMS

Hiroshi Makino（Nanyang Technological University）

（10）The channel synapse mediates airway protective chemoreflexes

Akiyuki Taruno（Kyoto Prefectural University of Medicine）

（11）Optogenetic-based cardiac pacing in awake freely moving mice; toward psychosomatic correlation research

Jun Kaminosono（Kagoshima University）

（12）A vasopressin-to-oxytocin receptor crosstalk underlying paternal behavioral transition in mice

Kengo Inada（RIKEN）

（13）Neural circuit mechanisms of behavioral selection in a conflict scenario

Natsuko Hitora-Imamura（Kumamoto University）

（14）Verification of two different packaging models in glutamate and GABA co-release synapses: same or separate vesicles

Yuki Hashimotodani（Doshisha University）

（15）Alternative splicing of $Ca_V2.1$ EF-hand regulates calcium influx-sensor coupling for neurotransmitter release in mouse cerebellar synapses

Kohgaku Eguchi（OIST）

（16）Opposite actions of cAMP on action potential and transmitter release dynamically control outputs in Purkinje cells

Kei Furukawa（Kyoto University）

（17）Deciphering the Role of *Kdm5c/Kdm5d* X-Y Pair genes in neurodevelopmental disorders

Takao Tsukahara（Meikai University）

（18）Neuronal and Synaptic Influences on Brain Tumors

Naofumi Uesaka（Tokyo Medical and Dental University）

【参加者名】

狩野方伸（東京大学･帝京大学），稲田健吾（理化学研究所･生命機能科学研究センター），今井　猛（九州大学），上阪直史（東京医科歯科大学），小川正晃（京都大学），樽野陽幸（京都府立医科大学），Hiroshi Makino（Nanyang Technological University），Lucy Palmer（Florey Institute of Neuroscience and Mental Health），佐藤達雄（鹿児島大学），三木崇史（秋田大学），越智翔平（東北大学），金谷哲平（理化学研究所），村山正宜（理化学研究所），伊藤圭基（東京大学），野呂高之（東京大学），真鍋俊也（東京大学），木村梨絵（東京大学），菅谷佑樹（東京大学），Zhang Shu（東京大学），西尾奈々（東京大学），藤野修平（東京大学），植田禎史（東京女子医科大学），中山寿子（東京女子医科大学），丸山拓真（東京女子医科大学），奥野優人（帝京大学），渡邉貴樹（帝京大学），荒井　格（慶應義塾大学），大石光洋（慶應義塾大学），掛川　渉（慶應義塾大学），平山昭代（慶應義塾大学），松田恵子（慶應義塾大学），柚﨑通介（慶應義塾大学），西宗裕史（東京都健康長寿医療センター研究所），塚原飛央（明海大学），山田　玲（北里大学），山下貴之（藤田医科大学），小坂田文隆（名古屋大学），Kang Ze（名古屋大学），久場博司（名古屋大学），Shu Su（名古屋大学），陳　鶴昇（名古屋大学），Tsuji Mariko（名古屋大学），野間健太郎（名古屋大学），Binta Aleogho（名古屋大学），眞仁田紀子（山梨大学），實木　亨（三重大学），坂場武史（同志社大学），田淵詠梨（同志社大学），橋本谷祐輝（同志社大学），平井 向日葵（同志社大学），松井鉄平（同志社大学），宮野里菜子（同志社大学），小蔵正輝（大阪大学），山下愛美（大阪医科薬科大学），池之上遼人（生化学研究所），大森敏明（神戸大学），山下　哲（和歌山県立医科大学），橋本浩一（広島大学），小野宗範（金沢医科大学），東　玲於（京都大学），劉　品吾（京都大学），井下拓真（京都大学），川口真也（京都大学），林　康紀（京都大学），古川　慧（京都大学），緑川光春（京都大学），林　勇一郎（関西医科大学），小林祐介（岡山大学），江頭貴光（熊本大学），冨岡良平（熊本大学），人羅(今村)　菜津子（熊本大学），水野秀信（熊本大学），上薗冬樹（九州大学），入江良彦（鹿児島大学），柏谷英樹（鹿児島大学），何　詠珩（鹿児島大学），原口みさ子（鹿児島大学），奥野浩行（鹿児島大学），勝山　碧（鹿児島大学），上之薗知邑（鹿児島大学），菅野康太（鹿児島大学），神戸悠輝（鹿児島大学），城山優治（鹿児島大学），楠本郁恵（鹿児島大学），倉本恵梨子（鹿児島大学），桑木共之（鹿児島大学），坂田大治（鹿児島大学），田川義晃（鹿児島大学），玉川(中川)　直（鹿児島大学），堂園直貴（鹿児島大学），比嘉なつみ（鹿児島大学），Haesuk Lee（鹿児島大学），松永拓真（鹿児島大学），蓑部悦子（鹿児島大学），WANG XIANGHUI（鹿児島大学），ZHAO CHAOYUE（鹿児島大学），ZHANG BOWEN（鹿児島大学），Ali Momennezhad（鹿児島大学），Nathan Huynh（鹿児島大学），江口工学（沖縄科学技術大学院大学），勝木健雄（ソーラボジャパン㈱），山本雅裕（㈱東芝），泉谷芽生（生理学研究所），植松明子（生理学研究所），窪田芳之（生理学研究所），高橋泰伽（生理学研究所），鳴島　円（生理学研究所），山肩葉子（生理学研究所），吉村由美子（生理学研究所），米田泰輔（生理学研究所），山本真理子（生理学研究所），髙木正浩（生理学研究所）

【概要】

シナプス研究会は 25 年以上続くシナプス・神経回路に取り組む研究者が集う分野横断的な研究会である。神経科学では近年，様々な技術開発が進み，脳機能発現のメカニズムを分子・シナプス・細胞・回路・生体システムといった多くの階層レベルで解明しようという試みが盛んである。これらの分野の進歩に対応した研究会の取り組みが重要になる。

今年の研究会も例年通り，学術的な刺激と連携を大切にしながら，次世代の先端生命科学を切り開く若手研究者の育成するという展望のもと行われた。国内で素晴らしい成果を出されている研究者に講演をお願いし，一般演題・ショートトークを一般公募した。脳神経系を多くの階層で起きる生命現象を扱う演題を集めた。

また今年初の試みも四点行った。一つ目は，初めて所外での開催を鹿児島にて行った。二つ目は，一流研究者にキャリアの節目となった研究を振り返って説明頂き，若手研究者のキャリア形成を考える機会を提供した。三つ目としては，若手に最優秀発表賞を用意した。四つ目

は国外で活躍される若手独立研究者をお招きした。

研究会は，鹿児島大学の稲盛会館にて現地とオンラインのハイブリッド開催とした。特別教育講演 1 題，海外招待講演 5 題，国内招待講演 2 題，一般口演 5 題，ショートトーク 6 題の口頭発表が 2 日間に渡って行われた。スライスパッチクランプ，in vivo パッチクランプを用いたシナプス研究に加え，in vivo 回路研究，脳腫瘍，深層強化学習の神経回路基盤研究など，多岐に渡る内容の興味深い発表が続いた。

現地参加者は 43 名で，オンラインでも約 70 人が接続しており，発表後は，現地のみならずオンラインからの質問も多く，活発な議論が行われた。本研究会をきっかけとして各参加者に新たな研究方向性や共同研究が生まれることが期待される。

（１） Neural mechanisms to cope with lack of expected reward: role of dopamine

Masaaki Ogawa（Shiga University of Medical Science）

Rewards are often uncertain and not easily obtained. When we need to continue to pursue a particular uncertain reward, how do we achieve the goal of obtaining more of that reward? Even if the expected reward is not obtained and the negative outcome is disappointing, we should not give up on obtaining the reward. Instead, we need to learn to actively overcome the lack of expected reward and adjust behavior to obtain it again. This ability to cope with lack of expected reward is the key to pursuing uncertain rewards and ultimately obtaining more rewards. However, the neural mechanisms underlying this ability remain unclear.

To address this question, we developed a task that required head-restrained rats to continue to pursue a probabilistic reward by repeating a specific sequence of actions without any choice options. The task allowed us to monitor active behavioral switching toward the next opportunity to obtain reward after its omission. We combined the task with *in vivo* single-unit recording and single-cell calcium imaging from DA neurons in the ventral tegmental area (VTA), DA measurement in the nucleus accumbens (NAc), and optogenetics. We discovered that a subset of dopamine neurons in the ventral tegmental area exhibited increased responses to unexpected reward omission and decreased responses to unexpected reward, following the opposite responses of the well-known dopamine neurons that signal reward prediction error (RPE). The dopamine increase reflected in the nucleus accumbens correlated with behavioral adjustment to actively overcome unexpected no-reward. We propose that these responses signal error to actively cope with lack of expected reward. The dopamine error signal thus cooperates with the RPE signal, enabling adaptive and robust pursuit of uncertain rewards to ultimately obtain more rewards.

（２） Reward-Related Orofacial Movements: Mechanisms and Influence on Cortical Activities

Takayuki Yamashita（Department of Physiology, Fujtia Health University School of Medicine）

During reward-based learning tasks, animals make uninstructed orofacial movements that influence brain activity during reward anticipation and acquisition. Using task-performing mice, we investigated the details of these movements and their neuronal mechanisms. Our results show that orofacial movements can be induced without accompanying goal-directed actions. Moreover, we found that the orofacial motions upon reward-expecting cue presentation and those upon reward acquisition differed in amplitude and vigor and were distinguishable by a machine learning model. We also discovered that the mesolimbic dopamine pathway and the whisker primary motor cortex coordinate to drive these movements differentially for distinct movements. Furthermore, we investigated the circuit mechanisms underlying motor-related activity in the sensory cortex. In this talk, I will provide an overview of our recent findings.

（３） The organization of spatial coding in the hippocampal CA1 area

Yuichiro Hayashi（Kansai Medical University）

Recent long-term optical imaging studies have demonstrated that the activity levels of hippocampal neurons in a familiar environment change on a daily to weekly basis. Several studies, however, have provided evidence that each cell has a preconfigured activity level and physiological role. In an attempt to reconcile these seemingly incompatible observations on the long-term dynamics of hippocampal activity, neural activity in the mouse hippocampal CA1 area in four different environments were measured over several days. Although the activity level of hippocampal neurons fluctuated greatly in each environment across days, a significant correlation between the activity levels for different days was observed, and the correlation was higher for averaged activity levels across multiple environments. When the number of environments used for averaging was increased, a higher activity correlation was observed. Furthermore, the number of environments in which a cell showed activity was preserved. Cells that showed place cell activity in many environments had greater spatial information content and more stable spatial representation, and thus carried more abundant and stable information about the current position. In contrast, cells that were active only in a small number of environments provided sparse representation for the environment. These results suggest that each cell has not only an inherent activity level but also plays a characteristic role in the spatial coding.

（４） Activity-dependent lateral inhibition signals for synaptic competition

Takeshi Imai（Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University）

In developing brains, activity-dependent remodeling facilitates the formation of precise neuronal connectivity. Synaptic competition is known to facilitate synapse elimination; however, it has remained unknown how different synapses compete with one another within a post-synaptic cell. Here, we investigate how a mitral cell in the mouse olfactory bulb prunes all but one primary dendrite during the developmental remodeling process. We find that spontaneous activity generated within the olfactory bulb is essential. We show that strong glutamatergic inputs to one dendrite trigger branch-specific changes in RhoA activity to facilitate the pruning of the remaining dendrites: NMDAR-dependent local signals suppress RhoA to protect it from pruning; however, the subsequent neuronal depolarization induces neuron-wide activation of RhoA to prune non-protected dendrites. NMDAR-RhoA signals are also essential for the synaptic competition in the mouse barrel cortex. Our results demonstrate a general principle whereby activity-dependent lateral inhibition across synapses establishes a discrete receptive field of a neuron.

（５） Propagation and integration of excitatory post-synaptic potentials in cerebellar Purkinje neuron dendrite

Reo Higashi, Shin-ya Kawaguchi（Department of Biophysics, Graduate school of Science, Kyoto University）

Neurons receive numbers of inputs from other cells, which are converted into electrical potential across plasma membrane at synapses. Synaptic potentials at one point in a dendrite travel through the somatodendritic compartments, and are integrated to cause action potentials. In spite of the importance on the neuronal computation, it remains elusive how the membrane potential change spreads in a dendrite, since simultaneous patch-clamp recordings from multiple points in a complex branching dendrite is technically difficult. However, recent advances in genetically-encoded voltage indicators (GEVIs)

provided a powerful tool for approaching this issue in detail. Here, we expressed an improved version of the GEVI ASAP (St-Pierre et al., *Nat. Neurosci.*, 2014) in cerebellar Purkinje cells (PCs) in dissociated and organotypic culture. EPSPs were evoked by uncaging of MNI-glutamate by a 405 nm spot laser on a dendritic spine, and their propagation was monitored by the fluorescence change of ASAP throughout the arborization. We also examined the spatio-temporal pattern of integration of two EPSPs by simultaneously uncaging MNI-glutamate at two distant sites. In addition, multi-compartment model simulation was performed to analyze the experimental results from voltage imaging, which revealed that the characteristic shape of PC dendrite plays a critical role in their EPSP propagation pattern. In this talk, we will show the computational design of PCs and its strong relationship to their morphological design highlighted by a novel fluorescent imaging technique.

（6） A dendritic basis for sensory tuning in the primary visual cortex

Haesuk Lee, Tatsuo Sato（Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University）

Dendrites perform nonlinear computations with inputs from other neurons, exerting significant influence on the final output of the soma. Dendritic computational power revealed by in vitro studies fuels a view that dendrites should play a significant role in neuronal processing *in vivo*, even possibly as an independent functional subunit within a single neuron. However, our understanding about dendritic roles *in vivo* is still limited, due to technical challenges to find neurons with robust dendritic spikes *in vivo*, as well as to measure and manipulate dendritic activity of single neurons, particularly without impacting network activities. Here, we developed a novel approach optimized for single-cell investigation *in vivo*, combining two-photon population calcium imaging, single-cell DNA electroporation, two-photon dendritic imaging together with simultaneous one-photon optogenetic stimulation. Using the approach, we investigated how dendrites of layer 4 neurons in the mouse primary visual cortex contribute to one type of nonlinear visual processing. We selected neurons showing strong somatic activity for subsequent single-cell electroporation of DNA or synthetic calcium sensors. We found that the neurons exhibited strong global dendritic calcium transients in apical dendrites. Dendritic activity had similar sensory tuning to somatic one, but the tuning was sharper. We found no evidence of independent dendritic calcium transients in the absence of somatic activity. However, dendritic activity could remain even when somatic activity was suppressed pharmacologically, implying that the activity was dendritic regenerative calcium spikes. In order to investigate how dendritic calcium spikes causally contribute to sensory processing in a single neuron, we first expressed inhibitory opsins via single-cell DNA electroporation, then we loaded a synthetic calcium sensor Cal 520 via separate single-cell electroporation, and hyperpolarized distal dendrites by localized one-photon illumination. The illumination not only reduced the occurrence of dendritic calcium spikes, but also weakened somatic activity. Consequently, somatic tuning curves showed lower peaks, and broader tunings. Together, our findings demonstrate that dendrites play an active role in sharpening sensory tunings of L4 pyramidal neurons *in vivo*, at the first level of cortical visual processing.

（７） My Thirty Years of Research on Developmental Synapse Elimination

Masanobu Kano [1,2]（[1]Department of Neurophysiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
[2]Advanced Comprehensive Research Organization, Teikyo University）

Precise formation of neural circuits during development is a prerequisite for proper brain functions. Diverse and redundant synaptic connections are formed initially, and they are refined subsequently by strengthening some connections and eliminating others. This process is known as synapse elimination and is widely thought crucial for shaping mature neural circuits. Postnatal development of climbing fiber (CF) to Purkinje cell (PC) synapses in the cerebellum has been a representative model of synapse elimination in the developing brain. Each PC initially receives excitatory synapses from more than five CFs on the soma with similar strengths. During the first three postnatal weeks, synaptic inputs from a single CF are selectively strengthened and extend its innervation territories along proximal dendrites in each PC, while redundant synapses of the other CFs are eliminated from the soma. Most PCs eventually become innervated by single strong CFs on their proximal dendrites by postnatal day 20. In this talk, I will review the 30 years of research by our group on the mechanisms of CF synapse elimination.

（８） Dynamics of dendritic encoding during learning

Lucy M. Palmer（Florey Institute of Neuroscience and Mental Health / University of Melbourne）

The process of learning involves dynamic modification of neural signalling. Since they are the site of synaptic input, dendrites provide an ideal substrate for the flexible encoding of information required during learning. However, how dendritic encoding changes throughout learning is largely unknown. 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. These findings highlight the flexible signalling of dendrites and neurons, which drives the process of learning.

（９） LEARNING IN INTELLIGENT SYSTEMS

Hiroshi Makino（Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University）

Artificial intelligence (AI) and neuroscience could mutually be beneficial. While AI research could provide new theories and hypotheses about how the brain solves computational challenges, neuroscience could introduce new algorithms and network architectures to endow machines with human- or animal-like cognitive abilities. Although collaborations between the two fields have seen a resurgence in recent years, direct comparisons between artificially and biologically intelligent systems remain scarce. I will share our recent efforts to understand representation learning in both these systems. By training head-restrained mice and artificial deep reinforcement learning (RL) agents on the same tasks and analyzing task representations in their respective neural networks, we discovered that the representation learning in the mouse cortex shared key features of deep RL algorithms. A systematic hyperparameter search by evaluating thousands of deep RL

models revealed that behaviorally optimized AI models better recapitulated neural representation patterns observed in the biological system. These results highlight the remarkable similarities in representations between the two systems and demonstrate the utilities of such comparative approaches, which may define new research trajectories in the fields of AI and neuroscience.

（１０） The channel synapse mediates airway protective chemoreflexes

Akiyuki Taruno（Department of Molecular Cell Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine）

Among members of the calcium homeostasis modulator (CALHM) family, CALHM1 was originally identified as a pore-forming subunit of a slowly-activating voltage-gated channel with a wide pore that is permeable to adenosine triphosphate (ATP). Subsequently, a heterooligomer of CALHM1 and CALHM3, also referred to as CALHM1/3, was discovered as a fast-activating voltage-gated ATP-permeable channel. CALHM1/3 channels are expressed in taste bud cells where they mediate the action potential-dependent release of neurotransmitter ATP toward the afferent neurons, and consequently the perception of tastes. Remarkably, instead of synaptic vesicles, taste bud cells employ a noncanonical chemical synapse involving an ion channel pore as the conduit for neurotransmitter release. As chemical neurotransmission has been supposed to be mediated solely by Ca^{2+}-dependent exocytosis, this unique chemical synapse is termed “channel synapse”. Although the physiological relevance of the channel synapse in gustation has been clarified, it remains unknown where else the synapse exists and functions outside the tongue. Here, we generated a reporter mouse model for Calhm1 and Calhm3, screened over 40 organs for reporter protein expression, and revealed tissue distribution of cells expressing CALHM1/3. In the airway, we genetically, anatomically, and functionally identified the presence of channel synapses and its physiological relevance in airway protective chemoreflexes. Novel functions of the CALHM channel synapse will be discussed.

（１１） Optogenetic-based cardiac pacing in awake freely moving mice; toward psychosomatic correlation research

Jun Kaminosono，Yuki Kambe，Akihide Tanimoto，Tomoyuki Kuwaki，Akira Yamashita（Kagoshima University）

Several methods are commonly used to control the heart rate, including electrical stimulation and the administration of drugs. However, these methods can be invasive or affect other organs. Recently, optogenetic-based cardiac pacing has made it possible to stimulate the cardiac muscle in a non-contact manner. In many previous studies, pacing was applied ex vivo or in anaesthetized animals. Therefore, the physiological response of animals during optogenetic pacing remains unclear. Here, We established a method for optogenetic cardiac pacing in awake, freely moving mice and simultaneously measured electrocardiogram, blood pressure and respiration. We found that light-induced cardiac contraction produced blood flow and indirectly affected respiratory rhythm. In addition, light illumination allowed the heart rate of bradycardic mice to recover. This method can also be used to conduct psychosomatic correlation studies. We will also present a brief introduction to some ongoing behavioral experiments.

（１２） A vasopressin to oxytocin receptor crosstalk underlying paternal behavioraltransition in mice

Kengo Inada（RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research）

The adult brain can flexibly adapt behaviors to specific life stage demands. For example, while sexually naïve male mice are aggressive to the conspecific young, they start to provide caregiving to infants around the time when their own young are expected. How this behavioral shift from infanticidal to parental state is implemented at the level of neural circuits remains poorly understood. Oxytocin and vasopressin are neural hormones produced in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH). We have shown that oxytocin promotes parental caregiving behaviors of male mice. We herein show that vasopressin has a similar facilitatory function in paternal caregiving behaviors. Vasopressin activates oxytocin receptors (OTRs) as well as its canonical recepto rs, a phenomenon known as receptor crosstalk. Interestingly we found that vasopressin mediated parental behaviors are impaired by pharmacological blockage of OTRs. Conditional knockout of the *OTR* gene from the preoptic regions eliminates the facilitatory e ffects of both oxytocin and vasopressin, whereas the pharmacogenetic activation of *OTR* expressing neurons in these regions is sufficient to induce paternal caregiving behaviors. Collectively, our study demonstrates that both oxytocin and vasopressin conver gently activate a common downstream OTR signaling in a specific preoptic region. This is, to our knowledge, the first *in vivo* functional characterization of non canonical vasopressin to OTR crosstalk.

（１３） Neural circuit mechanisms of behavioral selection in a conflict scenario

Natsuko Hitora-Imamura（Fac. Life Sci., Kumamoto Univ.）

We are surrounded by various appetitive stimuli that promote behavior and aversive stimuli that prevent behavior In order to take action in a conflict scenario where we face both appetitive and aversive stimuli, we need to overcome fear in order to achieve the goal. However, the neural mechanisms of behavioral selection in a conflict scenario remain largely unknown. We establish hed a behavioral paradigm in which mice need ed to explore an experimental context where they might receive electric shocks in order to obtain sucrose solution. We identified a neural circuit involved in facil itating reward seeking behavior in a conflict scenario. *In vivo* Ca^{2+} imaging with f iber photometry revealed the circuit activation when mice started moving to obtain sucrose solution. Optogenetic activation and inhibition of the circuit promoted and suppressed reward seeking behavior in a con flict context but not in a no conflict context where mice could obtain sucrose solution without fear of being shocked. Detail s will be discussed at the meeting.

（１４） Verification of two different packaging models in glutamate and GABA co-release synapses: same or separate vesicles

Yuki Hashimotodani，Himawari Hirai，Takeshi Sakaba（Graduate School of Brain Science, Doshisha University）

It is now established that many neurons can release multiple neurotransmitters. Recent studies revealed that fast-acting neurotransmitters, glutamate and GABA, are co-released from the same presynaptic terminals in some adult brain regions. Granule cells (GCs), principle neurons in the dentate gyrus (DG), are innervated by the hypothalamic supramammillary nucleus (SuM) afferents that co-release glutamate and GABA. We recently demonstrated that long-term potentiation (LTP) is

induced at SuM-GC synapses by postsynaptic depolarization or NMDA receptor-dependent mechanisms. By both induction stimuli, LTP is selectively induced of glutamatergic transmission, but not of GABAergic co-transmission and is expressed by postsynaptic mechanisms. Through excitatory selective LTP, SuM glutamatergic/GABAergic co-transmission potentiates GC firing. While these studies indicate that LTP is expressed at postsynaptic site, it is not clear whether glutamate and GABA co-release could be presynaptically modulated. If both neurotransmitters are packaged into separate vesicles, presynaptic modulation is able to modulate glutamate and GABA release separately. On the contrary, if both neurotransmitters are co-packaged, presynaptic modulation will result in same effect on glutamatergic and GABAergic co-transmission. Therefore, to better understand how glutamate /GABA co-release synapses undergo presynaptic modulation, it is important to elucidate whether glutamate and GABA are packaged into same or separate vesicles in the SuM terminals. In this talk, we will present our recent results showing that glutamate and GABA are packaged in separate vesicles in the SuM terminals.

（１５） Alternative splicing of $Ca_V2.1$ EF-hand regulates calcium influx-sensor coupling for neurotransmitter release in mouse cerebellar synapses

Kohgaku Eguchi[1,2], Ryuichi Shigemoto[2]
（[1]Neuronal Rhythms in Movement Unit, Okinawa Institute of Science and Technology（OIST）,
[2]Institute of Science and Technology Austria（ISTA））

Coupling distance between presynaptic calcium influx and calcium sensors on synaptic vesicles (SVs) regulates the efficiency of the neurotransmitter release. In the process of postnatal developmental synapse maturation at parallel fiber (PF)-Purkinje cell (PC) synapses in mouse cerebellar cortex, Ca^{2+} influx and sensor coupling are tightened, and in parallel the EF-hand splicing isoform of P/Q-type voltage-gated calcium channel ($Ca_V2.1$), the major Ca^{2+} influx source, is switched from EFb to EFa. In hippocampal pyramidal neurons, $Ca_V2.1$[EFa] and [EFb] isoforms are almost equally expressed at synapses, and the synapses overexpressed $Ca_V2.1$[EFa] or [EFb] show a tight or loose coupling distance, respectively, compared to the untransfected synapses. These observations suggest that the developmental shift of the $Ca_V2.1$-EF hand isoforms possibly play a key role in tightening the Ca^{2+}-influx/sensor couplings for neurotransmitter release at PF synapses. To tackle this hypothesis, we generated a knock-in mice expressing only Cav2.1[EFb] in a Cre-dependent manner and crossed them with E3CreN driver mice expressing Cre selectively in cerebellar granule cells. We then examined the difference in the coupling distance at PF-PC synapses between the homozygous floxed $Ca_V2.1$[EFb] mice (EFb mice) and wildtype (WT) mice, which predominantly express the EFa variant, using electrophysiology and SDS-digested freeze-fracture replica labeling. The application of the slow Ca^{2+} chelator EGTA (EGTA-AM) to acute cerebellar slices from adult mice (postnatal 5-7 weeks) showed more attenuation of the stimulus-evoked postsynaptic currents in EFb mice than WT, indicating a looser coupling of $Ca_V2.1$[EFb] than [EFa] (64 % and 34 % for EFb and WT mice, respectively, $p < 0.001$, $n = 6$ cells in each). By the replica labeling, the measurement of the distance between gold particles labeling $Ca_V2.1$ and an SV docking site marker protein at the active zone of the PF bouton showed significantly longer nearest neighbor distances in EFb than WT mice (56 nm and 44 nm for EFb and WT mice, respectively, $p = 0.032$, $n = 80$ images from 4 mice in each), supporting the results of the electrophysiological experiments. Our results suggest that the developmental shift of the $Ca_V2.1$-EF hand splicing variants tightens the Ca^{2+} influx-sensor coupling at PF-PC synapses of mouse cerebellum.

（１６） Opposite actions of cAMP on action potential and transmitter release dynamically control outputs in Purkinje cells

Kei Furukawa，Takuma Inoshita，Shinya Kawaguchi
（Department of Biophysics, Graduate School of Science, Kyoto University）

The action potential (AP) has been classically thought as a very constant digital signal, but recent studies on cerebellar parallel and mossy fibers showed that AP conduction is modulated by cAMP, one of the major second messengers. Alteration of AP dynamically changes presynaptic Ca^{2+} influx and hence transmitter release, whereas cAMP is also known to directly affect release machinery at various CNS axon terminals. Thus, cAMP might have multiple effects on axonal signaling in parallel, but it remains elusive how these mechanisms interact to control axonal output. To study this issue, we used a cultured cerebellar Purkinje cell (PC), which allows direct patch-clamp recordings from intact axonal compartments. First, we examined how cAMP affects AP conduction in PCs. Our data from axonal recordings indicate that AP conduction was slowed by cAMP through decreasing the size of axonal AP. Specific reduction of axonal voltage-gated Na^{+} currents was also observed upon cAMP elevation, presumably resulting in smaller AP size. On the other hand, the functional facilitation of transmitter release by cAMP was evident at PC boutons, opposing to the suppressive effect of decreased Ca^{2+} influx upon a smaller AP on the release. Finally, we also examined how these counteracting mechanisms dynamically control the synaptic outputs. In this short-talk, we are going to highlight axonal elaborate mechanism showing diverse modulation of output by cAMP in a manner dependent on axonal path length.

（１７） Deciphering the Role of *Kdm5c/Kdm5d* X-Y Pair genes in neurodevelopmental disorders

Takao Tsukahara[1,3,4,5]，Sydney Willey[2]，Kenjiro Bandow[1]，Michael A Sutton[3,5]，Shigeki Iwase[4,5]
（[1]Division of Biochemistry, Meikai University School of Dentistry,
[2]Neuroscience Graduate Program, University of Michigan,
[3]Department of Molecular and Integrative Physiology, University of Michigan,
[4]Department of Human Genetics, University of Michigan,
[5]Michigan Neuroscience Institute, University of Michigan）

Autism spectrum disorder (ASD) and Intellectual Disability (ID) are more prevalent in males than females. Mutations in chromatin regulators are one of the most common causes of these disorders, however, whether such sex differences in the prevalence of ASD/ID are epigenetically regulated remains largely unknown. In this talk, we would like to introduce an intriguing case of the *Kdm5c/Kdm5d* gene pair, which reside on the X and Y chromosomes, respectively and encode histone 3 lysine 4 (H3K4) demethylases. H3K4 methylation is an epigenetic mark associated with active transcription, and 10 out of 12 H3K4 methylation related enzymes are mono-genetically linked with neurodevelopmental disorders, such as ASD and ID, making this modification an attractive hub to study these disorders.

Kdm5c escapes X chromosome inactivation, resulting in females expressing two copies of this gene, whereas males express a single copy of *Kdm5c/Kdm5d*. Remarkably, these two genes share approximately 86% identical amino acid sequences at the protein level, implying similar functionality. However, the heterozygous mutations of *Kdm5c* in males lead to severe ID symptoms, while females appear largely unaffected. This contrast raises the question of whether *Kdm5d* adequately compensates for the loss of *Kdm5c* in males.

Our research addresses this question by uncovering the

opposing functions of *Kdm5c* and *Kdm5d* in synaptic regulation. *Kdm5c*-KO (knock out) increases synaptic efficiency, whereas *Kdm5d*-KO decreases it. Overexpression of KDM5C suppresses synaptic efficiency, whereas KDM5D overexpression elevates it. Notably, this synaptic regulation is independent of the catalytic activity of KDM5C as a catalytic-dead mutant rescued the KO phenotype. These findings underscore a critical function independent of H3K4 demethylase activity residing within *Kdm5c/Kdm5d* that regulates proper neurodevelopment.

Our results suggest a model in which the X-Y pair, *Kdm5c/Kdm5d*, compete with each other to balance synaptic strength, and thus maintain an optimal level of neural excitability for proper brain development. Therefore, in males, intact expression of *Kdm5d* exacerbates, rather than suppresses, the phenotype driven by the loss of *Kdm5c*, providing a potential explanation for the sex-bias prevalence of ASD/ID.

（１８） Neuronal and Synaptic Influences on Brain Tumors

Naofumi Uesaka[1], Daisuke Kawauchi[2]

（[1]Cognitive Neurobiology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, TMDU,
[2]Department of Biochemistry and Cellular Biology, NCNP）

Microenvironments surrounding brain tumors are known to support the progression of brain tumors. Recent researches indicate that tumor cells co-opt normal neurons through neural activity and synapse formation, thereby contributing to tumor progression. Given the brain's diverse neuronal landscape, individual tumors may adopt various growth strategies in response to their specific environments. Therefore, it is crucial to explore the diverse growth mechanisms through various tumor-neuron interactions and to understand their similarities and differences toward establishment of new therapeutic avenues. Our study investigates the proliferative response of two representative brain tumors (gliomas and medulloblastomas) in spontaneous and PDX mouse models. We employ conditional activation of various neuronal types to assess its impact on tumor growth. Our preliminary findings suggest that tumor cell growth is either positively or negatively influenced by the type of neuron activated. To clarify how the tumor cells translate neural activity into cell growth, we are currently focusing on neurotransmitters and ions as a bioactive substance and an intracellular second messenger, respectively. We are analyzing their impact on both the proliferation and invasion capabilities of tumor cells. Further insights will be discussed in this meeting.

13. 価値判断を生み出す脳の仕組み
点と線から神経回路のスケーラビリティーを捉えられるか？

2023 年 9 月 25 日－9 月 26 日

代表者：山田　洋（筑波大学 医学医療系 生命医科学域 認知行動神経科学研究室）
所内対応者：磯田昌岐（生理学研究所 認知行動発達機構研究部門）
世話人：則武　厚（生理学研究所 認知行動発達機構研究部門）

（1）予期による感覚情報表現の鋭敏化を制御する非一次視床-皮質回路
村山正宜（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

（2）知覚意思決定バイアスに関わる前頭前野―皮質下回路
廣川純也（量子科学技術研究開発機構）

（3）点と線から問う，価値更新戦略を左右する前頭前野―皮質下ネットワーク
小山　佳（量子科学技術研究開発機構）

（4）柔軟な報酬獲得戦略を導く認知多様性の脳神経回路動態の解明
佐々木　亮（京都大学 大学院医学研究科）

（5）価値判断におけるヒト視床下部と報酬関連領野との機能的結合
小川昭利（順天堂大学 医学部）

（6）ヒトの価値判断行動を最も良く説明するプロスペクト理論がサルの報酬系神経回路で実現される仕組み
山田　洋（筑波大学 医学医療系）

（7）食べ物の好き嫌いを生み出す脳の計算
鈴木真介（一橋大学 ソーシャル・データサイエンス研究科）

（8）未来の意思決定のために自他の成功確率を予測し比較する神経回路の解明
宮本健太郎（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

【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），出野　明（龍谷大学），伊東　諒（京都大学），岩沖晴彦（量子医科学研究所），上原一将（豊橋技術科学大学），植松明子（生理学研究所），小川昭利（順天堂大学），尾崎晴美（名古屋大学），小山　佳（量子科学技術研究開発機構），加藤利佳子（京都大学），兼子峰明（生理学研究所），菊池佳奈（豊田中央研究所），郷田直一（生理学研究所），鴻池菜保（京都大学），後藤優仁（生理学研究所），小林稔季（東京大学大学院），小松英彦（生理学研究所），阪口　豊（電気通信大学），佐々木　亮（京都大学），鮫島和行（玉川大学），鈴木涼月（名古屋市立大学），鈴木真介（一橋大学），土元翔平（生理学研究所），坪　泰宏（立命館大学），戸松彩花（生理学研究所），中村晋也（生理学研究所），南條啓孝（生理学研究所），二宮太平（生理学研究所），則武　厚（生理学研究所），服部芳輝（筑波大学），廣川純也（量子科学技術研究開発機構），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），村山正宜（理化学研究所），山田　洋（筑波大学），山田泰司（玉川大学大学院），山中　航（順天堂大学），蘭　子国（京都大学）

【概要】

我々の意思決定や行動の礎には，価値判断がある。本研究会は，この価値判断を生み出す神経機構を明らかにしてきた気鋭の研究者を演者として招き，最先端の知見の共有と多様で活発な議論を通して，価値判断を生み出す脳の生理的な仕組みの理解を目的とする。特に局所レベルから全脳レベルまでの異なるスケールにおける価値判断の脳内処理，そしてそのスケーラビリティを可能にする脳の仕組みの解明を試みる新たな潮流・展開に着

目し，その脳機能の生理的な理解に迫る。げっ歯類・マカクザル・ヒトを対象として，多点同時記録による複数脳部位の神経活動記録・化学遺伝学的手法を用いた因果的神経回路操作，ECoG・fMRI・二光子を用いた脳機能イメージング，および計算論といった様々な先進的手法を応用し，これまでの手法では明らかにすることができなかった価値判断に関する神経回路の活動を明らかにした研究者が登壇する。

（1） 予期による感覚情報表現の鋭敏化を制御する非一次視床−皮質回路

村山正宜（理化学研究所 脳神経科学研究センター 触知覚生理学研究チーム）

感覚入力に対する認知的な価値判断は，脳の情報表現に依存する。情動価を伴う感覚入力は当然ながら，伴わない入力に対してでも脳は情報表現を変容させる。例えば，繰り返し呈示される単純な入力であっても，脳は感覚応答の表現を鋭敏化，または鈍化させる。このような単純入力による情報表現の変容は，価値判断に寄与すると考えられるが，その詳細な回路メカニズムは明らかになっていない。本研究では，同一の感覚入力の繰り返しであっても，刺激タイミングが予期可能な刺激列とそうでないランダムな刺激列において大脳皮質の情報表現が変容するかを検証し，その要因となる回路メカニズムの解明を試みた。我々は，マウスに感覚入力に対する予期を惹起させるために，マウスの前肢へ一定間隔（5 秒間隔）の繰り返す触覚刺激，または予期不可能なランダム間隔での刺激を与え，細胞外記録により前肢一次体性感覚皮質（fpS1）から感覚応答を記録した。その結果，予期可能な刺激は，刺激選択性の低い V 層錐体ニューロン（非応答ニューロン）の集団全体を一様に抑制した。一方で，刺激選択性の高いニューロン（応答ニューロン）の活動を促進した。全体としては，fpS1 における触覚応答の情報表現は，鋭敏になることが明らかになった。また，V 層錐体ニューロンの遠位樹状突起からの 2 光子イメージングにおいても，細胞外記録で観察されたように，時間的に予測可能な刺激が樹状突起における情報表現を鋭敏にすることを見出した。この予期に関連した情報表現の鋭敏化には，fpS1 の表層に軸索を投射する視床の非一次視床核である VM 核（Ventral Medial thalamic nucleus）が関与していることを発見した。具体的には，以下の 4 点の証拠を見出した。1）予期可能な刺激は VM 核のニューロンを活性化するが，ランダムな刺激は VM 核を活性化しない。2）VM ニューロンの軸索は単シナプス的に V 層錐体ニューロンの遠位樹状突起を活性化し，応答ニューロンの発火活動を促進した。3）V 層錐体ニューロンの細胞体は，VM ニューロンの軸索で活性化される介在ニューロンにより抑制性の入力を受ける。4) fpS1 への VM 入力を光遺伝学的に不活性化すると，V 層錐体ニューロンに対する予期に関連した抑制効果が減弱した。これらの結果は，時間的に予期可能な刺激が非一次視床−皮質回路を駆動し，遠位樹状突起は単シナプス的に活性され，細胞体は 2 次シナプス的に抑制されるとで，結果的に大脳皮質の感覚情報表現は鋭敏化されることを示す。このように我々は，情動価を伴わない刺激であっても，予期によって情報表現が鋭敏化されることと，これを支える回路メカニズムを見出した。このような情報表現の変容は，動物の認知的な価値判断に作用しうるだろう。マウス利用の利点を活かすシステム神経科学的アプローチでは，脳機能と巨視的な領域間連携との因果律解明にとどまらず，局所回路の動作原理を必要であれば sub-cellular レベルまで突き詰め，全ての結果が矛盾なく説明できる研究こそ，より真理に近い脳機能メカニズムといえるのではないかと個人的には考える。と，理想だけは述べておくが，矛盾のない研究はほとんどないから苦しい。いや，むしろ，矛盾が生じた時こそ，さすが謎多き脳ですねと，酒を飲みながら別のメカニズム案をひねり出す時が楽しい。

（2） 予知覚意思決定バイアスに関わる前頭前野—皮質下回路

廣川純也（量子科学技術研究開発機構脳 機能イメージング研究部 システム神経回路研究グループ）

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（ラット）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，(1) 眼窩前頭皮質での個々の意思決定要因を符号する機能的神経細胞クラスターの存在，(2) 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，(3) 薬物依存症モデル動物における選択バイアス，について議論したい。

（3） 点と線から問う，価値更新戦略を左右する前頭前野—皮質下ネットワーク

小山　佳（量子科学技術研究開発機構 脳機能イメージング研究部）

脳の前方部に位置する前頭前野は，様々な他領域との入出力を通じ，複雑な高次脳機能を発現させるための重要な拠点となっている。しかし，それらの領域間をつなぐ経路において，具体的にどのような情報が送られ，どのような統合がなされているのかは多くのことが未解明である。それを解決するための有効なストラテジーの一つが要素還元的な研究アプローチ，すなわち神経細胞をタンパクの発現や投射先の違いにより分類し，それぞれが別の機能を持っている（可能性が高い）という仮説に基づき，個々の要素の特徴を見出していこうとする方法である。近年の様々な技術の発展に伴い，より細かく，より精密に神経系を構成する各要素へと分解・還元することが可能になりつつあり，今後も新技術が登場するたび，より解像度の高い知見が蓄積されていくものと期待される。本発表ではある脳領域からの出力を制限し，その因果的機能を推測する上で（特に脳の大きな霊長類では），現時点で最適な技術の一つであると考えられる化学遺伝学的手法を応用し，複雑な入出力をもつ前頭前野の機能について，要素還元的な神経回路を点と線に分解するアプローチによる理解を試みた研究について紹介する。特に，前頭前野の腹側部に位置する前頭眼窩野に焦点を当て，前頭眼窩野が関わっていると考えられている，利益を最大化するためのさまざまな行動戦略のネットワークレベルの理解について調べた研究について発表する。具体的には，前頭眼窩野から伸びる二つの神経経路，前頭眼窩野—尾状核と前頭眼窩野—視床背内側核をむすぶ経路が，価値の更新を行う際の戦略において異なる役割を果たしていることを，化学遺伝学的手法の一つ，DREADDs を用いた経路選択的な機能阻害法により明らかにした研究について紹介する。

（4） 柔軟な報酬獲得戦略を導く認知多様性の脳神経回路動態の解明

佐々木　亮（京都大学 大学院医学研究科 神経生物学分野）

人類を含む動物が，急変しうる現代の環境に順応して生き抜くには，各個体の多様な認知機能に基づく戦略的意思決定・行動が求められる。各個体に複数の生存戦略が存在し，その中から最適な戦略を選んで行動を効率化する生物学的意義を問う必要がある。本研究会では，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一連の研究を紹介する。発表者はこれまで，マカクサルの腹側被蓋野（VTA）から前頭前野への直接回路，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 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ている。さらに現在，脳深部 LED 刺激と 8 脳領野 192 多点ニューロン記録を組み合わせた実験へと発展している。今後の計画として，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（認知多様性）に焦点を当て，柔軟な報酬獲得戦略を駆動する認知多様性の脳神経回路動態の解明に挑む。これまでの認知行動研究は，動物の行動に影響を及ぼす隠れた要因に気づけず，極めて単純化されすぎた課題になっており，自然界における本来の動物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ヴァーチャルリアリティ（VR）である。各動物種に日常的かつ自然な環境を提供しながらもほとんどの要因を制御可能であり，物理的に動物の身体を固定しながら大規模な神経活動記録や光遺伝学的手法を用いた神経路特異的な操作も安定して行えるメリットがある。本研究会では，VR を駆使した採餌行動課題や捕球・捕獲課題などの予備データを一部紹介しつつ，「研究者自身の思う今後の神経科学の展望，研究の発展の方向性」を語る。

（５） 価値判断におけるヒト視床下部と報酬関連領野との機能的結合

小川昭利（順天堂大学 医学部）

腹内側前頭前皮質などのヒト報酬系では，あたえられたさまざまな種類の報酬を評価・比較している。これまで，自律神経的因子が視床下部を介して報酬関連処理に影響を及ぼすことが示唆されてきたが，視床下部が報酬系をどのように調節しているのかは十分に分かっていない。我々の研究室のヒト MRI 研究では，視床下部を boundary mapping 法による parcellation により，異なる自律神経機能を担う視床下部神経核を機能的に同定した。そして，視床下部神経核と報酬関連領野との間で，報酬課題における主観的な食品評価時の効果的な相互作用を検討した。その結果，視床下部傍室核（PVH）と外側野において，金銭評価と比較して，食品評価時に有意な脳活動の低下が認められた。機能的結合解析の結果，PVH と中脳および腹内側前頭前皮質との間に二重の相互作用がみられ，前者は参加者の食物探索傾向の強さと相関していた。さらに動的因果モデリング解析により，PVH から中脳および腹内側前頭前皮質への片方向的な相互作用が明らかになった。これらの結果から，ヒト視床下部の PVH は，大脳皮質の報酬関連領野と複数の経路（すなわち，中脳経路と腹内側前頭前野経路）を介して相互作用し，報酬の評価と価値判断を調整していることが示唆された。

価値判断を生み出す脳のメカニズムは，報酬系のようなコアとなる脳部位に他の機能を担う脳部位からの調節がかかる構造をしていると考えられる。そうして構成される神経回路は様々なパターンをしていて，これから多くの研究が必要とされる。ヒト研究では，MRI による神経相関研究の他に脳刺激などの介入による神経因果研究も必要となるだろう。本発表では，これら価値判断を生み出す神経回路の研究の今後の展開についても議論したい。

（6） ヒトの価値判断行動を最も良く説明するプロスペクト理論がサルの報酬系神経回路で実現される仕組み

山田　洋（筑波大学 医学医療系）

伝統的な経済学では，ヒトは合理的な判断に基づき行動することが前提となっています。しかし，実際のヒトの行動はそうではありません。例えば，宝くじの 1 等の当選確率は極めて低いのに，当たるかもしれないと思ってつい買ってしまいがちです。また，1 万円持っていて 2 万円を得るのも，100 万円を持っていて 2 万円を得るのも，利得は同じ 2 万円なのに，1 万円から増えた 2 万円の方が大きな価値があるように感じます。このように，価値の主観的な感じ方は客観値からずれることが多いのです。経済行動に関するヒトの主観を普遍的に説明するのが経済学のプロスペクト理論です。ノーベル経済学賞を受賞したこの理論の一部は，確率加重関数と価値関数から成り立っています。確率加重関数は宝くじの例のように確率判断が主観的に歪むことを示し，価値関数は金銭の価値が主観的に歪み，金額に正確には比例しないことを示します。この二つの関数の組み合わせでヒトの行動を説明します。本研究では，ヒトに近い実験動物のマカクザルの判断行動をヒトと比較検証することで，サルがヒトに良く似た価値観を持つ事をプロスペクト理論を用いて示し，ヒト価値判断のモデル動物にサルを位置づけました。そして，ギャンブルをするように訓練した実験動物のサルを用い，脳の「報酬系」と呼ばれる諸領域の神経細胞活動を測定しました。報酬系はギャンブルに関わる脳の領域で，その中でも眼の直上に位置する前頭眼窩野や脳の中央に位置する線条体に含まれる神経細胞の多くは，ジュースが当たる客観的な確率やもらえるジュースの客観的な量ではなく，プロスペクト理論によって予測されるサルの主観に応じてその活動を変えることが分かりました。そして，報酬系の諸領域に観察された神経細胞の活動パターンを数学的に組み合わせる（線形加算する）と，プロスペクト理論が予測するサルの主観（主観的な利得，主観的な確率）が再現されました。

これらの結果は，主観的な価値を生み出す情報を報酬系の諸領域の神経細胞が分散符号化して処理していることを示しており，これらの神経細胞活動から，個体の感じる主観的な価値を客観的に測定・評価することが可能になったことを意味します。しかし，ヒトの価値判断のモデルザルを使って報酬系神経回路の全容を捉えていけば，ヒトの価値観が脳から生まれる仕組みを捉えていけるのでしょうか。更に前に進むには，脳の多重重複神経回路構造の挙動を捉える検証が，ヒトの複雑な脳を理解するのに大切なのではないかと思っています。

（7） 食べ物の好き嫌いを生み出す脳の計算

鈴木真介（一橋大学 ソーシャル・データサイエンス研究科）

「何を食べるのか?」は我々ヒトが日常的に行う最も重要な選択の一つである。このような選択は「脳内で様々な食品の主観的価値を計算し比較する」ことで行われると考えられている。例えば，我々はスーパーで買い物をする際，商品棚を見ていくつかの食品を選ぶ。このような場面では，脳が視覚情報に基づいて，購入可能な商品の主観的価値を計算していると推測される。近年，ヒトを対象とした認知神経科学の進歩により，食品の価値を表象している脳領域が明らかになりつつある。具体的には，「食品を含む様々なモノの価値は内側前頭前野など報酬系脳領域で保持されている」という知見が蓄積している。しかしながら，「食品の主観的価値がどのように計算されているのか?」についてはほとんど分かっていない。本講演では，「食の好み（=食品の主観的価値）が脳内でどのように計算されているのか？」の解明を目指した研究について紹介する。特に，「主観的価値は食品に関する様々な情報を階層的に統合して計算される」という仮説を深層学習による行動データのモデリングと機能的脳イメージング（fMRI）を組み合わせて検証する試みについて議論したい。

（８） 未来の意思決定のために自他の成功確率を予測し比較する神経回路の解明

宮本健太郎（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

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を実現するための神経メカニズムはよくわかっていなかった。本講演の前半では，認知課題を遂行するのに先立って，自身がその課題に成功する確率を予測する能力の神経基盤を明らかにした，私たちの研究を紹介する。はじめに私たちは，難しいけれども正しく知覚判断すれば必ず報酬がもらえる課題オプション（内的確実性課題）と，簡単でほとんど失敗しないが報酬が確率的に与えられる課題オプション（外的確実性課題）を同時に呈示し，その比較に基づいて，報酬のもらえる可能性の高いオプションを選択する課題を新たにデザインした。この課題をヒトに課し，課題遂行中の全脳の活動を，機能的 MRI を用いて計測したところ，alPFC（47 野）が内的確実性の予測に比例して活動することが明らかになった。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。そこで，マカクにも同様の課題を課し，課題遂行中の脳活動を，fMRI を用いて計測した。すると，vlPFC（45 野）が，内的確実性の予測に関与することが分かった。さらに，経頭蓋超音波刺激法（TUS 法）を用いて vlPFC の活動を非侵襲的に操作すると，内的確実性の予測に対して影響が及んだことから，vlPFC が，ヒトに顕著な，問題解決行動に先立った自己の能力の予測，すなわち展望的モニタリング能力の進化的起源であることが示唆された。講演の後半では，自分と他者による知覚課題の成績を予測し比較する展望的モニタリング能力の神経基盤を明らかにした，私たちの研究を紹介する。はじめに私たちは，自分が正しくその課題に回答出来れば報酬がもらえる課題オプション（自己課題）と，他者が正しくその課題に回答出来れば報酬がもらえる課題オプション（他者課題）を同時に呈示し，確率の高い方を選択する課題を新たにデザインした。この課題をヒトに課したところ，他者の課題成績が自身よりも低い場合に限って，自分の課題成績を推定し予測するのと同じように，他者の課題を予測できることがわかった。さらに，機能的 MRI 法と経頭蓋磁気刺激法（TMS 法）を用いその神経基盤を調べたところ，alPFC（47 野）が自他の能力の予測と比較に対して重要なはたらきを果たすことが明らかになった。以上の結果は，霊長類が自他の能力のモニタリングを行い，将来の行動を決定するのに，前腹側前頭前野をハブとする神経回路による処理が重要なはたらきを担っていることを示唆している。今後の研究発展の方向性として，ヒトとサル等の動物モデルの両方を対象にして，展望的モニタリング課題遂行中の前腹側前頭前野の神経回路ダイナミクスを広視野かつ高時空間解像度の計測手法を用いて記録し，そのメカニズムを明らかにするような研究が期待される。

14. 力学系の視点からの脳・神経回路の理解

2023 年 6 月 29 日－6 月 30 日

代表・世話人：北野勝則（立命館大学）
世話人：岡崎由香（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）
所内対応者：北城圭一（生理学研究所 神経ダイナミクス研究部門）

（1）発達初期における感覚運動情報構造の自己組織化

金沢星慶（東京大学）

（2）協調課題における脳-脳インタラクション

大須理英子（早稲田大学）

（3）多細胞神経活動記録による神経ダイナミクスの探求

田中康裕（玉川大学）

（4）海馬台における情報表現と神経多様体

水関健司（大阪公立大学）

（5）リズムによる運動チャンク形成と線条体神経細胞によるリズムパラメタの表現

木津川尚史（立命館大学）

（6）ヒルベルト変換法の拡張による振動データから位相復元

松木彩星（北海道大学）

（7）脳波マルチスケールエントロピー解析を用いたてんかん病変部・ネットワーク可視化

佐藤洋輔（昭和大学）

【参加者名】

青柳富誌生（京都大学･情報学研究科），荒井貴光（京都大学･情報学研究科･非線形物理学講座），泉谷芽生（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），伊藤浩之（京都産業大学･情報理工学部），岩井幸一郎（（株）豊田中央研究所･バイオインスパイアードシステム研究領域），上原一将（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），大須理英子（早稲田大学･人間科学学術院），岡崎由香（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），金沢星慶（東京大学･大学院情報理工学系研究科），北城圭一（生理研･神経ダイナミクス研究部門），北野勝則（立命館大学･情報理工学部），木津川尚史（立命館大学･生命科学部･生命情報学･ 脳回路情報学研究室），栗川知己（はこだて未来大学･複雑知能学科），後藤優仁（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），小林亮太（東京大学･新領域 / MI センター），小松英彦（生理学研究所），榊原清美（（株）豊田中央研究所･バイオインスパイアードシステム研究領域），佐藤洋輔（昭和大学･脳機能解析デジタル医学研究所），澁澤柊花（情報通信研究機構･未来 ICT 研究所脳情報通信融合研究センター･脳情報工学研究室），田中康裕（玉川大学･脳科学研究所），田中琢真（滋賀大学･データサイエンス学部），土元翔平（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），戸松彩花（生理学研究所･認知行動発達研究部門），中村晋也（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），二宮太平（生理学研究所･認知行動発達機構研究部門），則武　厚（生理学研究所･認知行動発達機構研究部門），萩原　淳（生理学研究所･神経ダイナミクス研究部門），深山　理（情報通信研究機構･未来 ICT 研究所･脳情報通信融合研究センター･脳情報通信融合研究室），藤平　遼（東京大学･大学院教育学研究科･身体教育学コース），古川温馬（京都大学･大学院情報学研究科･非線形物理学講座），古道万喜（名古屋大学･システム生物学分野），松木彩星（北海道大学･大学院先端生命科学研究院･数理生物学研究室），水関健司（大阪公立大学･大学院医学研究科･神経生理学），村松光太朗（東京大学･大学院情報理工学系研究科･数理情報学専攻･非線形物理学研究室（郡･小林･泉田研究室）），山口郁博（東京大学･大学院教育学研究室･身体教育学コース），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），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），吉村由美子（生理学研究所･視覚情報処理研究部門），米田泰輔（生理学研究所視覚情報処理研究部門）塚田啓道（中部大学･AI 数理データサイエンスセンター），本間俊光（Yamagata1），福島邦彦（ファジィシステム研究所･研究部），山本雅裕（株式会社東芝 研究開発センター メディア AI ラボラトリー），齋藤美和（（株）豊田中央研究所），高須正太郎（京都大学大学院情報学研究科 非線形物理学講座），川口泰雄（玉川大学脳科学研究所･田中研究室），大西健太（近畿大学 生物理工学部 生命情報工学科 視覚認知システム研究室），冨岡良平（熊本大学大学院生命科学研究部･知覚生理学分野），高田則雄（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所･脳科学研究部門），村野友幸（研究推進本部 医科学研究センター システム医科学研究部門），竹川高志（工学院大学･情報学部），加藤荘志（広島大学大学院人間社会科学研究科），高井洋平（鹿屋体育大学･スポーツ生命科学系），芝田純也（新潟医療福祉大学 理学療法学科）中井信裕（神戸大学･医学部･生理学）深津紀暁（生理学研究所･多細胞回路動態研究部門）植松明子（生理学研究所･認知行動発達機構研究部門），森田耀仁（大阪工業大学大学院 情報科学研究科 神経模倣システム研究室），末谷大道（大分大学 理工学部），郡　宏（東京大学･新領域創成科学研究科･複雑理工学専攻），渡辺逸希（東京大学･大学院理学系研究科･物理学専攻･能瀬研究室），越智翔平（東北大学･大学院医学系研究科･発生発達神経科学分野），三分一 史和（統計数理研究所･モデリング研究系），大橋一徳（日本大学･歯学部），新川幸一郎（北海道大学･医学院神経生理学教室），和田康司（北海道大･学大学院理学院数学専攻･行木研究室），行木孝夫（北海道大学･大学院理学研究院･数学部門），小池耕彦（理化学研究所･脳神経科学研究センター･個体間脳ダイナミクス連携ユニット），小笠原香苗（理化学研究所･脳神経科学研究センター･個体間脳ダイナミクス連携ユニット），間島　慶（量子科学技術研究開発機構･量子生命科学研究所･量子生命情報科学チーム），矢嶋赳彬（九州大学･システム情報科学研究院･情報エレクトロニクス部門），諸隈誠一（九州大学･大学院医学研究院保健学部門），高橋春輝（工学院大学･数理解析研究室），出井勇人（国立精神神経医療研究センター･計算論的精神医学研究室），西井　淳（山口大学･大学院創成科学研究科･生体情報システム研究室），今井優汰（山口大学･理学部･物理情報科学科･生体情報システム研究室）。松本有央（産業技術総合研究所･人間情報インタラクション研究部門），長澤裕太郎（生理学研究所･多光子顕微鏡室），手塚太郎（筑波大学･システム情報系･知能機能工学域･神経情報科学研究室），川端政則（東京医科歯科大学･細胞生理学分野），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･渡部研），水野晋之介（東京大学･医学部･医学科），浜田悠輝（東京大学･教養学部），小田綾乃（東京大学･理学系研究科･物理学専攻･伊藤研究室），金　成主（東京理科大学），崔　峻豪（日大理工学部･斎藤研），森下克幸（日本大学･大学院･理工学研究科･精密機械工学専攻），芳賀悠哉（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･大学院工学研究科･情報･知能工学専攻･脳神経情報動態研究室），岸本勇太（北海道大学･大学院･数学専攻･行木研究室），竹市博臣（理化学研究所･情報統合本部･先端データサイエンスプロジェクト･開放系情報科学チーム），磯村拓哉（理化学研究所･脳神経科学研究センター），南部　篤（生理学研究所･NBR 事業推進室），本田一暁（NTT コミュニケーション科学基礎研究所･柏野多様脳特別研究室），政岡幸樹（川崎医科大学･神経病態生理学），合原一幸（東京大学･特別教授室），杉本義貴（同志社大学･文化情報学部･複雑システム科学研究室），田上慶治（工学院大学･数理解析研究室），高橋泰伽（生命創成探究センター･バイオフォトニクス研究グループ，兼子峰明（生理学研究所･認知行動発達機構研究部門），河合房夫（藤田医科大学･医学部･生理学 II），福田裕也（豊橋技術科学大学･脳神経情報動態研究室）

【概要】

システムとしての非線形力学系の理解は，数学，物理学，工学，脳科学など，基礎･応用問わず広い分野において重要視されている。 とりわけ，脳科学においては，神経細胞レベルのミクロなスケールから，全脳に渡るマクロなスケールまで，様々な階層における脳活動におけるダイナミクスを非線形力学系の観点から理解する研究がなされている。 特に，機能的結合解析をはじめ，多くの生理学研究により，脳領域間（あるいは神経細胞間）

における繋がりや構造的変化が知覚，認知，情動，運動など様々な脳機能との関わりがあることが明らかになっている。 その意味でもネットワーク結合力学系としての脳神経ダイナミクスの定量的理解が，多様で柔軟な脳の情報処理システムを解明する上で必要不可欠である。 本研究会が，生理学と数理科学の関連研究の橋渡しとなり，システムとしての脳を理解するための活発な議論の場となることを期待する。

（1） 発達初期における感覚運動情報構造の自己組織化

金沢星慶（東京大学大学院 情報理工学系研究科）

ヒトは意思や運動制御が未成熟な胎児期や新生児期から，特異的な全身運動を通して世界における物理法則や因果関係を学んでいると考えられている。発達初期の中枢神経系は神経回路形成に重要な役割を担う自発発火を示すことが知られており，この全身運動も発達初期に特有の中枢神経系の自発発火に由来すると考えられている。この時期の全身運動は一見ランダムに見える一方で，自発性やカオス性といった力学系の特徴を含むことが知られており，感覚運動システムや認知機能の発達における役割について様々な洞察が存在する。例えば，自発的な運動出力は身体特性を反映した自発運動を生み出すと同時に感覚フィードバックを生成し，自己組織化的に一定の感覚運動情報構造を作り出す。この感覚運動情報構造は他者を含む環境との相互作用によって動的な特性を示すとともに，神経成熟や身体発育，環境の変化に伴って多種多様に変化する。ここではこれらの複雑な発達的変化について，実際のヒト胎児や新生児にみられる行動特性を紹介するとともに，神経系や身体性に着目したシミュレーション実験およびそこから得られる考察を論じる。

（2） 協調課題における脳-脳インタラクション

大須理英子（早稲田大学 人間科学学術院）

対人インタラクションの場面において，身体が協調的に動くとともに，脳波にも同期･同調が見られることが報告されている。一方で，このような脳波の同期がどのような理由で，どのようなメカニズムで，どのような目的で生じるのかは明らかになっていない。この手がかりを得るために，交互タッピング課題において，二人の脳波の同時計測を試みた。難易度が高い，速い交互タッピングを求められた時に，脳波の同期レベルが高く，さらに，二人のタッピングのばらつきが大きく，より課題が困難であった場合に，脳波の同期レベルが上昇することが判明した。これは，二人が協調しようと試みる度合いと同期の度合いが関連することを示唆する。また，交互タッピングするペアが既に知り合い同士であったか初対面であったかについて，脳波から算出したネットワーク結合度を比較した結果，初対面同士の方が二人の脳活動の結合度が高くなっていることが判明した。これは，予想に反する結果ではあるが，初対面同士の方が，知り合い同士の場合よりも協調するために努力が必要であることを反映していると解釈可能である。これら二つの結果から，脳波の同期レベルが，協調するためのエフォートに関連するのではないかと考えている。

（３） 多細胞神経活動記録による神経ダイナミクスの探求

田中康裕（玉川大学 脳科学研究所）

多細胞の神経活動記録が比較的容易になり，生きた動物から神経細胞レベルの脳活動ダイナミクス（neuronal dynamics）を抽出し，その実相に迫ることができるようになってきている。発表者らは，これまでに 2 光子カルシウムイメージング法を用いて，運動課題を学習中のマウス一次運動野の神経細胞活動がどのように変化するかを調べて，一次運動野 5 層上部のニューロンでは，訓練された運動課題との関連が訓練後期に高まっていくことを 2014 年に報告した（Masamizu et al., 2014, PMID: 24880217）。今回，運動野 5 層上部のニューロンを特異的に標識する Cre 動物に運動課題を学習させた。これらの動物では，運動課題を行わない 1 週間程度の休息期間を与えても，運動課題と関連の強かったニューロン群が，運動課題に関する情報を保持できることがわかった（Shinotsuka et al., submitted）。また，最近，報酬系や情動に関する情報を処理し，運動系へとつなぐ大脳皮質として内側前頭前野にも注目しており，オペラント行動中の内側前頭前野の神経ダイナミクスについて検討している。その進捗についても報告したい。

（４） 海馬台における情報表現と神経多様体

水関健司（大阪公立大学大学院 医学研究科）

海馬台は海馬 CA1 領域から強い入力を受け，皮質と皮質下に投射しており，海馬からの出口層としての役割を持つ。さらに，海馬台は空間ナビゲーションに重要な脳領域である。海馬台の個々の神経細胞は CA1 の神経細胞と同程度かそれ以上にナビゲーション情報を持ち，投射先特異的に情報を伝達している。

複雑なナビゲーション情報を正確かつ確実に表現するためには，個々の細胞の活動だけでなく細胞集団の活動も利用されている可能性がある。CA1 と海馬台の個々の神経細胞は，位置，速度，軌跡などのナビゲーション情報に対して異なる符号化戦略を示す。そのため，これらの脳領域における集団的な活動がどのように異なるかは不明である。そこで T 字型迷路とオープンフィールド課題を行うラットの CA1 と海馬台の神経活動データを解析したところ，CA1 と海馬台の集団活動は，いずれも課題構造に同型の低次元神経多様体に埋め込まれていた。海馬台は CA1 と比較して，神経多様体がより高次元の空間に埋め込まれ，より高いデコード精度を持っていた。さらに，SUB の神経多様体は，ラット間だけでなく課題間でも構造の類似性を有していた。睡眠中の脳活動が記憶の情報処理に関わっているという説がある。CA1 と海馬台では，課題中と課題後の睡眠中の神経多様体の類似の度合いに違いがあった。これらの結果は，海馬台の神経細胞集団の活動が，覚醒時のナビゲーション情報処理と睡眠時の記憶情報処理の基盤となる低次元神経多様体を形成していることを示唆している。

（５） リズムによる運動チャンク形成と線条体神経細胞によるリズムパラメタの表現

木津川尚史（立命館大学）

楽器を演奏する，スポーツをするなど，私たちの日常の多くは，複数の身体パーツが参画する複雑な連続運動から成り立っている。我々は，このような運動の神経制御機構を解明するために，マウスが複雑な連続ステップで走行するホイール装置「ステップホイール」を開発し，連続運動における身体部位の協調の解析を行ってきた。ステップホイールでは，マウスは複雑に配置されたペグ上を走行する。マウスのペグへのタッチのタイミングを

測定し，複雑な連続ステップの中でも，安定した走行区間（チャンク）と不安定な走行区間（非チャンク）が形成されることを見出した。安定な走行区間では，タッチの間隔や左右肢間の位相といったパラメタが固定されたリズミカルな運動チャンクが形成されており，マウスはこれにより複数の身体部位を協調させている可能性が示唆された。ステップホイールを走行するマウスの線条体ニューロンから神経活動の記録を行い，線条体ニューロンが肢の運動について至適な間隔や位相を持って反応していること，加えて，反復回数にも依存して活動が上昇することを見出した。間隔，位相，反復の３つのパラメタが揃うと，複数の体部位の協調をリズムにより表現することが可能になる。複雑な運動をリズムのパラメタで表現することにより，線条体が複雑な連続運動をシンプルに再構築している可能性について論じたい。

（６） ヒルベルト変換法の拡張による振動データから位相復元

松木彩星（北海道大学大学院 先端生命科学研究院）

脊髄神経系や概日リズムなど，振動現象は様々な生物系において観測される。これらのマクロな振動現象は，ペースメーカー細胞などのミクロな振動子が同期することによって現れる。同期は振動子系の機能と深く関係するため，振動子系の観測信号から同期特性を解析することは重要な課題である。同期特性解析の第一段階となるのが，観測信号から振動子の「位相」を復元することだ。というのも，振動子の状態を位相という一次元の変数で表すことで振動子系を簡潔に記述し様々な解析が可能になるためである。

ヒルベルト変換法は，観測信号から位相を復元するための一般的な方法の一つであるが，ナローバンドシグナルなど限定的なクラスの信号からしか位相を正確に復元できないことが知られている。本研究では，より広いクラスの信号に適用可能な「拡張ヒルベルト変換法」を提案する。まず我々は，位相変調を含む振動信号に対するヒルベルト変換法の復元誤差を解析した。その結果，ヒルベルト変換法が位相変調に対してローパスフィルタ的作用を持つことが明らかになった。そして，ヒルベルト変換法の誤差を低減することでより高精度に位相を復元する拡張ヒルベルト変換法を開発した。講演では，ヒルベルト変換法の誤差解析と拡張ヒルベルト変換法のアルゴリズム導出について解説し，拡張ヒルベルト変換法を位相シフト検知に応用した結果を紹介する。

（７） 脳波マルチスケールエントロピー解析を用いたてんかん病変部･ネットワーク可視化

佐藤洋輔（昭和大学 脳機能解析･デジタル医学研究所）

脳波デジタル化によりてんかん脳波における従来の morphology 評価に加え，時間周波数解析や wide-band EEG 解析等が広く用いられるようになった。これらの解析は有用だが，正常部/病変部の弁別能に未だ課題が多く，特別な脳波記録環境も要求される。脳波データにおけるガンマ波（30 – 70 Hz）が，てんかん病変部に局在するニューロン同期活動に関連し，てんかん性ニューロン同期活動がガンマ波規則性と相関するエビデンスが存在する。これをうけて，マルチスケールエントロピー解析を用いて，ガンマ波規則性を時間空間的に定量解析することで，てんかん病変部･ネットワークが可視化できるか研究を進めてきた。この研究では，発作間欠期（安静時）データから正確にてんかん病変を同定できることが示されつつある。ガンマ波規則性の高さは，発作間欠期のてんかん病変部ニューロンスパイク同期性増加および局所的介在ニューロン接続性の強さと相関すると考えられる。また，てんかん病変部を周囲正常部から隔離しようとする抑制性介在ニューロン同期活動の破綻により発作が生じることが示唆されており，発作間欠期の局所的同期性介在ニューロン活動をガンマ波規則性の高さとして検出している可能性が高い。一方，発作期の同期性介在ニューロン活動もガンマ波規則性高値とし

て検出できることから，ガンマ波規則性の動的相関ネットワーク解析によりてんかんネットワークを描出できることも示されつつある。ガンマ波規則性解析によるてんかん病変部･ネットワーク可視化は，MRI negative 側頭葉てんかんにおいて特に有用である。症例を提示しながら本技術の臨床的有効性について報告する。

15. 多次元脳形態研究会

2023 年 12 月 14 日－12 月 15 日

代表･世話人：一戸紀孝（国立精神･神経医療研究センター）
所内対応者：竹村浩昌（生理学研究所）

（1）アストロサイトが大脳皮質内に分布するしくみ
仲嶋一範（慶應義塾大学）

（2）傷害脳における新生ニューロン-アストロサイト相互作用とその制御
金子奈穂子（同志社大学）

（3）ダメージ応答メカニズムに光を当てた神経再生･変性研究
桐生寿美子（名古屋大学）

（4）越シナプストレーシングによる霊長類大脳皮質―大脳基底核ループ回路の構造解析
井上謙一（京都大学）

（5）モノアミンによる意欲調節とその障害―霊長類の分子イメージングによる探索
堀　由紀子（量子科学技術研究開発機構）

（6）マーモセット前頭前野トレーサーデータベースから考える大脳皮質構築
渡我部昭哉（理化学研究所）

（7）新規多光子顕微鏡による細胞生理のイメージング
根本知己（生命創成探究センター･生理学研究所）

（8）視床網様核を介する感覚入力の干渉と高次脳機能出力による感覚情報処理の制御
木村晃久（和歌山県立医科大学）

（9）多面的アプローチによる感覚と運動の神経回路研究
古田貴寛（大阪大学）

(10) 脳損傷患者における覚醒下マッピングと神経画像解析を用いた脳機能ネットワーク研究
中嶋理帆（金沢大学）

(11) 四次元の時空間に見る脳梁の形態形成と機能的発達の推移
續木大介（高知大学）

(12) 統合失調症死後脳のマルチオミックス解析の現状
國井泰人（東北大学）

【参加者名】

青木佑紀（大阪大学），有久　亘（クリニック），安西真衣（心身障害児総合医療療育センター），池田琢朗（理化学研究所），石田浩理（東京大学），伊関千書（東北大学），一戸紀孝（国立精神･神経医療研究センター），犬塚健剛（名古屋市立大学），井上謙一（京都大学），井上　澪（名古屋大学），上﨑麻衣子（情報通信研究機構），植松明子（理化学研究所 BDR），小川昭利（順天堂大学），奥田　覚（金沢大学），片木智一（大阪大学大学院），金谷哲平（理化学研究所），金子奈穂子（同志社大学），金田大太（医療法人さわらび会 福祉村病院），上敷領俊晴（広島大学大学院），北野愛結（中京大学），木村　慧（東北大学），木村晃久（和歌山県立医科大学），行天悠一郎（京都大学大学院），桐生寿美子（名古屋大学），國井泰人（東北大学），國武実里（愛知淑徳大学大学院 平成医療短期大学），鯉田孝和（豊橋技術科学大学），小林花菜（兵庫県立大学），榊原未桜（京都大学），坂口理智（大塚製薬株式会社），佐々木　翼（東北大学），新堀英二（大日本印刷 ㈱），須原哲也（量子科学技術研究開発機構），瀬戸川　剛（富山大学），高田裕生（沖縄科学技術大学院大学），高橋伸子（愛知淑徳大学），田宮寛之（京都府立医

大），續木大介（高知大学），津野祐輔（金沢大学），冨岡良平（熊本大学），中川　充（みきやまリハビリテーション病院），仲嶋一範（慶應義塾大学），中嶋智佳子（名古屋市立大学），中嶋理帆（金沢大学），野口　潤（国立精神･神経医療研究センター），橋口　伸（和泉市立総合医療センター），Hayashi Minoru（Meisei University），廣川純也（量子科学技術研究開発機構），藤田一郎（大阪大学），古田貴寛（大阪大学），外園雄二（フリーランス），堀 由紀子（量子科学技術研究開発機構），本多祥子（東京女子医科大学），間島　慶（量子科学技術研究開発機構），松井三枝（金沢大学），松本惇平（富山大学），三浦佳二（関西学院大学），宮下俊雄（帝京大学医学部），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），村野友幸（藤田医科大学），守屋敬子（東京都医学総合研究所），山田和俊（東京大学），山本雅裕（㈱ 東芝），行松慎二（中京大学），横山　修（東京都医学総合研究所），横山ちひろ（奈良女子大学），領家梨恵（東北大学），渡我部昭哉（理化学研究所），渡辺恭介（神戸大学），和田幹彦（法政大学），森田賢治（東京大学），小川詩乃（東京大学），小宮聡海（東京大学），小松英彦･吉村由美子･村田和義･郷　康広･兼子峰明･ KAMIJI Nilton･窪田芳之･郷田直一･戸松彩花･深津紀暁･根本知己･竹村浩昌･羅　俊翔･宮田季和･田熊大輝･横井　功（生理学研究所）

【概要】

今日では，脳の形態を研究する際に対象となる空間スケールや計測原理の異なる多種多様な方法論が用いられています。こうしたアプローチの多様性は脳研究を多面的に推進する上で有用である反面，専門化の進行によって，空間スケールや計測手法を超えた議論をする場が設定できないことが課題であると考えられます。このため，2022 年度より新たに脳形態研究において存在している様々なギャップを超えて議論を行う場として，生理学研究所研究会「多次元脳形態研究会」を開催しました。この研究会では，細胞レベルの形態学的･解剖学的研究，齧歯類を対象とした脳形態研究，非ヒト霊長類を対象とした解剖学的研究および脳機能研究，ヒトを対象とした脳イメージング研究･病態研究･脳損傷研究などを広く網羅することで学際的な議論の場を提供し，新分野の開拓の機会を提供することを目的としています。2023 年度の研究会はハイブリッド開催となり，2 日間で 12 名の講演者の先生方にご発表いただきました。ご講演内容はアストロサイトやニューロン新生，ダメージ応答に関するミクロレベルの研究，齧歯類を対象とした感覚系の神経機構に関する研究および先端的な細胞生理イメージング研究，非ヒト霊長類を対象としたトレーサーによる解剖学的研究および分子イメージングによる研究，ヒトを対象とした機能･構造マッピング研究，ヒト死後脳を対象としたマルチオミックス解析研究など，既存の学会では同時に聞く機会のない多様な内容から構成されました。参加者も，オンサイト･オンライン合わせて総計 89 名と恵まれ，質疑も終始活発でした。「多次元脳形態研究会」は今回で一旦終了となる予定ですが，研究会の内容について肯定的なご意見も多くいただいたため，将来的に形を変えて脳の形態について多面的な議論を行う場を設定することも検討したいと思います。

（1） アストロサイトが大脳皮質内に分布するしくみ

仲嶋一範（慶應義塾大学 医学部 解剖学教室）

大脳皮質を構成するニューロンがその産生部位から組織内をどのように移動して最終配置につくかについては数多くの研究がなされ，知見も蓄積されてきた。一方，グリア細胞については研究が少なく，特に灰白質のアストロサイトがどこでどのように産生され，組織内にどのように分布するのかについてはあまりよくわかっていない。我々は，マウス発生期大脳皮質のスライスを培養してイメージングしている際に奇妙な動きをする細胞を見出し，それらがアストロサイトの前駆細胞であることを見出した。それらはその後血管にガイドされて脳表面近くへと運ばれることもわかった。それぞれの動きを担う分子基盤についても現在検討を進めているので，その結果をご紹介し，議論したい。

（2） 傷害脳における新生ニューロン–アストロサイト相互作用とその制御

金子奈穂子（同志社大学大学院 脳科学研究科 神経再生機構部門）

脳の複雑な機能の基盤は，多種類･多数のニューロンとグリアがつくる複雑な神経回路であるが，ニューロンのほとんどは胎生期に産生され，疾患や傷害でニューロンを失っても新しいニューロンに置き換えることはできない。しかし，成熟した脳内でもごく限られた領域ではニューロンが産生されており，シンプルな形態の幼若な新生ニューロンは脳組織内を長距離移動して神経回路の可塑性に関与する。脳傷害後には，新生ニューロンの一部は傷害部に向かって移動する。我々は脳梗塞モデルマウスの脳内を移動する新生ニューロンと周囲のアストロサイトの相互作用を，組織･細胞のライブイメージング，電子顕微鏡法などを用いて解析した。また，新生ニューロンの移動を制御し定着位置を操作することで，神経機能の回復が促進された。

（3） ダメージ応答メカニズムに光を当てた神経再生･変性研究

桐生寿美子（名古屋大学大学院 医学系研究科 機能組織学）

神経細胞は一般にダメージに対して脆弱である。ダメージに対する応答メカニズムに光を当て神経再生･変性の基本原理を解明することは，神経変性疾患の病態解明への新たな切り口になるのではないかと考えられる。私たちが作製した Atf3:BAC Tg マウスは，脳内でダメージを受けたニューロン特異的にミトコンドリアを可視化しかつ遺伝子操作を可能にするため，ダメージ応答メカニズムを探究する非常に良いツールとなる。このマウスを用いることで，神経損傷を受けても変性を免れるニューロンは，軸索入り口の物流選別のためのゲート構造を一時的に分解し，健康なミトコンドリアを大量に軸索へ輸送しダメージに耐えるに十分なエネルギーを供給する仕組みを作動させることが明らかになった。まだ多くのダメージ応答メカニズムが埋もれたままであると考えられる。これらを浮き彫りにし新たな可能性に挑戦していきたい。

（4） 越シナプストレーシングによる霊長類大脳皮質—大脳基底核ループ回路の構造解析

井上謙一（京都大学 ヒト行動進化研究センター 統合脳システム分野）

大脳皮質は大脳基底核と視床を介したループ回路を形成している。前頭葉に由来するループ回路は複数の並列したループ回路に分類されており，これらのループ回路は，起始となる皮質領野が異なるだけでなく，大脳基底核や視床の中継部位が異なるという並列性を備えていることが古くから報告されている。一方で，近年では同一のループ内のみならずループ間においても情報の統合と分散が行なわれているという，ループ回路の半開放性を示唆する報告もなされている。このような複数の脳領域を経由する多シナプス性神経路の構造解析に，シナプスを越えて感染が伝播する神経向性ウイルスを利用する越シナプストレーシング法は極めて有効である。本発表では我々はこれまでおこなってきた，狂犬病ウイルスおよびそのベクターを利用した越シナプストレーシングによる，非ヒト霊長類の大脳皮質—大脳基底核ループ回路の構造解析研究について紹介する。

（5） モノアミンによる意欲調節とその障害—霊長類の分子イメージングによる探索

堀　由紀子，永井裕司，南本敬史
（量子科学技術研究開発機構･量子生命･医学部門量子医科学研究所･
脳機能イメージング研究部･システム神経回路研究グループ）

仕事や勉強，スポーツなど，日常の多くの行動を支え，その結果を大きく左右する「意欲」は脳でどのようにコントロールされているのか? また，うつなどの精神疾患でしばしば見られる「意欲低下」の背景にはどのような分子･回路病態があるのか？ 私たちは脳内での意欲制御の基本的な仕組みの理解をめざし，ヒトと近縁で発達した脳をもつサルを対象としてポジトロン断層撮影(PET)など分子イメージングによる研究に取り組んでいる。薬理操作によりヒトの意欲低下の症候を再現するモデルザルを作出し，報酬獲得行動のデータを数理モデルで解析することで，ドーパミンシステムがコストーベネフィットに基づく意欲制御に深く関わる一方，セロトニンの減少は，報酬や欲求とは無関係に意欲低下を引き起こすことを見出した。また PET イメージングと薬理操作を組み合わせた解析により，このドーパミン/セロトニンシステム障害による意欲低下に関わる脳回路の可能性について合わせて紹介したい。

（6） マーモセット前頭前野トレーサーデータベースから考える大脳皮質構築

渡我部昭哉（理化学研究所 脳神経科学研究センター）

前頭前野(PFC)は神経統合の最高段階に位置し，さまざまな脳領域に対してトップダウンの影響を及ぼす。我々はマーモセット PFC からの投射パターンを高解像度で三次元再構築した全脳投射マップを作成した。その結果，前頭前野からの投射には，焦点型と拡散型の 2 種類が混合しており，それぞれ前頭前野内外の大脳皮質や，線状体に対して，前頭前野内の位置勾配を反映した投射を示すことが明らかになった。この発見は「大脳皮質領野」という概念がより大きな領野群（例えば帯状皮質，側頭皮質など）の一部として捉えうることを意味する。同様に，すべての前頭前野ニューロンは，視床 MD 核内へ向けて元の位置勾配を反映した投射を示し，「前頭前野」という領野群の存在を示唆した。一方，運動前野への注入は，視床 MD 核の内外両方に強い投射を示したことから，境界的な領野群であることが示唆された。このように投射パターンのトポグラフィーを検討することで，大脳皮質領野のマクロな構造が見えてくる。この研究会では BrainMINDS データポータルの実データを紹介しながら，霊長類脳の複雑な神経結合構築をどう理解すればよいか考察したい。

（7） 新規多光子顕微鏡による細胞生理のイメージング

根本知己（生理学研究所/生命創成探究センター，バイオフォトニクス）

近年，細胞生理機能を可視化解析するバイオイメージング法として，多光子励起過程や高次高調波発生などの非線形光学過程を活用したレーザー顕微鏡法が提案されている。特に，近赤外超短光パルスレーザー光が惹起する多光子励起蛍光を用いる多光子顕微鏡法は，その低侵襲性のため，生理機能やその分子基盤の可視化解析に不可欠なものとなっている。最近，我々は新規レーザー光技術，ナノ材料技術等を援用し，生体深部到達性や空間分解能向上や超解像顕微鏡化を推進してきた。特に，麻酔下のマウスに対し多光子 in vivo イメージングを適用することで，大脳新皮質を切除すること無く，海馬歯状回ニューロンの可視化のみならず，海馬 CA1 ニューロンの活動をビデオレートで観察することに成功している。本発表では，超解像 2 光子顕微鏡法や高速体積イメー

ジング法などを含む最新の成果を紹介すると共に，将来的な展望についても議論を行いたい。

（８） 視床網様核を介する感覚入力の干渉と高次脳機能出力による感覚情報処理の制御

木村晃久（和歌山県立医科大学 第一生理）

視床網様核は，視床核と大脳皮質領域から興奮性入力を受け，視床核に抑制投射して，外的（感覚情報），内的要因（高次脳機能，情動）に基づいて，視床の感覚情報処理と視床–大脳皮質のループ回路の動作を修飾，注意と知覚を制御し得る。視床網様核で同種，異種感覚入力が相互に干渉し，視床網様核が，感覚種をこえて，異種感覚統合に関与する高次視床核のみならず特定種の感覚情報を処理する 1 次視床核の活動を修飾し得ること，聴覚，視覚，体性感覚の 1 次視床核の細胞活動が体性感覚，聴覚，聴覚及び視覚刺激で変化することを明らかにした。視床網様核細胞の感覚反応は，更に，大脳皮質前頭前野の微小電気刺激で変化する。感覚反応の干渉では相互抑制を，大脳皮質前頭前野の刺激では感覚反応の促進を多く認める。様々な外的，内的要因が，視床網様核での統合と競合を介し，視床核あるいは大脳皮質の感覚情報処理を修飾することが示唆される。

（９） 多面的アプローチによる感覚と運動の神経回路研究

古田貴寛（大阪大学）

神経系（脳）は，多様な機能を持っていること，全体として巨大ネットワークでありながら微細な結合構造を持つこと，解析すべきデータ（研究手法）が多岐に渡ること，といった理由によって研究対象として興味深いと感じている。演者は形態学的な手法を主軸としながら，電気生理学などの他の実験手技を組み合わせて，柔軟な実験戦略を構築することを目指している。また，研究題材としているげっ歯類のヒゲシステムは，発達した触覚系であることから感覚情報処理の研究に用いられてきたが，能動的なヒゲ運動を伴う探索活動も重要な特徴であり，運動制御の研究モデルとしても有効である。このヒゲシステムを実験題材とし，末梢から中枢までの広い視野を保ちながら，マルチスケールの解析を実施し，包括的な神経メカニズムの解明に向けて研究を推し進めている。今回の発表においては実験技術的な側面を主体としながら，on-going の研究についてご紹介したい。

（１０） 脳損傷患者における覚醒下マッピングと神経画像解析を用いた脳機能ネットワーク研究

中嶋理帆（金沢大学 リハビリテーション科学領域）

我々は，覚醒下マッピングと神経画像解析を用いて脳損傷患者における脳機能ネットワークと，病変の進展に伴う脳内ネットワークの変化を調べてきた。これらの手法は，ヒトの脳内ネットワーク，および脳損傷に伴う脳内ネットワークの変化を直接的に知るという，健常脳では知り得ない情報を得ることができる。脳は局所が病変により損傷されると，自らの機能的恒常性を維持するために，脳機能がダイナミックに移動する“機能シフト”が生じる。この機能シフトのおかげで，機能領域への病変の進展にも関わらず脳機能は正常な場合がしばしばある。また，一過性に機能低下したとしても回復する可能性がある。今回はリハビリテーション学の立場で，他分野との共同研究をとおして取り組んできた。運動，言語，そしてその他高次脳機能の脳機能ネットワーク，および機能シフトに関する研究について発表する。

（１１） 四次元の時空間に見る脳梁の形態形成と機能的発達の推移

續木大介（高知大学）

ヒト脳において左右両半球を接続する脳梁（Corpus callosum）は，脳における最大の白質線維束であり，大脳半球同士の情報連絡を担う重要な解剖部位である。これまで，組織学･神経学的な手法に加え，様々なスケールのイメージング技術を用いたアプローチによって，脳梁の構造と機能が明らかにされてきたが，時間軸に沿った脳梁の発生発達特性に関しては，いまだ詳らかにされていない。本講演では，演者が National Institute of Mental Health Data Archive（NDA; Almli et al. 2007）所収の乳幼児の頭部構造 MRI データセットを参照し，脳梁の形態について縦断的に解析した結果（Tsuzuki et al., 2022）を報告するとともに，今後の研究を見据えて，髄鞘化を含む脳梁の発達推移の解析可能性について論じる。

（１２） 統合失調症死後脳のマルチオミックス解析の現状

國井泰人（東北大学災害科学国際研究所 災害精神医学分野）

演者らは日本初の系統的精神疾患ブレインバンクを運営し，集積された脳試料を用いて統合失調症を主とした精神疾患病態解明を目的とした研究を行ってきた。これまでの死後脳研究で統合失調症病態に関与する脳領域，細胞，分子を多数同定してきたが，同時に限られた種類の分子を検討するだけでは極めて複雑な病態に迫るには限界を感じていた。しかし，次世代シーケンシング技術やマイクロアレイ技術によって脳内分子表現型の網羅的解析が可能になり，演者らの運営する精神疾患ブレインバンクでは，網羅的 SNP 解析，CNV 解析，RNA-seq 解析，メチル化アレイ解析を開始し脳内の各領域でその整備を目指している。本会では，死後脳由来のマルチオミックスデータを用いた解析で得られた知見を紹介する。これらの展開により新規の観点からの病態解明，創薬，また将来的に個別化医療，精密医療の実現につながる基礎的データを構築することが期待される。

16. 大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能，その作動原理

2023 年 10 月 12 日－10 月 13 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）行動表現に関わる皮質機能領野間のネットワークダイナミクス
中井信裕（神戸大学大学院 医学研究科）

（２）皮質セルアセンブリによる確率的計算の理論
早川　隆（日本大学 医学部）

（３）階層的かつ並列的な視覚神経回路の形成戦略
村上知成（東京大学大学院 医学系研究科）

（４）記憶表象の動的性質
田中和正（沖縄科学技術大学院大学 記憶研究ユニット）

【参加者名】

萩原賢太（Allen Institute），一戸紀孝（国立精神･神経医療研究センター），山下晶子･早川　隆･大橋一徳（日本大学），森田賢治･北西卓磨･吉田盛史･村上知成･橋本昂之･西尾奈々･木村梨絵･鶴海杭之･谷本　彩･小池亮介･水野博之（東京大学），横山　修（東京都医学総合研究所），上阪直史（東京医科歯科大学），植田禎史（東京女子医科大学），高橋泰伽（東京理科大学），村山正宜･大石康博･中村絢斗･厚美佑輔･高橋伸彦･福田雅之･伊藤圭基（理化学研究所脳神経科学研究センター），日置寛之･岡本和樹･岡本慎一郎･伊藤祥吾･髙橋　慧（順天堂大学），向井秀夫（明治大学），酒井　裕･田中康裕･川口泰雄･小口峰樹･新里和恵･杉本翔哉（玉川大学），大石光洋（慶應義塾大学），侯　旭濱（新潟大学），二井谷　和平･泉　翔馬･江崎博仁･村田陽香（金沢大学），實木　亨（三重大学），浦久保秀俊（藤田医科大学），北島光之輔（名古屋大学），高須正太郎（京都大学），森島美絵子（同志社大学），小山内実･柳澤琢史･田村　弘･孫　在隣（大阪大学），中井信裕（神戸大学），永瀬麻子（鳥取大学），加藤荘志（広島大学），冨岡良平（熊本大学），今井　猛･稲垣成矩･馬場俊和･上薗冬樹（九州大学），田中和正（沖縄科学技術大学院大学），廣川純也（量子科学技術研究開発機構），東　誉人（防衛医科大学），上田恭平（基礎生物学研究所），戸松彩花･上原一将･則武　厚･植松明子･羅　俊翔･山本真理子･深津紀暁･窪田芳之･石原義久･宮崎隆明･カミジ ニュートン（生理学研究所）

【概要】

電極及びイメージングによる多細胞･多領域の記録技術の発展により，行動中の動物から多様な神経活動を捉え解析できるようになった。それらに深層学習技術を応用して，新たな切り口が見いだされる可能性もある。また，神経回路の理論も着実に進歩している。これら昨今の状況を踏まえ，本研究会では大脳皮質を中心とする神経回路の構造と機能について最新の知見を検討し，さらに理論的洞察を加え，作動原理の解明に迫ることを目的としている。本年度は，脳研究の最先端を担い，生理学的データ取得とその解析を中心に理論研究までをカバーする 4 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，中井信裕先生（神戸大学大学院医学研究科）が広視野顕微鏡による皮質ネットワーク解析について発表した。次いで，今年度はオンサイト参加者が増えたことを受け，新たな試みとして若手研究者 10 名がポスターセッションの冒頭に，その内容を紹介するフラッシュトークを行った。例年よりポスターに関する理解が深まったと参加者一同から好評であった。次いで，早川隆先生（日本大学医学部）がネットワークモデルの概説と，その平均場理論を利用したセルアセンブリに関する研究を発表した。第 2 日目，村上知成先生（東京大学医学系研究科）は視覚野の発達，特に高次視床の関りについて議論を展開した。最後の演者はオンラインからの参加で，田中和正先生

（沖縄科学技術大学院大学記憶研究ユニット）が海馬における記憶表象の安定性について発表した。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） 行動表現に関わる皮質機能領野間のネットワークダイナミクス

中井信裕（神戸大学大学院 医学研究科）

大脳皮質は外部環境や身体からの感覚情報の統合や適切な行動出力に重要な脳領域である。大脳皮質では，各機能領野が協同的に活動することで複雑な情報処理が行われるが，その全体像は明らかとなっていない。我々は，マウスが自発的に行動しているときの広範な大脳皮質ネットワーク活動を時系列的に解析するため，広視野カルシウムイメージングと仮想現実（VR）を組み合わせた実験プラットフォームを開発した。本発表では，皮質領野間の協同的な活動状態を脳機能ネットワークとして可視化し，ネットワークパターンが行動状態の変化に応じて迅速に再編成される様子や，視覚情報に依存した皮質ネットワーク活動の違いなどを紹介した。また，自閉症モデルマウスを用いた解析では，運動と静止の状態変遷に焦点を当てることで，歩行開始･停止時における自閉症特異な大脳皮質ネットワーク異常を明らかにした。今後の研究展開として，VR システムを使った社会性行動表現に関わる脳機能ネットワークダイナミクスや機械学習による脳情報からの行動予測，自閉症の診断や治療に向けた新たなアプローチの開発に役立つ可能性などについても議論した。

（2） 皮質セルアセンブリによる確率的計算の理論

早川　隆（日本大学 医学部）

古典的に知られる大脳皮質機能円柱には円柱構造よりもさらに微細な回路構造が埋め込まれていることが実験的に明らかにされてきた。特に，強い活動相関を示す神経細胞間の結合の確率･強度がそうでない神経細胞間の結合に比べて有意に大きいことが示され，D. Hebb の提唱したセルアセンブリに似た微細構造の存在が示唆されてきた。一方，大脳皮質では一部の細胞群が強い活動相関を示しつつも実験の試行ごとに多様な反応性を示す現象が知られており，この現象が確率的な情報処理の神経基盤を反映していると考えられてきた。そこで我々は，セルアセンブリ様構造と確率的な集団的情報表現の関係を数理的に記述することを目的に，比較的ランダムな結合を形成しつつもセルアセンブリ様構造を持つ皮質神経回路モデルを設計し，その活動を記述する統計力学理論を導出した。近年提案されてきた類似の理論と異なり，この理論は神経細胞達がアセンブリごとに比較的長い時間スケールで確率的で不規則な集団的振動を示す様子を記述できる。またこの理論から，アセンブリの存在が神経細胞集団の確率的情報表現を経験に基づいて高速に修正することを可能にしていると予想され，これを数値シミュレーションによって実証した。

（３） 階層的かつ並列的な視覚神経回路の形成戦略

村上知成（東京大学大学院 医学系研究科）

脳領野が階層的に結合して構成される神経ネットワーク構造は，脳全体でみられる共通構造である。そして視覚系においては異なる視覚情報特徴を個別に処理する並列経路を持っている。脳は発達期において視覚経路の複雑な構造を大きな個体差もなく安定して形成することができ，この形成メカニズムを完全に理解することは神経科学分野の大きな目標の一つである。長年の研究から末梢から一次皮質野までの低次経路については遺伝子メカニズムを含む形成機序が明らかとなってきた。そして近年，我々の研究により高次視覚野まで含む回路全体について解剖学的な形成過程が明らかとなり，高次視床核が新たなキープレーヤーとして注目されつつある。本セミナーではマウス視覚系において，早期形成される高次視床核から高次視覚野への投射に焦点を当てながら経路形成過程について議論した。そして発達初期に形成される経路を伝播する網膜由来の自発活動が経路形成にどのように関与するか，さらに開眼後の視覚経路の機能発達においても視床核―皮質経路が重要な役割を果たす可能性について未発表のデータを交えて議論した。

（４） 記憶表象の動的性質

田中和正（沖縄科学技術大学院大学 記憶研究ユニット）

私達が日々経験する事柄は記憶という形で脳に保存されている。情報として保存されている以上，その記憶素子は安定に存在するものと思われてきたが，近年必ずしもそうではないことが明らかになってきた。例えば，エピソード記憶に必須な脳構造である海馬では，場所細胞の活動を通して空間情報を表現すると考えられている。しかし，場所細胞の受容野は長期的には不安定であるという知見や，海馬神経細胞の樹状突起スパインは動的にその構造を変化させるといった知見から，海馬記憶素子が動的なネットワークにおいていかにして安定性を担保しているのかという問題が重要視されてきた。

しかしながら，記憶をコードする神経細胞群（記憶エングラム）の活動を自由行動下マウスから記録したところ，その空間表象がそれ以外の場所細胞に比べて極めて不安定であるということがわかり，動的なネットワークがどのように記憶を保持しているのかという根源的な問題を再考する必要が出てきた。これらの問題意識を踏まえ，記憶表象がもつ動的性質の意義，記憶の一貫性を担保するメカニズム，そして記憶が耐え得る変化の限界点など，記憶研究ユニットが現在取り組んでいる研究について紹介した。

17. Diverse approaches to understanding learning and memory

2023 年 9 月 26 日－9 月 27 日

代表・世話人：Thomas McHugh（RIKEN Center for Brain Science）

所内対応者：鳴島　円（生体恒常性発達研究部門）

（１）Regulation of vesicle pools for distinct memory phases

Hiromu Tanimoto（Graduate School of Life Sciences, Tohoku University）

（２）Drosophila visually evokes aversive contagion by a subset of serotonergic neurons

Maximiliano Martinez-Cordera

（Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo Metropolitan University）

（３）Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates aversive learning and feeding behavior

Takashi Nagashima and Ayako M. Watabe（The Jikei University School of Medicine）

（４）Prelimbic and infralimbic prefrontal projections to the locus coeruleus bidirectionally control fear extinction learning

Mayumi Watanabe（RIKEN Center for Brain Science）

（５）Emotional Association Enhances Perceptual Memory Through Amygdalo-Cortical Inputs During NREM Sleep

Yoshihito Saito（RIKEN Center for Brain Science）

（６）Neuronal population regulating fear and extinction in mPFC

Rie Ishikawa（Dep. of Applied Biological Chem, University of Tokyo）

（７）Emotion-cognition interaction in the lateral dorsal raphe nucleus of macaque monkeys

Masaharu Yasuda（Department of Physiology, Kansai Medical University）

（８）Cerebellar neurons mediate chronic stress-dependent depression-like behaviors via plastic alterations in the VTA

Keiko Tanaka-Yamamoto（Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology）

（９）Action-outcome signaling in hippocampus and entorhinal cortex

Yoshikazu Isomura（Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University）

（10）Spinal circuits for motor learning and recall

Aya Takeoka（VIB-Neuroelectronics Research Flanders, KU Leuven, Imec, RIKEN Center for Brain Science）

（11）Sexually dimorphic neural circuits underlying inhibition of aversive memory

Akira Uematsu（National Institute of Advanced Industrial Science and Technology）

（12）A method to analyze gene expression profiles of a hippocampal neuron recorded from head-fixed mice

Haruya Yagishita1（Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University）

（13）Idling neuronal dynamics underlie internal state and emotional memory bias

Seung Min Um（Research Centre for Idling Brain Science, University of Toyama;

Department of Biochemistry, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)

（14）Amygdalar axo-axonic cells regulate fear conditioning

Miki Nakashima（Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo）

（15）Deciphering Arc-dependent control of circuit dynamics underlying the consolidation of associative memories

Leonie Brebner（Department of Neurochemistry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo）

（16）Region-specific cortical plasticity during habit formation determines individuality

Nozomi Asaoka，Yasunori Hayashi（Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine）

【参加者名】

南　雅文（北海道大学薬学研究院薬理学研究室），人羅（今村）菜津子（熊本大学），Tom McHugh（RIKEN Center for Brain Science），石川理絵（東京大学 大学院農学生命科学研究科），Aya Takeoka（Flanders institute for Biotechnology），Mayumi Watanabe（RIKEN Center for Brain Science），奥野浩行（鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科），喜田　聡（Kida, Satoshi）（東京大学大学院農学生命科学研究科（Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo），佐々木　聡（九州大学大学院システム生命科学府），鳴島　円（生理学研究所 生体恒常性発達研究部門），比嘉なつみ（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科），Muhang Li（RIKEN Center for brain sciences），Vladislav Sekulic（RIKEN Center for Brain Science），小澤貴明（大阪大学蛋白質研究所），Seung Min Um（Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama），Yusuke Kasuga（RIKEN Center for Brain Science），上野耕平（(公財）東京都医学総合研究所 学習記憶プロジェクト），Maximiliano Martinez Cordera（Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Learning and Memory project），Akira Uematsu（Naitonal Institute of Advanced Industrial Science and Technology），Tom Macpherson（Institute for Protein Research, Osaka University），渡部文子（東京慈恵会医科大学），Yoshihito Saito（RIKEN Center for Brain Science），齊藤　実（公益財団法人東京都医学総合研究所），野村　洋（名古屋市立大学），中嶋美紀（東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室），森下良一（名古屋市立大学），本宿雄基（熊本大学　大学院薬学教育部），平野匡佑（名古屋市立大学大学院 医学研究科 認知機能病態学），吉本遼平（RIKEN CBS），Keiko Tanaka-Yamamoto / 田中（山本）敬子（Korea Institute of Science and Technology / 韓国科学研究院），RATH Satyasambit（Laboratory for Neural Circuitry of Learning and Memory, RIKEN,Center for Brain Science），Yasunori Hayashi（Kyoto University Graduate School of Medicine Department of Pharmacology），Leonie Brebner（University of Tokyo），Hiromu Tanimoto（Graduate School of Life Sciences, Tohoku University），柳下晴也（東北大学薬学研究科），安田正治（関西医科大学 医学部 生理学講座），Nozomi Asaoka（Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine），Joshua Johansen（RIKEN Center for Brain Science），村山正宜（理研 CBS），Takuto Okuno（RIKEN CBS），礒村宜和（東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科），永嶋　宇（東京慈恵会医科大学），松尾直毅（九州大学大学院理学研究院），金　叢芸（生理学研究所），植松明子（生理学研究所），Dennis Cheung（National Institute for Physiological Sciences, Division of Homeostatic Development），長澤裕太郎（生理学研究所），Kae Nakamura（Department of Physiology, Kansai Medical University），髙村侑希（名古屋市立大学大学院医学研究科認知機能病態学），堀内　浩（生理学研究所 多細胞回路動態研究部門），郭　中天（名古屋大学大学院医学研究科），岸　絵理（自然科学研究機構 生理学研究所 多細胞回路動態研究部門），深津紀暁（生理学研究所 多細胞回路動態研究部門），谷隅勇太（生理学研究所･多細胞回路動態部門），髙橋菜々（名古屋大学大学院医学系研究科），雨宮誠一朗（理化学研究所脳神経科学研究センター），南條啓孝（生理学研究所/視覚情報処理研究部門），大塚稔久（山梨大学）

【概要】

Learning and memory are essential functions for the survival of all species of animals, and disorders in these processes accompany many human diseases. For the last thirty years the mechanisms underlying learning and memory have bene vigorously investigated on multiple levels, from genes to circuits. Moreover, evolving tools, including opto and chemicogenetics, advances in our abilities to observe and record large populations of neurons, and rapid development of machine-learning based approaches to analyze high-dimensional data have led to breakthroughs on many levels of understanding. This combination of experimental and computational techniques now makes it possible to manipulate, visualize and decode neural activity related to memory at unprecedented levels across many model organisms. Thus, this meeting is designed to bring together both experts from across the field and up-and-coming young researchers to share these cutting-edge techniques and data pushing memory research forward. This will lead to new developments in our understanding of memory and foster the next generation of researchers.

（１） Regulation of vesicle pools for distinct memory phases

Shun Hiramatsu, Shu Kondo and Hiromu Tanimoto
（Graduate School of Life Sciences, Tohoku University）

Memory is labile shortly after acquisition and gets gradually consolidated by acquiring the resistance to retrograde amnesia. Similarly, aversive olfactory memory in the fruit fly consists of heterogeneous components each with different dynamics: labile anesthesia-sensitive memory (ASM) and long-lasting anesthesia-resistant memory (ARM). We find that the two presynaptic proteins, Rab3 and Synaptojanin, in the terminals of mushroom body neurons differentially regulate ARM and ASM, respectively. These proteins participate in complementary processes in vesicle recycling: Rab3 is involved in multiple aspects of the release of vesicles at the active zone, whereas Synaptojanin is essential for the endocytosis of reserve pool vesicles. Loss of Synaptojanin resulted in the redistribution of vesicles, almost devoid of the reserve pool vesicles. We thus propose that the regulation of the complementary pools of synaptic vesicles distinguishes memory components with different stability.

（２） Drosophila visually evokes aversive contagion by a subset of serotonergic neurons.

Maximiliano Martinez-Cordera[1,2], Hiroshi Kuromi[1], Kohei Ueno[1], Minoru Saitoe[1]
（[1]Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, [2]Tokyo Metropolitan University）

Empathy is an essential brain function for social organization mediated by oxytocin, which provides the ability to understand and share feelings with others. One primitive form of empathy is emotional contagion, which transmits emotional states and induces similar behaviors. Understanding the cellular and molecular mechanisms underlying emotional contagion is critical for understanding human sociality. We found that the fruit fly *Drosophila* exhibits emotional contagion although it does not express oxytocin, as it increases heat avoidance when grouped rather than alone (Fig. 1). This collective effect was dependent on observing the heat avoidance behavior of others, suppressed by restraining stress and seems to require social experiences to develop, since it is not present in flies reared in isolation, suggesting that this collective effect is a form of negative emotional contagion. The emotional contagion was suppressed by 5-HT receptor blockers and 5-HT synthesis inhibitors, suggesting that serotonin transmission mediates the emotional contagion. We found that a heat stimulus and observation of heat behaviors of others activate a subset of 5-HT neurons in the PMPD region of the brain. These 5-HT neurons send projections to the fan-shaped body and the ellipsoid body, structures associated with avoidance and visual integration respectively. Finally, blocking the synaptic outputs from these 5-HT neurons and both structures abolished the collective effect. These results suggest that these 5-HT neurons integrate visual and heat information, regulating negative emotional contagion in *Drosophila.*

（３） Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates aversive learning and feeding behavior

Takashi Nagashima and Ayako M. Watabe（The Jikei University School of Medicine）

Adaptive behaviors induced by the internal and external environments are essential for animal survival. We have focused on the pontine lateral parabrachial nucleus (lPB), which receives and processes internal and external sensory information in mice. The parasubthalamic nucleus (PSTN), located in the lateral hypothalamus and known to play a key

role in the termination of feeding behaviors, is one of the targets of the lPB neurons. Our electrophysiological analysis revealed that the PB-PSTN pathway is a monosynaptic and glutamatergic transmission. The terminal photoactivation of the lPB-PSTN pathway induced avoidance behavior and formed aversive memory. Blockade of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) receptor signaling significantly impaired the aversive memory formation. Furthermore, feeding behavior following fear learning was increased by inhibition of the lPB-PSTN pathway. Therefore, lPB-PSTN excitatory transmission mediates aversive learning and fear-induced feeding suppression via modulation by PACAP signaling. We are currently working to elucidate the downstream circuits and molecular mechanisms in the regulation of memory and feeding.

（4） Prelimbic and infralimbic prefrontal projections to the locus coeruleus bidirectionally control fear extinction learning

Mayumi Watanabe（RIKEN Center for Brain Science）

The brainstem locus coeruleus (LC) is the major source of noradrenaline to the forebrain and plays important roles in emotional learning. Though the LC receives synaptic inputs from prefrontal cortex, important in cognitive processing, it is unclear whether and how prefrontal regions influence the LC particularly in emotional learning. Using anatomical and viral tracings, we found that the LC receives projections from the prelimbic (PL) and infralimbic (IL) subregions of prefrontal cortex. Then we tested whether the PL-to-LC and IL-to-LC inputs participate in fear extinction using optogenetic terminal inactivation, and found that PL and IL inputs oppositely regulate formation of long-term extinction memories. Also, using fiber photometry, we recorded calcium dynamics from LC-projecting neurons in PL and IL and discovered distinct activity patterns during fear extinction learning. Particularly, IL-to-LC input showed tone-evoked sustained activation, while PL-to-LC input showed freezing-locked phasic activation. Together, these results revealed that prefrontal subregions bidirectionally regulate emotional learning through differential modulation of the LC-noradrenaline system.

（5） Emotional association enhances perceptual memory through amygdalo-cortical inputs during NREM sleep

Yoshihito Saito（RIKEN Center for Brain Science）

Basolateral amygdala (BLA) activation by emotional arousal is thought to enhance memory through its projections to memory-storing regions. However, the mechanism underlying BLA interaction with other regions for memory enhancement remains unclear. Adding emotional information onto a perceptual memory task relying on top-down inputs from frontal to sensory cortices, we demonstrated that the BLA stores emotional memory and enhances perceptual memory through BLA-frontal projections. Electrophysiological recording revealed emotional information increases reactivation of coordinated activity across the BLA-frontal-sensory region during non-rapid eye movement (NREM) but not during REM sleep. Optogenetic silencing of BLA terminals in the frontal cortex during NREM sleep specifically disrupted perceptual memory enhancement but not perceptual and emotional memories themselves, indicating the crucial role of the sleep-state-dependent BLA-cortical inputs on memory enhancement.

（６） Neuronal population regulating fear and extinction in mPFC

Rie Ishikawa（Dep. of Applied Biological Chem, University of Tokyo）

Brief fear memory retrieval triggers fear responses and then induces memory reconsolidation, whereas long-time or repeated retrieval extinguishes fear memory. Memory circuits expressing fear and its extinction have been identified, respectively. However, discrimination and interaction of fear and extinction neurons have not been well examined. In this study, we identified fear and extinction neurons using Arc/Homer 1a (H1a) catFISH following retrieval of inhibitory avoidance (IA) memory. Amygdala showed distinct neuronal populations that were activated at the reconsolidation and extinction phases, whereas mPFC showed a single neuronal population that was activated at both reconsolidation and extinction phases. To further examine the functional roles of this neuronal population in the mPFC, we characterized IA memory engram neurons in the mPFC using the c-fos-tag system. We found that optogenetic activation of fear engram neurons in the amygdala or mPFC increases fear responses, whereas optogenetic activation of extinction engram neurons in these brain regions facilitates memory extinction. Thus we identified fear and extinction engram neurons in the amygdala and mPFC and are further characterizing these memory engrams.

（７） Emotion-cognition interaction in the dorsal raphe nucleus of macaque monkeys

Masaharu Yasuda（Department of Physiology, Kansai Medical University）

Emotional and behavioral experiences occupy our life. Therefore, they are easily overlapped and interacted with. Indeed, our cognitive behavior changes depending on which emotional state we are in. It is suggested that the neuronal processing of emotion and cognition are not independent. The studies with human subjects by applying tryptophan depletion paradigm indicated the involvement of serotonin in cognitive behavior under positive and negative emotional contexts. Neurons in the primate dorsal raphe nucleus (DRN), the center of serotonin, also encode positive and negative emotional context by sustained neuronal activity. However, how the emotional signal in DRN is represented during cognitive behavior is unknown. To answer this question, we recorded single neurons' activity in primate DRN while the monkey performed choice task under various emotional contexts. We found the monkey's decision was represented by DRN neurons in time predicting manner, and the representation changed depend on emotional context. Such signal processing may enhance the animal's appropriate behavior under various emotions.

（８） Cerebellar neurons mediate chronic stress-dependent depression-like behaviors via plastic alterations in the VTA

Keiko Tanaka-Yamamoto（Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology）

Besides its conventional role in motor functions, the cerebellar contributions to non-motor functions like cognition and psychology is now widely acknowledged. As the cerebellum is well known to be important for motor learning, the cerebellar involvement also in non-motor behaviors derived from plastic alterations could be anticipated. We thus have tested the cerebellar involvement in the chronic stress-mediated depression-like behaviors in mice. We found that activity in deep cerebellar nucleus (DCN) neurons was increased not only following chronic stress, but also after acute

stress. The chemogenetic inhibition of DCN neurons that specifically project to the ventral tegmental area (VTA, VTAp-DCN neurons) during stress application prevented mice from showing chronic stress-dependent behavioral alterations. Oppositely, chronic excitation of VTAp-DCN neurons alone was capable of triggering behavioral alterations that are similar to chronic stress-dependent depression-like behaviors. These results suggest that chronic stress application results in chronic activity increase of VTAp-DCN neurons, which in turn triggers depression-like behaviors via plastic alterations in the VTA.

（９） Action-outcome signaling in hippocampus and entorhinal cortex

Yoshikazu Isomura

（Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University）

Animals optimize their behavior by associating actions and outcomes through trial and error for survival (operant learning). The hippocampus and entorhinal cortex may participate in the process of operant learning. However, it remains unclear how such action and outcome events are processed in the hippocampal-entorhinal circuit. We analyzed spike activity changes in the hippocampal CA1 area and the superficial and deep layers of the lateral entorhinal cortex (LED) in head-fixed rats performing an operant learning task (Soma S et al. *Commun Biol* 2023). Along their learning, both CA1 and LED increased the number of task-related neurons showing phasic activity related to action (pedal release) or outcome (reward). The action- or outcome-related activity appeared more immediately after the event in the CA1 neurons than superficial and deep layer LED neurons. The hippocampal-entorhinal circuit may play a critical role in utilizing episodic information to optimize their behaviors.

I will also talk about an unexpected abolishment of hippocampal sharp-wave ripples which are supposed to occur with consummatory behaviors (e.g., drinking reward) according to the established theory.

（１０） Spinal circuits for motor learning and recall

Aya Takeoka

（VIB-Neuroelectronics Research Flanders, KU Leuven, Imec; RIKEN Center for Brain Science）

“It is like riding a bike.” This phrase refers to memory retention of a learned task in the absence of practice. It is clear from our everyday experience that the nervous system forms long-term motor memories. However, experimental demonstration of how motor memories are formed and retained remains elusive. Spinal circuits are central to movement adaptation and automaticity, yet circuit mechanisms within the spinal cord responsible for acquiring and retaining learned behavior remain unclear. Using a simple conditioning paradigm, we find that dorsal GABAergic neurons are indispensable for acquiring the spinal learning behavior, where these neurons regulate transmission of a specific set of somatosensory afferents delivering conditioning cues. In contrast, retention of learned behavior required a different ventral inhibitory population, Renshaw cells. We uncover that manipulating Renshaw cells does not impact the learning itself but flexibly alters recall of the learned behavior. These findings identify a circuit basis involving two distinct populations of spinal inhibitory neurons enabling lasting sensorimotor adaptation independently from the brain.

（１１） Sexually dimorphic neural circuits underlying inhibition of aversive memory

Akira Uematsu（National Institute of Advanced Industrial Science and Technology）

Defensive reactions to a threat-associated stimulus can be inhibited by learning when the stimulus no longer predicts threat. Malfunction of this adaptive learning leads to trauma-related disorders in human. Though women are double the risk for these disorders, the sex-dependent circuitry details of inhibiting aversive memory remain poorly understood. Here, we performed simultaneous recording of bulk calcium and dopamine signals from the nucleus accumbens during the extinction of cued aversive memory. During extinction, we found cue-evoked calcium signals in dopamine receptor 1 (D1) neurons or dopamine receptor 2 (D2) neurons are different between male and female, while cue-evoked dopamine signals are comparable for both sexes. With optogenetic manipulations, we identified the sex-specific functions of D1 and D2 neurons in aversive memory extinction. Moreover, these sex-specific functions of D1 or D2 neurons were independent of acute effects of circulating sex hormones. Together, these results show the sexually dimorphic function of extinction circuit.

（１２） A method to analyze gene expression profiles of a hippocampal neuron recorded from head-fixed mice

Haruya Yagishita
（Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University）

Hippocampus is an important brain region for memory formation. Hippocampal sharp wave ripples（SWRs) are crucial for memory consolidation. Recent studies demonstrate that not all neurons are hemogeneously synchronized during SWRs. Diversity in gene expressions and anatomical projection patterns are considered cause such variability. However, there is a lack of experimental methods to comprehensively analyze these properties at the level of a single neuron. To address this issue, we developed an experimental method to identify firing properties and gene expression profiles in an identical neuron by serially combining various techniques. First, we used a juxtacellular recording method to record the spike train patterns and the local field potential from the mouse. After recordings, Alexa hydrazide was electroporated into the recorded neuron for cell labeling. Subsequently, we prepared acute hippocampal slices from the recorded mouse and collected the labeled neuron by a glass pipette. Finally, we performed single-cell RNA sequencing on the collected neurons to identify their gene expression profiles. So far, we collceted 40 neurons recorded from the hippocampus. A correlation analysis between recruitment to the SWR and gene expression revealed several genes regulating membrane potential, highlighting potential targets for further investigation into the molecular mechanisms underlying memory consolidation.

（１３） Idling neuronal dynamics underlie internal state and emotional memory bias

Seung Min Um（Research Centre for Idling Brain Science, University of Toyama;
Department of Biochemistry, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama）

Cognitive distortion including overgeneralization, repeated negative memory replay and self-reflection has been one of the key common features in mood disorders. Despite the proposed theory of higher-order processing of emotion, neuronal mechanism of how cognitive bias is generated is still not fully understood. Here we established a simple behavioral paradigm to show that mood generates emotional bias in the episodic memories. By implementing PCA/ICA method to track

memory-related ensembles from chronic 1P Ca^{2+} imaging across the days, we detected an emergence of specific populations in hippocampus which reflect internal state of episodic events. These state-dependent populations display mood-schema-like activity which are active during multiple emotional experiences. Furthermore, negative mood guides offline co-activation of two separate emotional memory-related representations during sleep suggesting subconscious interaction of two emotional events. Closed-loop optogenetic inhibition of negative experience-specific ensemble during sleep prevents such emotional bias in episodic memories. Together, we provide a new conceptual insight of how mood generates specific neuronal representation in memory network to encode an internal state of memories and subconscious population dynamics underlie overgeneralization to drive emotional bias in episodic events.

（１４） Amygdalar axo-axonic cells regulate fear conditioning

Miki Nakashima
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

The activity and plasticity of excitatory neurons are regulated by local inhibitory neurons in a spatiotemporally specific manner. Axo-axonic cells（AACs) are a unique type of inhibitory neurons that predominantly form synapses onto the axon initial segments of pyramidal neurons. While their anatomical features have been identified, the functional roles of AACs remain unclear. In this study, using a specific labeling approach for AACs in the basolateral amygdala（BLA), we show that AACs play a crucial role in fear conditioning. Using in vivo calcium imaging of AACs in the BLA, we demonstrated that AACs are activated by salient stimuli, such as foot shock and reward. Furthermore, functional silencing of AACs increased neural activity of pyramidal neurons and impaired fear conditioning. Using rabies virus tracing, we found that AACs preferentially receive inputs from the basal forebrain and medial geniculate nucleus. These findings suggest that AACs play a central role in the representation of salient stimuli and are essential for the regulation of BLA activity during memory acquisition.

（１５） Deciphering Arc-dependent control of circuit dynamics underlying the consolidation of associative memories.

Leonie Brebner（Department of Neurochemistry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo）

Cortical neurons expressing Arc following learning experiences encode associative memories. However, little is known regarding the activity dynamics of these neurons during learning and the role of targeted Arc expression in shaping learning-related circuits. Thus, our goal is to characterize the activity dynamics of dmPFC Arc-expressing neurons during associative learning.

To this aim, we performed longitudinal *in vivo* 2-photon imaging of the dorsal medial prefrontal cortex (dmPFC) in mice performing a cue-reward associative learning task. Imaged mice were injected with viral constructs coding for XCaMP-G (calcium indicator) and a red fluorophore driven by the E-SARE promoter (Arc ensemble marker).

Arc-expressing neurons are progressively mapped to neurons displaying strong task-related activity over learning, resulting in the emergence of an Arc-expressing, task-encoding ensemble in late learning. Past high Arc expression was not associated with subsequent modulations of activity per se but instead predicted long-term stabilization of activity dynamics.

Together, this suggests a dynamic two-way relationship between neuronal activity and Arc expression during associative learning.

（１６） Region-specific cortical plasticity during habit formation determines individuality

Nozomi Asaoka, Yasunori Hayashi
（Department of Pharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine）

Much of our daily decision-making is shaped upon "doing as usual". Such habit is formed by repetition of motivational goal-directed action. The execution of the action often declines as it becomes habitual, while a subset of individuals maintains a high rate of execution. The neural mechanisms underlying such individuality remain unclear. Here, we developed a 2-step task where mice initially learn goal-directed lever press and then seamlessly moved to a task with an unpredictable rule between lever-press and reward delivery which facilitates habit formation. Whereas a half of the mice reduced the frequency in the 2nd step, the rest maintained a frequency comparable to the 1st step. We then assessed task-induced synaptic plasticity and found habit formation-related significant changes in the AMPA/NMDA ratio in the lateral orbitofrontal cortex（lOFC) and anterior cingulate cortex （ACC). Chemogenetic manipulation revealed the lOFC maintains the frequency of habitual lever-press, whereas whether the lever-press becomes habit depends on the ACC. Optogenetic erasure of the synaptic potentiation in striatum-projecting lOFC neurons disrupted the maintenance of lever-press frequency. Collectively, the formation of habit and its frequency are controlled by distinct cortical regions and synaptic potentiation in the lOFC during habit formation determines habit individuality.

18. 胎児脳発達研究の異分野融合に関する研究会

2024 年 2 月 16 日－2 月 17 日

代表･世話人：丸山千秋（東京都医学総合研究所）
所内対応者：鳴島　円（生体恒常性発達研究部門）

（１）発達期における聴覚系回路の再編

鍋倉淳一（生理学研究所）

（２）演胎動性活動の役割-ゼブラフィッシュ，ラット，ヒトとの比較-

荒田晶子（兵庫医科大学･医学部･生理学･生体機能部門）

（３）胎児の運動から探る直立二足歩行の進化と発達

多賀厳太郎（東京大学･大学院教育学研究科）

（４）階層的かつ並列的な視覚神経回路の形成戦略

村上知成（東京大学･大学院医学系研究科統合生理学教室）

（５）大脳皮質ニューロンの挙動を制御するメカニズム

仲嶋一範（慶應大学･医学部解剖学教室）

（６）胎生期におけるミクログリア動態と性質多様性

服部祐季（名古屋大学･大学院医学系研究科）

（７）神経活動パターンに依存した嗅覚回路形成メカニズム

中嶋　藍（東京大学･大学院薬学系研究科薬品作用学教室）

（８）自閉スペクトラム症早期にみられる領域特異的な大脳皮質肥大化に関わる分子機構

川口大地（東京大学･大学院薬学系研究科）

（９）大脳皮質形成におけるサブプレート層の役割とその進化

松村泰宏（東京都医学総合研究所･脳神経回路形成プロジェクト）

（10）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

米田泰輔（生理学研究所･視覚情報処理研究部門）

（11）ヒト早産児脳波にみられる自発活動と脳発達

城所博之（名古屋大学･医学部附属病院小児科）

【参加者名】

荒田晶子（兵庫医科大学 医学部生理学･生体機能部門），松村泰宏（東京都医学総合研究所），川口大地（東京大学大学院薬学系研究科），城所博之（名古屋大学医学部附属病院小児科），仲嶋一範（慶應義塾大学医学部），鍋倉淳一（生理学研究所），諸隈誠一（九州大学），村上知成（東京大学大学院医学系研究科統合生理学教室），丸山千秋（公益財団法人東京都医学総合研究所･脳神経回路形成プロジェクト），米田泰輔（生理学研究所 視覚情報処理研究部門），中嶋　藍（東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学教室），吉村由美子（生理学研究所），多賀厳太郎（東京大学大学院教育学研究科），鳴島　円（生理学研究所生体恒常性発達研究部門），進藤麻理子（生理学研究所 多細胞回路動態研究部門），服部祐季（名古屋大学大学院医学系研究科），長澤裕太郎（生理学研究所），村山歩駿（名古屋大学大学院医学系研究科細胞生物学分野），谷隅勇太（生理学研究所･多細胞回路動態研究部門），郭　中天（名古屋大学），加藤大輔（名古屋大学分子細胞学），白木杏奈（1.名古屋大学大学院医学系研究科小児科学　2.名古屋記念病院小児科），植松明子（生理学研究所），片山涼香（早稲田大学大学院･東京都医学総合研究所），Dennis Lawrence Cheung（The National Institute for Physiological Sciences），山本真理子（自然科学研究機構　生理学研究所），得居広葉（別府医療センター），村越秀治（生理学研究所）

【概要】

脳全体として完成する神経ネットワーク構造は，発達期における個々の神経細胞の適切な移動，配置，軸索投射，そして神経回路の成熟過程を経て安定化する。この過程では，遺伝子発現制御に基づく脳のパターン形成から始まり，神経細胞の分化制御や，神経活動依存的な回路の精緻化が起こることで高次脳機能が実現する。この常に動的に変容しながらも再現性良く完成する脳，その構築過程を様々な時空間軸から眺めることで脳･神経回路発達のメカニズム理解の新たな視点が生まれることが期待できる。本研究会では，神経発生学から，生理学，脳イメージング，行動学，臨床研究まで幅広い手法を用いて脳発達を理解しようとする研究者が一堂に会して議論することで，脳発達の理解における新たなコンセプトの創発を目指す。

（1） 発達期における聴覚系回路の再編

鍋倉淳一（生理学研究所 所長）

音源定位に関与する延髄聴覚系神経回路は左右耳からの微細な時差を抽出する精緻な回路が発達期に作られる。左右耳からの音入力がグルタミン酸作動性およびグリシン作動性として入力する外側上オリーブ核（LSO）への入力回路の発達変化について，１）伝達物質のスイッチング，２）モノアミンによる神経回路再編，さらに３）細胞内クロール濃度変化に伴う GABA/グリシン応答の変化と神経回路活動による発達制御について報告する。

１） 台形体核（NMTB）から LSO への入力は GABA からグリシンへスイッチする。このスイッチは GABA 作動性からグリシン作動性シナプスへの入れ替えではなく，単一神経終末内で伝達物質がスイッチすることによる。

２） 成熟期の腹側蝸牛核（VCN）から LSO への入力は。幼若期にはノルアドレナリンによりシナプス伝達が抑制されるが，成熟期には修飾を受けない回路に変化する。薬理学的にノルアドレナリン含有量を減らすと VCN—LSO シナプスの発達除去とシナプス伝達の強化が抑制される。

３） GABA･グリシン応答は神経細胞特異的 K—Cl 共役担体（KCC2）の発現の発達増加に伴う細胞内 Cl イオン濃度の低下により，脱分極から過分極へ変化する。この変化の神経活動依存性について，発達期の内耳除去マウスを用いて検討した結果，グルタミン酸作動性入力より GABA/グリシン入力の活動によって影響されている。

（2） 胎動性活動の役割　ーゼブラフィッシュ，ラット，ヒトとの比較ー

荒田晶子（兵庫医科大学 医学部 生理学･生体機能部門）

胎動として，初期の全身を回すような運動（全身回転運動）から始まる事がヒトではよく知られている。この初期運動は，ヒトだけでなく，げっ歯類であるラットや魚類であるゼブラフィッシュにおいても極めて良く似た初期運動が保存されていることが知られている。何故，種を超えて発達初期に，このような運動をするのだろうか？ 初期胎動性活動の役割について，以下のような実験系を用いて検討した。ゼブラフィッシュにおいて，ヒトの胎動に似た Coiling という運動が受精後 17 時間～23 時間の間に見られる。この運動の時期はラットの胎生 15 日～21 日，ヒトの 8 週～12 週に該当する。我々は，ゼブラフィッシュの Coiling を一定期間麻酔薬（0.02％MS222）により止めると泳ぎのスピードが有意に遅くなった。齧歯類の胎動では，全身を回転するような全身運動と身体の一部を部分的に動かすような局所運動が見られ，全身運動は胎生 15 日から現れ 19 日でピークとなり 21 日で消失し，麻酔薬で，ほぼ完全に抑制された。この胎動の発現時系列は，同じ齧歯類の in vitro 実験系である摘出脳

幹-脊髄標本における胎動様活動と同様であった。さらに in vitro 実験により胎動性活動は，発達障害に係るとされる NMDA グリシン結合部（NR1）により生成されることが判明した。発達障害を引き起こす原因の 1 つである炎症誘発物質を妊娠ラットに投与すると，胎仔の胎動は著しく変化し，運動失調を起こした。胎動は，協調運動の基盤をなすものであると推察される。

（３） 胎児の運動から探る直立二足歩行の進化と発達

多賀厳太郎（東京大学大学院 教育学研究科）

脊椎動物の遊泳や歩行のリズムは，進化的に古いヤツメウナギからヒトに至るまで共通する脊髄の central pattern generator (CPG) により制御されると考えられてきた。さらに，水中での遊泳から陸上での四肢による歩行への進化において, 体幹の波動運動を生成する CPG に加え, 四肢の歩行運動に特化した CPG が脊髄に形成されることが，遺伝子発現とともに明らかにされつつある（Grillner and El Manira 2020）。ヒトに特有の直立二足歩行の神経機構の詳細は未解明だが, 体幹と下肢の CPG のリズムの引き込みによる安定な運動生成が理論的に示されている(Taga 1995)。歩行の発達に関して，新生児期の原始歩行の分析は, 出生前に形成される下肢の CPG が歩行生成の普遍的な要素であることを示唆している（Dominici et al. 2011）。今回，在胎 18〜33 週の胎児の運動を cineMRI を用いて撮像し（Prayer et al. 2006），体幹と股関節の矢状面での協調運動を分析した。その結果, C 字型の屈曲姿勢と伸展を繰り返す同位相運動より，体幹の S 字型姿勢を維持する脊柱起立筋と，下肢の歩行動作を司る屈筋との協調を示す逆位相運動が頻繁に見られた。これは，直立二足歩行の発達において，進化的に古い体幹の CPG と歩行の CPG との統合が胎児期に始まることを示唆している。

（４） 階層的かつ並列的な視覚神経回路の形成戦略

村上知成（東京大学大学院 医学系研究科 統合生理学教室）

脳領野が階層的に結合して構成される神経ネットワーク構造は，脳全体でみられる共通構造です。そして視覚系においては異なる視覚情報特徴を個別に処理する並列経路を持っています。脳は発達期において視覚経路の複雑な構造を大きな個体差もなく安定して形成することができ，この形成メカニズムを完全に理解することは神経科学分野の大きな目標の一つです。長年の研究から末梢から一次皮質野までの低次経路については遺伝子メカニズムを含む形成機序が明らかとなってきました。そして近年，我々の研究により高次視覚野まで含む回路全体について解剖学的な形成過程が明らかとなり，高次視床核が新たなキープレーヤーとして注目されつつあります。

本セミナーではマウス視覚系において，早期形成される高次視床核から高次視覚野への投射に焦点を当てながら経路形成過程について議論します。そして発達初期に形成される経路を伝播する網膜由来の自発活動が経路形成にどのように関与するか，さらに開眼後の視覚経路の機能発達においても視床核―皮質経路が重要な役割を果たす可能性について未発表のデータを交えて議論します。

（5） 大脳皮質ニューロンの挙動を制御するメカニズム

仲嶋一範（慶應義塾大学 医学部 解剖学教室）

我々哺乳類の脳を構成する細胞は，分裂を終えたのちにそれぞれ産生部位から遠くまで移動してから組織構造を作っていくという特徴がある。近年の研究で，脳という組織作りをする上で細胞たちが活発な移動能を持っていることの意義が垣間見えてきた。細胞移動というプロセスを入れることで細胞間の関係をリセットし，適切な制御の下で新しい細胞間の関係を構築していくことを可能にするという点がその意義の一つと考えられる。また，細胞を移動させることで特殊な細胞外環境に曝露させ，コンテキスト依存的な各細胞の分化成熟を可能にするという意義も想定できる。

マウスの大脳皮質を構成する興奮性ニューロンは，脳室面近くで産生された後，脳表面近くまで移動して，ニューロンとしての産生時期に依存して inside-out 様式で配置されることが知られている。移動ニューロンの終点に局在する Cajal-Retzius 細胞から分泌されるリーリンは，この過程を制御することが知られているが，興味深いことにこの分子は異所的に発現させてもその場で移動ニューロンを集めて，inside-out 様式で配置させることができる。本発表では，リーリンが移動ニューロンたちの新しい関係を構築していくしくみの一端を紹介し，ニューロンが適切に inside-out 様式で層構造を形成していく機構について議論したい。

（6） 胎生期におけるミクログリア動態と性質多様性

服部祐季（名古屋大学大学院 医学系研究科）

胎生期の大脳原基におけるミクログリアの機能は，神経前駆細胞の分化促進や細胞総数の調節，ニューロンの成熟や配置の制御，血管新生など多岐にわたる。そしてこれらの機能は，胎齢進行に伴うミクログリアの巧みな分布調節機構により適材適所で発揮される。一方，近年のシングルセルトランスクリプトーム解析の発展により，ミクログリアには遺伝子発現的にも多様性があることが報告されている。しかしながら，ミクログリアがいかにして多様性を獲得したのかは依然不明である。

我々は，ミクログリアが多様な性質を得るに至るまでのプロセスとして，2 つの可能性を想定している。第一に，ミクログリアが脳に侵入するまでの経路や定着時期の違いによるもの，第二に，脳定着後に周囲の環境に呼応して特有の性質を獲得する可能性である。前者に関連して，我々はマウス胎仔脳 in vivo イメージング，細胞追跡等の解析を通じて，一部のミクログリアは胎生早期に脳室から流入するマクロファージ由来であることを見出した。つまり，ミクログリアには由来の異なる細胞亜集団が存在することが示唆された。後者については，ミクログリアは胎生後期以降にテリトリーを形成するようになるが，その仕組みや，その前に過ごした環境によって異なる性質を得る可能性が見えてきた。本発表では，上記に関する最新の研究結果を紹介する。

（7） 神経活動パターンに依存した嗅覚回路形成メカニズム

中嶋　藍（東京大学大学院 薬学系研究科）

神経細胞は，「神経活動」と呼ばれる電気信号を発する。この神経活動は，成熟した脳においては神経ネットワーク中にある神経細胞同士が互いに情報をやりとりする手段として使われているが，発達期の脳においては正確なネットワークそのものを作るために使われていることが知られている。しかし，電気パルスのオン･オフ

で表される神経活動がどのようにして神経細胞の複雑かつ精緻なネットワークを構築しているのかについては，「神経活動の同期性にしたがって神経回路形成が行なわれる」というヘブ則が提唱されている以外には長い間謎のままだった。

我々は，神経回路形成のメカニズムについて，一次嗅覚系をモデルに研究を進めている。高速カルシウムイメージング及び光遺伝学による神経活動の観察，操作を通じて，我々は発達期に生じる数秒～数分単位の細胞タイプに特徴的な神経活動パターンが細胞内の遺伝子の発現を調節し，多数の分子の組み合わせから成る分子コードを作り出すことで神経接続の特異性をガイドすることを明らかにした。本研究会では，一連の嗅覚回路研究から見えてきたヘブ則とは異なる新規の活動依存的神経回路形成メカニズムを説明する。

（8） 自閉スペクトラム症早期にみられる領域特異的な大脳皮質肥大化に関わる分子機構

川口大地（東京大学大学院 薬学系研究科）

高次脳機能を担う大脳皮質の形成異常は，自閉スペクトラム症（以下，自閉症）を含む様々な精神疾患の原因となりうる。実際に，自閉症の発症早期に見られる解剖学的な異常として，大脳皮質の特に前方領域が肥大化することが知られている。前方領域は言語機能や社会的行動の調節などを担う領域であり，その肥大化が自閉症の発症に関与する可能性が考えられるが，肥大の原因となる分子機構は明らかになっていない。本研究では，自閉症リスク遺伝子として挙げられる Fgf シグナル関連遺伝子に注目し，独自に開発した胎生早期大脳ノックアウト（cKO）マウスの系を用いて欠損させた。その結果，cKO マウスは生後早期において大脳皮質前方領域が肥大することを見出した。この cKO マウスは成長後に社会性の低下など，自閉症様の行動も示すことから，前方領域の肥大が自閉症という疾患の発症につながる可能性が示唆された。さらに，cKO マウスの胎生早期脳においていかなる分子的な異常が見られるのかを調べるため, single cell RNAseq 解析および組織学的解析を行った。その結果, 大脳領野形成に関わるモルフォジェンのシグナル伝達に関与する遺伝子群が脳前方においてのみ大きな発現変動を示した。このことから，胎生早期の脳局所におけるモルフォジェンシグナル伝達の変化が，生後の前方領域特異的な肥大および行動異常に関与する可能性が考えられる。

（9） 大脳皮質形成におけるサブプレート（SP）層の役割とその進化

松村泰宏（東京都医学総合研究所 脳神経回路形成プロジェクト）

脳の形成過程において，数百億のニューロンが誕生し，適切な脳領域へ配置され，基本的な神経回路が胎児期という限られた時間内で正確な制御により再現性良く構築される。大脳皮質形成の最初期に誕生し成熟するサブプレートニューロン（SpN）は大脳皮質の最下層に位置し, 視床-皮質投射や大脳皮質内の移動ニューロンへのシグナル伝達などを行う。SpN は生後にその多くが消失することから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（SP 層）がマウスに比べて胎生中期の一定の期間に顕著に拡大する。そのため，霊長類の大脳皮質の発達において SP 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 SP 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述べる。後半では，SpN の重要な性質の一つである自発神経活動について述べる。SpN は大脳皮質内で最初期に神経細胞へと分化し，自発活動を始めることが知られている。この自発神経活動が発達期の神経回路形成にどのような役割を持つのかについて，胎仔期･新生仔期の SpN を操作することが可能なトランスジェニックマウスを用いた研究と今後の展望を述べる。

（１０） 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

米田泰輔（生理学研究所 視覚情報処理研究部門）

大脳皮質発生の最初期に誕生するサブプレートニューロンは，大脳皮質 6b 層のニューロンとして成熟脳の神経回路に組み込まれるが，その機能はほとんど明らかにされていない。

我々は 2 光子励起カルシウムイメージングと，サブプレートニューロンマーカーを用いた抗体染色と組織透明化を組み合わせることで，6b 層ニューロンサブタイプの神経活動を評価する実験系を確立した。生後 3-4 週齢のマウス一次視覚野において，6b 層ニューロンの視覚応答を解析したところ，成熟マウスにおける先行研究と一致して，ブロードな方位選択性を示した。また 6b 層ニューロンは高い空間周波数に応答しブロードな選択性のチューニングを示した。6b 層のニューロンサブタイプごとに視覚応答選択性を解析したところ，ブロードな方位･空間周波数選択性はサブタイプで共通していたが，最適空間周波数はサブタイプに依存した違いがみられた。さらに同一の 6b 層ニューロンからの繰り返しイメージングによって，このニューロンが視覚経験依存的な可塑性を示すことを見出した。6b 層ニューロンには安定した視覚応答を保ち続ける細胞集団と，顕著な可塑性を示す集団が存在した。

これらの結果から，サブプレートニューロンは生後の経験依存的な可塑性によって機能が調節され，成熟動物における視覚情報処理に関与している可能性が示唆された。

（１１） ヒト早産児脳波にみられる自発活動と脳発達

城所博之（名古屋大学 医学部附属病院 小児科）

自発的脳活動は，神経新生，遊走，皮質構造の構築，および神経回路の形成といった，早期の脳の発達において重要な役割を果たしている。特に，電気的活動は脳発達の主要な原動力として機能し，神経系の遺伝子発現を調節する役割も担っている。ヒトの早産児期（ここでは在胎 22 週から 40 週の間を指す）の脳波は，小児期や成人期の脳波とは異なり，自発的活動を多く反映している。その一つがデルタブラッシュ（delta brush）であり，側頭部シータ群発（temporal theta bursts）および前頭部一過性鋭波（frontal sharp transients）も含まれる。これらの脳波波形は，週数特異的かつ領域特異的な出現パターンを示すが，その起源や神経生理学的な意義はまだ十分に解明されていない。本講演では，特にデルタブラッシュに焦点を当て，ヒトの脳の自発活動と脳発達との関係について考察する。

19. 極限環境適応

2023 年 11 月 9 日－11 月 10 日

代表･世話人：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）

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 バイオフォトニクス）

（１）脊椎動物の概年時計の分子機構

吉村崇 （名古屋大学 ITbM）

（２）極低温環境下における概日リズム発振

榎木亮介（生理研／ExCELLS）

（３）クマムシミトコンドリアにおける乾燥耐性機構の解析

田中冴（ExCELLS／慶應義塾大学）

（４）温泉ガエルの高温耐性に関わる比較ゲノム及び集団ゲノミクス

井川武（広島大学）

（５）マウス着床前胚が発生休止するしくみ

高岡勝吉（徳島大学）

（６）最長寿齧歯類ハダカデバネズミの抗老化･発がん耐性機構の探求

三浦恭子（熊本大学）

（７）原始左右相称動物で環境適応メカニズムの原型を探る

濱田麻友子（岡山大学）

（８）無腸動物ナイカイムチョウウズムシの行動と TRP チャネルの連関

坂上登亮（岡山大学）

（９）低温環境に対する温度感受性 TRP チャネルによる適応

富永真琴（生理研／ExCELLS）

（10）Anhydrobiosis and torpor on a single-cell level

Oleg Gsev（順天堂大学／理化学研究所）

（11）低温環境下における CaMKII シグナリングの機能解析

中根達人・金尚宏（名大 ITbM）

（12）爬虫類の冬眠時神経活動

乗本裕明（北海道大学）

（13）ライトフィールドイメージングが拓く 4D 生命科学の世界

杉拓磨（広島大学）

【参加者名】

安宅光倫（生理学研究所），飯塚康介（名古屋大学），井川武（広島大学），石井宏和（生理学研究所/生命創成探究センター），江口祥子（名古屋大学），榎木亮介（生理学研究所/生命創成探究センター），大関淳一郎（生命創成探究センター），太田胡桃（熊本大学），Oleg Gusev（順天堂大学），加塩麻紀子（生理学研究所），片山大成（名古屋大学），川端悠（総合研究大学院大学），国行隼矢（熊本大学），久野将也（名古屋大学），古賀信康（生命創成探究センター），小竹皓貴（北海道大学），後藤彩子（甲南大学），金尚宏（名古屋大学），坂上登亮（岡山大学），坂本丞（生命創成探究センター），坂本浩隆（岡山大学），佐藤蓮（北海道大学），CHANG CHING PU（生理学研究所／生命創成探究センター），杉拓磨（広島大学），高岡勝吉（徳島大学），高橋泰伽（東京理科大学），田中冴（生命創成探究センター），谷川未来（名古屋大学），谷本昌志（基礎生物

学研究所），谷本勝一（生命創成探究センター），堤元佐（生命創成探究センター），堤香琳（東京理科大学），富永真琴（生理学研究所），中田開人（総合研究大学院大学），中根達人（名古屋大学），中山友哉（名古屋大学），任亮（名古屋大学），根本知己（生理学研究所／生命創成探究センター），乗本裕明（北海道大学），橋本龍（大阪大学），長谷部光泰（基礎生物学研究所），濱田麻友子（岡山大学），廣蒼太（総合研究大学院大学），堀井有希（岐阜大学），堀内浩（生理学研究所），三浦恭子（熊本大学），Ming-Liang Lee（生命創成探究センター），村田和義（生命創成探究センター），山肩葉子（生理学研究所），山下映（基礎生物学研究所），山中陽なた（総合研究大学院大学），吉田拓也（基礎生物学研究所），吉村崇（名古屋大学），渡我部ゆき（生理学研究所），渡邉真規（生理学研究所），久野将也（名古屋大学），野中茂紀（生命創成探究センター）

【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 3 回目となる本研究会は，2023 年 11 月 9 日～10 日の日程で岡崎カンファレンスセンター中会議室にて，ハイブリッド形式で開催した。講演者は全員現地参加し，計 56 名（現地 37 名，オンライン 19 名，内学生 17 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，線虫，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い。来年度も研究会を継続する計画であり，代表は乗本裕明先生へ交代し，これまで金尚宏先生と構築したコミュニティーや方向性を継承しながら，新たな視点からの方向性も探ってゆき，将来の新分野創設や共同研究の発展へと繋げて行きたい。

（1） 脊椎動物の概年時計の分子機構

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科，
東海国立大学機構 創薬シーズ･開発育成研究教育拠点）

地球の公転運動と地軸の傾きにより，熱帯以外の地域では季節によって環境が大きく変動する。野生生物にとって，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。地球上に生命が誕生して以来，季節の変化は毎年必ず訪れているため，生物は進化の過程で，概ね 1 年周期の内因性のリズムを刻む体内時計「概年時計」を獲得し，季節の変化を予知して，積極的に環境の季節変化に適応している。つまり，生物は季節の変化に対して，受け身で行き当たりばったりの対応をしているわけではないのである。春には多くの動物が繁殖の季節を迎え，冬には厳しい環境を乗り切るために，渡りや冬眠をする動物がいる。概年時計はこれらの営みを適切な季節にタイミング良く行えるように，身体の中で 1 年の時を刻んでいる。しかし生物が 1 年という長い周期のリズムを刻む仕組みは，いかなる生物においても明らかにされていなかった。我々は明瞭な季節応答を示すメダカを自然条件下と，環境の季節変動のない恒常条件下で飼育し，メダカに概年リズムが存在することを明らかにした。さらに自然条件下，恒常条件下の両方で毎月，視床下部･下垂体を採材し，トランスクリプトーム解析を行った結果，約 1 年のリズムを刻む「概年遺伝子」を同定することに成功した。また概年遺伝子のオントロジー解析から概年リズムの制御には細胞分裂，分化が重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに全身の様々な組織が環境の季節変化に適応する仕組みを解明するために，屋外の自然条件下で飼育した雌雄のアカゲ

ザルの全身 80 組織を二か月に一度採材して得られた 924 サンプルのトランスクリプトーム解析から厳しい環境の季節変化に適応する分子機構が明らかになった。

（2） 極低温環境下における概日リズム発振機構

榎木亮介（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 生理学研究所）

哺乳類の概日リズムは，視床下部の視交叉上核に存在する中枢時計により制御される。冬期の食糧不足のような厳しい環境下では，幾つかの哺乳類は休眠や冬眠に見られるような基礎代謝や熱産生能が低下する低体温状態を引き起こすが，温度補償能をもつ中枢時計がこうした低体温時にもリズムを維持するか否かについては，長年の議論があるものの決着がついていない。本研究では，マウス視交叉上核スライスの神経細胞において，様々な低温条件下で時計遺伝子の転写と細胞内 Ca^{2+} の長期イメージング計測を行った。その結果，時計遺伝子 *Bmal1* の転写と Ca^{2+} の概日リズムは 22-28 ℃ で持続するが，15 ℃ では大きな Ca^{2+} 上昇を伴ってリズムが停止した。さらに 15 ℃ の低温から 35℃ に復温すると，Ca^{2+} リズムは直ちにリセットして安定周期で振動を再開した一方，*Bmal1* と *Per2* のリズム周期は数サイクルかけて安定となり，その後に Ca^{2+} リズムとの通常の位相関係に復帰した。これらの実験結果は，中枢時計は 22-28 ℃ 前後の低体温では機能を維持するが 15 ℃ では停止し，復温後にリセットして再開すること，さらには Ca^{2+} 振動は *Bmal1* や *Per2* の転写リズムに先行して安定的な振動に復帰することを示している。

（3） クマムシミトコンドリアにおける乾燥耐性機構の解析

田中冴[1,2]，荒川和晴[1-4]
（[1]自然科学研究機構 生命創成探究センター，[2]慶應義塾大学 先端生命科学研究所，
[3]慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科，[4]慶應義塾大学 環境情報学部）

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がもたれてきた。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。これらの解析により，クマムシ固有の非構造タンパク質が大量に発現し，無水生命状態を可能にしているのではないかという仮説が立てられた。クマムシのミトコンドリア局在性タンパク質として 2 種類の非構造タンパク質 MAHS と RvLEAM が同定されている。これらは，ヒト細胞に発現させると高浸透圧ストレス耐性が向上することがわかっているが，クマムシの乾燥耐性における機能は明らかではない。本研究では，RNAi によるノックダウンの影響やクマムシにおける発現パターンを明らかにすることで，これらのタンパク質が細胞内の抗酸化系と関わりがあることを見出した。これらのタンパク質はクマムシの乾燥耐性において，他の生体分子を保護することで，活性酸素種の発生を抑えている可能性が考えられる。

（４） 温泉ガエルの高温耐性に関わる比較ゲノム及び集団ゲノミクス

井川武[1,2]，Bagus Priambodo[1,2]，白神賢人[1,2]，浅枝優花[1,2]，坊農秀雅[2]，荻野肇[1,2]
（[1]広島大学 両生類研究センター，[2]広島大学大学院 統合生命科学研究科）

生物の温度適応は分布域拡大に直結し，生物多様性を作り出す原動力である。最近，我々はトカラ列島の口之島にて，リュウキュウカジカガエル（*Buergeria japonica*）のオタマジャクシが 40℃を越える温泉に生息していることを発見した。本種は琉球列島の全域に生息し，トカラ列島には奄美大島から漂流分散によって分布を拡大したと考えられている。一方，本州の山間部には本種の同属種であるカジカガエルが生息しており，温度適応と分布拡大の遺伝的要因にアプローチするための絶好の研究対象である。そこで本研究では，両種のゲノム配列を解読し，高温下での遺伝子発現解析と集団ゲノミクスによる移動分散における自然選択の検出を試みた。両種の幼生における適応可能温度は約 10 ℃ 異なり，高温下においてリュウキュウカジカガエル特異的にエピジェネティック制御因子が発現していることが明らかとなった。また，集団ゲノミクスによる解析の結果，トカラ列島への移動分散において温度感受性や耐塩性に関わる遺伝子座に自然選択が働いていることが明らかになった。以上の結果から，リュウキュウカジカガエルは種分化後の大規模なゲノム進化と，漂流分散による自然選択によって高温環境への適応を遂げていることが考えられた。

（５） マウス着床前胚が発生休止するしくみ

村田恵[1,2]，高岡勝吉[1]（[1]徳島大学 先端酵素学研究所，[2]徳島大学 医学部保健学科）

発生休止（Embryonic diapause）とは，哺乳類の着床前胚が母体の環境に応じて数日から 1 年もの長期にわたって細胞増殖と細胞分化の停止する現象です。

発生休止は，約 200 年前に野生のノロジカで発見されました。現在までに，カンガルー，マウス，ラット，イタチ，クマ，アザラシなど少なくとも 130 種以上の哺乳類において確認されています。さらにサルやヒトなどの霊長類においても，母体のストレスや環境要因によって着床時期が延びるという報告から，発生休止が起こっていると推測されています。

発生休止の生理的意義の 1 つは，育児に適した特定の季節に多くの子孫を残すために，出産時期をコントロールする事です。例えば，マウスやカンガルーでは，母体の授乳期に弟世代の受精が成立した場合，発生休止を起こすことで，弟世代の出産を遅延させます。また，野生のノロジカの場合は，エサの少ない冬期の育児を避けるために，発生休止を起こすことで，エサが多く温暖で育児に適した春の出産を実現します。このように，発生休止は哺乳類の子孫を残す生存戦略の 1 つとして重要です。

しかしながら，哺乳類胚がどのような細胞間コミュニケーションを介して，細胞周期と細胞分化を停止するのかは依然として不明なままです。本研究では，発生工学が発達したマウスをモデル動物として採用して，研究を進めてきました。現在までに，従来，全細胞が休止期にあると信じられてきた休止胚細胞において，一部の増殖している細胞やアポトーシスを見出しました。これらの結果より，見かけ上休止していると思われてきた発生休止胚には動的な多細胞コミュニケーションが存在しているのではないかと考えています。

（6） 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの抗老化･がん耐性の分子機構の探求

三浦恭子（熊本大学 大学院生命科学研究部(医学系) 老化･健康長寿学講座）

ハダカデバネズミ（Naked mole-rat，デバ）は，マウスと似た体サイズでありながら，異例の長寿命（最大寿命 37 年），老化耐性，発がん耐性を示す。また，哺乳類としては異例の低体温･異温性の特徴をもつ。我々は，2010 年に日本で唯一のデバの飼育･研究体制を立ち上げ，デバ iPS 細胞における種特有の腫瘍化耐性機構の解明などの研究を進めてきた。近年，デバにおける「老化細胞」の動態に着目して解析した結果，細胞老化に重要な INK4a-RB 経路の活性化後に遅延性の細胞死が生じるという，デバ特有の老化細胞における細胞死誘導機構が存在することを発見した。解析の結果，デバ細胞が元々もつ過酸化水素への脆弱性と，本種特有の細胞老化時のセロトニン代謝の活性化による細胞内での過酸化水素産生が，協調して老化細胞における細胞死誘導に寄与していた。本機構は，“Natural senolysis” としてデバの抗老化･発がん耐性に寄与すると考えられる。また，デバ個体において初めて化学発がん誘導を実施したところ，本種が発がん剤投与に対する強い耐性を示すこと，また，発がんプロモーションに関連すると考えられる組織の内因性炎症応答が強く減弱していることを見出した。解析の結果，RIPK3，MLKL 遺伝子の機能喪失型変異によって炎症誘導性細胞死である Necroptosis の誘導能が失われていることが，内因性炎症応答の減弱および発がん耐性の一因と考えられる結果を得た。本会では，デバの様々な特徴や我々の研究について紹介する。

（7） 原始左右相称動物で環境適応メカニズムの原型を探る

濱田麻友子，森俊輔，上田倫太郎，小林蒼，坂本竜哉，坂本浩隆
（岡山大学 環境生命自然科学学域 牛窓臨海実験所）

左右相称動物は約 5.5 億年前に出現し，神経系の中枢化，つまり“脳”の獲得に伴い，環境変化に応じた恒常性や行動の中枢制御が可能になった。また，それと同時期に脊椎動物などにも保存されている普遍的な神経ペプチド/ホルモン分子も出現し，生体制御のキー分子として機能していた可能性が示されている。我々はこの中枢制御の原型を明らかにするため，原始左右相称動物･扁形動物（旧口動物）と珍無腸動物（新口動物）の神経ペプチド/ホルモン分子に着目した。これらの動物は循環器系等の無いシンプルな体制を持つが，“細胞外液”や神経中枢化の初期段階にある“原始脳”を獲得した動物群で，左右相称動物の祖先はこのような体制だったのではないかとも考えられている。

我々は扁形動物ヒラムシで神経葉ホルモン（バソトシン/オキシトシン）系やゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）系の祖先型を同定し，いずれも脳における 2 群のニューロンで産生されることを見出した。このヒラムシの神経葉ホルモン（プラチトシン）は体液調節等へ，GnRH はエネルギー代謝に関与していることが明らかになった。また，プラチトシンニューロンには TRPV が共発現しており，このニューロンが外部環境変化のセンサーとして働いている可能性がある。さらに，珍無腸動物ムチョウウズムシでも GnRH が存在し，脳において数対のニューロンで産生されることを明らかにした。ムチョウウズムシは雌雄同体であり，冬期の水温低下に伴い卵巣や雄性生殖器が発達する。興味深いことに，低温による性成熟の誘導に伴い，GnRH の発現や栄養代謝が促進されることがわかった。

以上のように，原始左右相称動物で見られた神経ペプチド系の祖先的機能は，左右相称動物間で保存されていることが示唆される。これら神経ペプチド系は前左右相称動物のゲノムには見出せないことから，左右相称動物の共通祖先において神経内分泌の原型として出現し，外部環境への応答など生体の中枢制御を可能にしたと考えられる。

（８） 無腸動物ナイカイムチョウウズムシの行動と TRP チャネルの連関

坂上登亮（岡山大学 環境生命科学研究科 農生命科学専攻）

無腸動物は体長数ミリ程度の海産性無脊椎動物であり，肛門や体腔を欠く単純な体制を有する。本動物群は始原的な新口動物または左右相称動物と考えられており，動物進化を考える上で重要なグループとされている。ナイカイムチョウウズムシは瀬戸内海固有の無腸動物であり，自然海岸の潮間帯に生息する。本種は感覚器として頭部に平衡胞および眼点，体表面に感覚毛を有し，重力･光走性といった特徴的な行動を示す。これまで各感覚器の細胞構成といった形態学的知見は散見されるものの，それらの刺激受容機構ついては明らかになっていない。本研究では蛍光標識法による各感覚器と神経構造の三次元的構造解析を行った。また各感覚器においてシグナルトランスダクションを担う分子として, transient receptor potential (TRP) チャネルに着目し，当該分子の同定および *in situ* hybridization 法による局在解析を行った。結果，ナイカイムチョウウズムシの平衡胞および眼点は頭部に配向する commissural brain，感覚毛は繊毛外皮下に配向する神経網，に神経支配を受けることが分かった。ナイカイムチョウウズムシのゲノムから複数の *trp* 遺伝子を同定した。一部の *trp* 遺伝子は感覚毛に発現することが分かった。ナイカイムチョウウズムシの示す行動にはこれら TRP チャネルが関与する可能性がある。本種は孵化後の幼若期に緑藻類を環境中から取り込み，共生関係を確立する。TRP チャネルを含む機械感受性チャネルの阻害剤とされる Gd^{3+} の存在下で，緑藻類の取り込みが抑制されることが分かってきた。つまり，本種の緑藻類の摂食行動に TRP チャネルが関与することが示唆される。ナイカイムチョウウズムシは潮間帯に生息するため，干出･冠水，および河川や雨水の流入により，塩分濃度や温度変化の影響を大きく受けることが予想される。そのような環境適応にも TRP チャネルが関与しているかもしれない。

（９） 低温環境に対する温度感受性 TRP チャネルによる適応

富永真琴（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 生理学研究所）

環境温度の感知は地球上の生物の生存にとって重要な機能の一つであり，ヒトを含む哺乳類や鳥類などの内温（恒温）動物をはじめ，両生類，爬虫類，魚類といった外温（変温）動物，さらには無脊椎動物や単細胞生物に至るまで必須の機能である。これは全ての生命活動が温度に依存して変動するためで，それぞれに適した生育環境を得るために生物は多様な温度感知機構と温度適応性を発達させてきた。特に，感覚神経に発現する TRPV1, TRPM8 は感覚神経に発現して環境温度を感知することが知られている。TRPV1 は侵害域の高温を，TRPM8 は低温を感知すると考えられている。また，TRPV3 は皮膚表細胞で温かい温度を感知する。冬眠動物では，TRPV1 や TRPM8 が温度を感じにくくなっていると報告されている。TRPA1 は最初，齧歯類で侵害性の冷刺激受容体として報告されたが，現在では，むしろ熱刺激センサーだと考えられている。TRPA1 は他の温度感受性 TRP チャネルと異なり，昆虫等にも発現する温度センサーで，変温動物では侵害性の熱刺激を感知すると報告されてきたが，恒温動物でも熱刺激センサーだと考えられるようになってきた。複数の哺乳動物での TRPA1 の温度感受性を解析して，熱刺激センサーとして働くことが分かった。

（１０） Anhydrobiosis and torpor on a single-cell level

Oleg Gusev（Intractable Disease Research Center, Juntendo University）

Hypometabolic and ametabolic states in animals is an intriguing example of high level of synchronization among cell populations to adapt to unfavorable environmental conditions. Anhydrobiosis in a non-biting midge Polypedilum vanderplanki is the only true example of adaptation to complete desiccation in insects. Water in different organs of the midge is replaced by trehalose and, in combination with several multi-members group of unique protective proteins, a perfect protection against harmful effect of desiccation, including oxidative stress and molecular crowding is achieved. We conducted comprehensive single-cell level analysis of mRNA expression in the brain ganglion of the midge. We found that different cell populations undergo specific molecular adaptation to water-loss, including several layers of general and unique combinations of expression of protective genes. We assume this is one of the key explanation of rapid expansion of paralogs of protective genes groups, including hsp, antioxidants, LEA and others.

The second model we actively explore is cold-induced torpor of chicken embryos, where embryonic development can be reversibly halted by lowering the temperature from 37C to 20C. Using single molecule RNA sequencing of the torpor in chicken embryos on different state of development we observed clear link of the torpor to transcriptomics program affecting genes contributing to cell differentiation, molecular clock and other “cyclic” processes.

（１１） 低温環境下における CaMKII シグナリングの機能解析

中根達人[1,2]，王幸慈[1,3,4]，飯塚康介[1,3]，浅野吉政[4]，乙部優太[4,5]，吉種光[4,5]，山肩葉子[6]，阿部学[7]，
崎村建司[7]，尾藤晴彦[8]，石田敦彦[9]，吉村崇[1,3]，杉山康憲[2]，深田吉孝[4,5]，金尚宏[1,3,10]
（[1]名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所，[2]香川大学 農学部，
[3]名古屋大学大学院 生命農学研究科，[4]東京大学大学院 理学系研究科，
[5]東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野，[6]自然科学研究機構 生理学研究所，
[7]新潟大学 脳研究所，[8]東京大学 医学系研究科，
[9]広島大学大学院 統合生命科学研究科，[10]サントリーSuNRiSE プログラム）

環境温度は季節や日内で変動するため，生物は温度変化に対する適応機構を有する。例として，概日時計の温度補償性が挙げられる。概日時計の温度補償性とは，約 24 時間のリズム周期が生理的な温度範囲にて一定に保たれる性質のことである。私たちは最近，Ca^{2+} -CaMKII シグナリングが低温下で活性化し，概日時計の温度補償性に関与することを哺乳類の培養細胞を用いて明らかにした。一方で，哺乳類の個体にて CaMKII シグナリングが低温下での概日リズムに寄与するのかは明らかでない。本研究では，低温環境下におけるマウスの概日時計制御に対する CaMKII の関与を調べるため，野生型マウスと CaMKIIb ノックアウトマウスを 4℃ にて飼育し，行動リズムを解析した。野生型マウスでは行動リズムが観察された一方，CaMKIIb ノックアウトマウスでは行動リズムが消失した。これより，CaMKIIb は低温下での行動リズムの生成に必須であることが分かった。また，低温下での CaMKII シグナリングの解析は進んでいないので，Rat-1 細胞を 37 ℃ または 27 ℃ で培養し，CaMKII シグナリングをリン酸化プロテオミクスにより解析したところ，温度低下に伴った CaMKII シグナリングのスイッチングを見出した。さらに，低温下での CaMKII シグナリングの機能を調べるため，遺伝子の発現量を RNA-seq 法により網羅解析した。CaMKII は低温誘導遺伝子（1397）のうち 42％を制御することが示された。以上より，低温環境下での CaMKII は概日時計に加え，低温誘導遺伝子の制御を担うことが示唆された。

（１２） 爬虫類の冬眠時神経活動

乗本裕明（北海道大学 大学院医学研究院）

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 ℃ 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，睡眠時神経活動が一過的な低温への曝露によってどのような影響を受けるか観察した。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。これを ex vivo 実験系で再現することにより，脳波の発生源を同定すること，および半球間情報伝達が行われてい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。

（１３） ライトフィールドイメージングが拓く 4D 生命科学の世界

杉拓磨（広島大学大学院 統合生命科学研究科）

動物は集団形成により，単独のときには見られない機能を創発する。我々は最近，線虫が集団で静電気を利用してテレポテーションのように昆虫に飛び移り拡散することや，魚や鳥の群れと共通する理論モデルで秩序パターンを形成し，乾燥耐性を獲得することを発見した。さらに運動を停止（不活性化）した線虫の集団が外部から侵入した線虫に対し，その刺激情報を線虫の刺激応答時間や移動速度の 10 倍以上の速度でテレパシーのように伝達することで一斉に活性化して逃避する現象を見出した。この集団による創発的な情報伝達メカニズムについて，現在，神経科学と物理学の両側面から研究している。特に神経科学的には集団を形成することで，神経回路が刺激に過敏な「臨界状態」になっていると予想されている。しかし，既存の共焦点顕微鏡などによる神経回路の計測では空間スキャンして撮影する必要があるため，行動中の神経回路動態を高速に撮影する新たな技術が必要と考えた。そこで我々は 3D 空間をスキャンレスにたった 1 回のカメラ露光で撮像可能なライトフィールド技術に着目し，その汎用化を妨げていた低解像度の問題を解決する画期的技術の開発に成功した。これにより，カメラのフレームレートのまま 3D 空間を撮像可能となり，既存の共焦点顕微鏡の 100 倍以上の速度で３D 空間をリアルタイムイメージングする 4D イメージングに成功し，*C. elegans* の神経回路をシングルショットでナノ分解能撮影することを可能にした。この技術は「検出」技術であるため，現在，様々な「照明」技術と組み合わせ，シングルセル 4D オプトジェネティクス技術やリアルタイム 4D 超解像技術の開発を行なっている。また，様々な蛍光プローブの「検出」にも利用可能であり，量子センサーの蛍光ダイヤモンドナノ粒子と組み合わせたシングルショット 4D 温度イメージング技術の開発も進めている。

20. 脳神経倫理研究会

2024 年 1 月 26 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）ブレインテックの挑戦を法学はいかに受け止めるか ―「神経法学（neurolaw）」の構築に向けて
駒村圭吾（慶應義塾大学）

（2）Building Trust in Consumer Neurotechnology
武見充晃（慶應義塾大学）

（3）BCI への懸念の文化差と道徳的個人特性
飯島和樹（玉川大学 脳科学研究所）

【参加者名】

中澤栄輔（東京大学），定籐規弘（立命館大学），丸山めぐみ（生理学研究所），福士珠美（東京通信大学），荒木敏之（国立精神･神経研究センター），有江文江（国立精神･神経研究センター），植原　亮（関西大学），立花幸司（千葉大学），太田紘史（新潟大学），飯島和樹（玉川大学），小口峰樹（玉川大学），駒村圭吾（慶應義塾大学），武見充晃（慶應義塾大学），丸山隆一（科学技術振興機構）

【概要】

昨今，ニューロテクノロジーの発展は著しく，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ニューロテクノロジーは力を発揮し，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，ニューロ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。

しかし一方でこうしたニューロテクノロジーの発展によって，社会的格差の拡大，プライバシーの漏洩，軍事利用など，倫理的に検討すべき課題が引き起こされる懸念も指摘されている。いま，国際的にも求められているのは，こうしたニューロテクノロジーを安心・安全に推進するための枠組みづくりである。

そこで本脳神経倫理研究会は，研究集会として，シンポジウム「ニューロテクノロジーの ELSI（Ethical, Legal, Social Imprecations）」を企画し，ニューロテクノロジーの発展の倫理的･法的･社会的問題について議論することに至った。この機会は多くの関係する研究者，ニューロテクノロジー産業従事者にとってニューロテクノロジーの ELSI について検討していただく契機となったと考えられる。

（1） ブレインテックの挑戦を法学はいかに受け止めるか ―「神経法学（neurolaw）」の構築に向けて

駒村圭吾（慶應義塾大学）

慶應義塾大学法学部教授の駒村圭吾先生には，ムーンショット型研究開発事業に神経法学の立場で参与なさってきたご経験を踏まえ，ブレインテックに対応･対処する法学的問題についてご発表を頂いた。駒村先生が推進するニューロローとは，新規の脳神経科学技術が私たちの法体系および倫理観にどのような変革を迫るかを解明しようとするものであり，とりわけ法学的関心に基づく脳科学技術の分類についての見解（測定　可視化

解読　予測･操作　治療　増強　介入（操作））, および現代の脳神経科学技術について, 人間を身体, 脳, 空間, 時間の制約から開放と捉える極めて示唆的な視点共有された。

（2） Building Trust in Consumer Neurotechnology

武見充晃（慶應義塾大学）

慶應義塾大学大学院理工学研究科特任講師の武見充晃先生には 2022 年 9 月に発行された「ブレイン･テックガイドブック～ブレイン･テックのいまを知ろう」, およびその展開として 2023 年 7 月 10 日に公開されたブレイン･テックに関する科学的な根拠をまとめた消費者･事業者向けハンドブック「ブレイン･テック エビデンスブック」の制作の経緯を踏まえて，現在必要とされるブレイン･テックに関する社会への情報提供，ならびにそうした情報を国際共同研究としてのシステマティック･レビューとして取りまとめていくという手法，また，ブレイン･テックの規制に関する国際的枠組みの動向に関して充実したお話を頂いた。

システマティック･レビューの手法を脳神経倫理領域に適用していくことは本研究会のテーマのひとつであり，先行事例の知見を共有することができたことは今後の脳神経倫理学研究の進展にとって大きな意義を有すると考えられた。

（3） BCI への懸念の文化差と道徳的個人特性

飯島和樹（玉川大学 脳科学研究所）

玉川大学脳科学研究所特別研究員の飯島和樹先生には新潟大学の太田紘史先生が代表を務める JST･RInCA のプロジェクト「ヒト脳改変の未来に向けた実験倫理学的 ELSI 研究方法論の開発」において実施された BCI への市民の懸念についての国際･文化間比較一般市民対象質問紙調査研究について結果を共有して頂き，BCI への市民の懸念に関係する道徳的個人特性について検討をしていただいた。

当該 RInCA プロジェクトは, 未来の神経科学技術にまつわる倫理問題に取り組むための新たな研究方法論を開発するものである。既存の生命倫理学や神経倫理学の諸理論に基づいた検討を超えて，実験倫理学的な調査研究を基盤とした記述的および規範的研究を実践している。ブレイン･テックに関する調査研究の方法論の開発は，脳神経倫理学の実験倫理学的展開，ないし，社会科学的展開のために必須であり，飯島先生の発表により，その成果の一端を享受することができたことは意義深い。

21. 細胞システム理解のためのシグナル応答原理解明の最前線

2023 年 9 月 14 日－9 月 15 日

代表･世話人：日比野　浩（大阪大学大学院医学系研究科）
所内対応者：根本知己（自然科学研究機 生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門）

〔口頭発表〕

（１）細胞間の N-カドヘリン動的相互作用を可視化する蛍光指示薬の開発

京　卓志[1,2]，林　周宏[3]，瀬戸裕介[4]，永樂元次[4,5]，仲嶋一範[3]，永井健治[1]，○松田知己[1]
([1]大阪大学 産業科学研究所 生体分子機能科学研究分野，[2]JST さきがけ，
[3]慶應義塾大学医学部 解剖学教室，[4]京都大学 医生物学研究所 生命システム研究部門，
[5]京都大学 WPI-ASHBi)

（２）In vivo イメージングによる膵および肝臓細胞のカルシウム活動解析

○金丸和典[1]，谷田部一輝[1]，太向　勇[1]，陳　開[1]，茂木優貴[1]，平岡優一[2]，三木敏生[1]，飯野正光[1]
([1]日本大学医学部 生理学分野，[2]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学)

（３）時空間蛍光相関解析による２光子深部超解像イメージング

○堤　元佐[1,2]，髙橋泰伽[1,2]，小林健太郎[3]，根本知己[1,2,3]
([1]自然科学研究機構 生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門，
[2]自然科学研究機構 生命創成探究センター バイオフォトニクス研究グループ，
[3]北海道大学 電子科学研究所 ニコンイメージングセンター)

（４）内耳蝸牛システムの解明を志向した非侵襲光イメージング機器の創出への試み

○太田　岳[1]，小野和也[1]，藤山結衣[2]，山根佑介[2]，　梅澤和夏[2]，浦島周平[2]，由井宏治[2]，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]東京理科大学理学部第一部 化学科)

（５）細胞運命決定におけるストレス応答 MAPK シグナルの時空間制御

○冨田太一郎，三上義礼，大島大輔，鄭 有人，赤羽悟美
(東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野)

（６）MH モデルマウスにおける熱誘導性 Ca^{2+} 放出機構と細胞内温度変化

○山澤德志子（東京慈恵会医科大学 基盤研究施設）

（７）電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介した細胞部位選択的 Ca^{2+} 上昇は大脳皮質放射状細胞移動に必須の周期的な核形態変化を制御する

○堀金慎一郎[1,2]，竹本さやか[1,2]，上條諭志[2]，藤井　哉[2]，尾藤晴彦[2]
([1]名古屋大学 環境医学研究所，[2]東京大学大学院医学系研究科 神経生化学教室)

（８）カルシウム依存的な皮質神経細胞の睡眠様同期発火制御

○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)

（９）機械受容チャネル分子内のメカノトランスダクション：機械刺激受容とゲート開口を仲介する新しい力伝達機構の発見

○曽我部正博[1]，澤田康之[2]，野村　健[3]
([1]金沢工業大学 人間情報システム研究所，
[2]名古屋大学 未来社会創造機構 マテリアルイノベーション研究所，[3]兵庫県立大学 環境人間学部)

（10）予備シナプス小胞の Calcium/CaMKII 依存性動員

○高橋智幸（沖縄科学技術大学院大学 OIST 細胞分子シナプス機能ユニット）

（11）膜の化学的･物理的非対称性とチャネル活性

○老木成稔（福井大学 高エネルギー医学研究センター Channel Lab）

（12）2 型リアノジン受容体の活性異常に起因する心筋 Ca^{2+} 動態と不整脈に対する RyR2 阻害薬の効果

○呉林なごみ（順天堂大学医学部 細胞･分子薬理学）

（13）筋肉で Ca^{2+} と収縮を巻き込む熱シグナリング

○鈴木　団（大阪大学大学蛋白質研究所 蛋白質物理生物学研究室）

（14）哺乳類後腎発生における AT_1 受容体／β アレスチン信号の役割

○山田充彦[1]，松岡大輔[2]，川岸裕幸[3]，中田　勉[4]，井藤奈央子[5]，長嶋洋治[5]

（[1]信州大学医学部 分子薬理学教室，[2]信州大学医学部 小児医学教室，

[3]国立医薬品食品衛生研究所薬理部，[4]信州大学基盤研究支援センター 機器分析支援部門，

[5]東京女子医科大学医学部 病理診断学分野）

（15）極低温環境下における概日リズム発振機構

○榎木亮介[1,2]，金　尚宏[3]，山口良文[4]，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，

[3]名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所，[4]北海道大学 低温科学研究所）

（16）シナプス前部高秩序ナノ構造体の再構成

○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）

〔ポスター発表〕

（17）深層学習によるマウスの表情認識ツールの開発

田中雄大[1]，中田卓人[1]，日比野　浩[2]，西山正章[1]，○稲生大輔[2]

（[1]金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学，[2]大阪大学大学院医学系研究科 統合薬理学）

（18）脳組織内部におけるシナプス分子動態の 1 分子イメージング

○大久保洋平[1]，並木繁行[2]，浅沼大祐[2]，櫻井　隆[1]，廣瀬謙造[2]

（[1]順天堂大学大学院医学研究科 細胞･分子薬理学，[2]東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学）

（19）Volumetric imaging in living mouse brain utilizing multibeam scanning two-photon microscopy

○安宅光倫[1]，大友康平[1,2,3]，根本知己[1,3]

（[1]自然科学研究機構 生理学研究所，[2]順天堂大学大学院 医学研究科，

[3]自然科学研究機構 生命創成探求センター）

（20）Development of a genetically encoded photoactivatable Ca^{2+} chelator to operate intracellular Ca^{2+} dynamics

○Muhammad Bilal[1,2]，Tomoki Matsuda[1]，Takeharu Nagai[1]

（[1]Nagai Lab, SANKEN（The Institute of Scientific and Industrial Research), Osaka University, Japan,

[2] Graduate School of Engineering, Osaka University, Japan）

（21）Spatiotemporal dynamics of calcium signals under Aβ oligomers exposure in astrocytes

○Kaito Nakata[1,2]，Kohei Otomo[1,2,3,4]，Joe Sakamoto[2,3]，Hirokazu Ishii[1,2,3]，

Motosuke Tsutsumi[2,3]，Ryosuke Enoki[1,2,3]，Tomomi Nemoto[1,2,3]

（[1]School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies,

[2]National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences (NINS)，

[3]Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), NINS,

[4]Graduate School of Medicine, Juntendo University）

（22）非選択的カチオンチャネル TRPC6 における Ca^{2+} 依存的不活性化機構の破綻と腎疾患発症リスクおよび発症年齢との関連性

○岡田　亮[1,2]，森　誠之[2]

（[1]産業医科大学産業保健学部 人間情報科学，[2]産業医科大学医学部 生命科学分野 生体物質化学）

（23）Molecular mechanism underlying heat-induced calcium release in ryanodine receptor type 1

○Chujie Liu[1,2]，Madoka Suzuki[1]

（[1] Institute for Protein Research, Osaka University,

[2] Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University）

（24）Analysis of the nucleotide-dependent CaMKII protein stability

○Zhiqing Wen[1]，Koji L. Ode[1]，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）

（25）Exploring post-translational modification states of CaMKII underlying the sleep homeostasis regulation in mammals

○Siying Li[1]，Daisuke Tone[1]，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）

（26）Optical analysis of organellar circadian Ca^{2+} rhythms in the master circadian neurons

○Sota Hiro[1,2,3]，Tomomi Nemoto[1,2,3]，Ryosuke Enoki[1,2,3]

（[1] Biophotonics Research Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems（ExCELLS), National Institutes of Natural Sciences,

[2] Division of Biophotonics, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences,

[3] School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies（SOKENDAI））

【参加者名】

呉林なごみ（順天堂大学医学部 細胞･分子薬理学），堀金慎一郎（名古屋大学 環境医学研究所），榎木亮介（自然科学研究機構 生命創成探究センター），曽我部正博（金沢工業大学 人間情報システム研究所），冨田太一郎（東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野），高橋智幸（沖縄科学技術大学院大学），根本知己（自然科学研究機構生命創成探究センター/生理学研究所），中田開人（自然科学研究機構 生理学研究所），堤　元佐（自然科学研究機構 生理学研究所），塩野晋之介（東京大学大学院 医学系研究科 システムズ薬理学教室），坂本　丞（自然科学研究機構　生命創成探究センター），廣　蒼太（自然科学研究機構 生理学研究所），渡我部ゆき（自然科学研究機構 生理学研究所），安宅光倫（自然科学研究機構 生理学研究所），大久保洋平（順天堂大学 医学部），山田充彦（信州大学 医学部），松田知己（大阪大学 産業科学研究所），永井健治（大阪大学 産業科学研究所），日比野　浩（大阪大学大学院 医学系研究科），稲生大輔(大阪大学大学院 医学系研究科)，太田　岳(大阪大学大学院 医学系研究科），鈴木　団（大阪大学 蛋白質研究所），山澤德志子（東京慈恵会医科大学 基盤研究施設)，WEN Zhiqing(東京大学大学院 医学系研究科)，李　思穎(東京大学大学院 医学系研究科)，坂本寛和(東京大学大学院 医学系研究科），金丸和典（日本大学 医学部），飯野正光（日本大学 医学部），老木成稔（福井大学 高エネルギー医学研究センター），LIU Chujie（大阪大学 蛋白質研究所)，岡田　亮（産業医科大学産業保健学部 人間情報科学)，BILAL Muhammad(大阪大学 産業科学研究所)，飯田眞大(大阪大学 薬学部)，KUSUMA Subhan Hadi （大阪大学 産業科学研究所)，小島佑介（東京大学大学院 医学系研究科）

【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細胞シミュレータを用いた解析などの進歩に伴い，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深まっている。細胞システム解明のさらなる進展のためには，これらのシグナル応答機構の類似性や違いを考察してその総体を理解する必要がある。本研究会では，シグナル応答解明を目指して研究を最前線で進めている研究者が，個々の研究対象の垣根を超えて討論をすることにより，技術的な障壁を乗り越える方法を考案し，測定結果に関する新たな解釈を産み出して当該研究分野の展開の方向性を見出すことを目指している。

これらの目的を達成するために，分子・細胞レベルから生体レベルまでの様々な題材や独創的な研究手法を用いて細胞シグナル応答を解析している第一線の科学者を募り，研究会を実施した。新型コロナウイルス感染がほぼ終息したため，オンサイト対面のみでの開催とした。新しいイメージングプローブや装置の開発，ユニークなアプローチからの電気生理学，シグナル動態操作，シグナル動態解析，などの多彩な分野に渡る 26 名の演者（口頭 : 16 名，ポスター10 名）が，最新の成果を発表･共有した。昨年の 21 名の発表を大きく上回ったことは，特筆すべきである。そして，合計 35 名の参加者と共に，異なった視点からの解釈･問題点提起･将来の展望について，活発に議論がなされた。多くの大学院生も参加し，年代を超えた交流がなされた。意見交換により，それぞれの研究で遭遇している課題の解決法や，新たな研究指針の発想が産まれ，シグナル応答原理解明の発展が期待された。

（1） 細胞間の N-カドヘリン動的相互作用を可視化する蛍光指示薬の開発

京　卓志[1,2]，林　周宏[3]，瀬戸裕介[4]，永樂元次[4,5]，仲嶋一範[3]，永井健治[1]，○松田知己[1]
（[1]大阪大学 産業科学研究所 生体分子機能科学研究分野，
[2]JST さきがけ，[3]慶應義塾大学 医学部 解剖学教室，
[4]京都大学 医生物学研究所 生命システム研究部門，[5]京都大学 WPI-ASHBi）

多細胞生物において，細胞接着は組織や器官の形成や維持で重要な役割を果たしており，細胞接着の界面での相互作用は細胞接着分子が担っている。カドヘリンファミリーの細胞接着分子は，Ca^{2+} 依存的に発生，細胞移動，神経突起伸長，シナプス増強など，広範な生命現象での接着に関与している。しかし，観察に適したライブイメージング技術の開発が進んでおらず，相互作用ダイナミクスにまで踏み込んだ研究は行われてこなかった。細胞間接着を検出するために，分割した蛍光タンパク質の再構成に依存して蛍光を発する指示薬が使用されてきたが，タンパク質発現後に蛍光を発するようになるまでに発色団の成熟に由来する待ち時間が必要であり，また，再構成が不可逆的であるため，相互作用の形成と解離の動態を可逆的に観測することができなかった。そこで，我々は標的分子間の相互作用を可逆的に検出することができる二量体化依存性蛍光タンパク質（ddFP）の単量体要素のそれぞれを，異なる細胞で発現する N-カドヘリン分子の細胞外領域に挿入し，蛍光強度の増大により細胞間相互作用を検出する指示薬を開発した。そして，本指示薬により，培養細胞の接近と解離に伴う N-カドヘリン相互作用の形成と解離をタイムラプス観察できることを実証した。また，初代神経細胞やスフェロイドにおける N-カドヘリン相互作用の可視化にも成功した。本指示薬を用いた N-カドヘリン相互作用の時空間ダイナミクスの観察により，様々な生命現象における N-カドヘリンの動的な役割が解明されることが期待される。

（2） In vivo イメージングによる膵および肝臓細胞のカルシウム活動解析

○金丸和典[1]，谷田部一輝[1]，太向　勇[1]，陳　開[1]，茂木優貴[1]，平岡優一[2]，三木敏生[1]，飯野正光[1]
（[1]日本大学医学部 生理学分野，[2]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学）

膵 β 細胞および肝ヘパトサイトの細胞内 Ca^{2+} シグナルはインスリン分泌や肝機能の制御に直結するため，盛んに研究されてきた。しかし，そのほとんどは培養細胞や単離臓器などを用いた ex vivo の実験系であり，例えば「培養 β 細胞で見られる Ca^{2+} オシレーションは本当に in vivo でも見られるのか？」などといった基本的な疑問にも明確な回答が得られていないのが現状である。ex vivo 実験では血流や神経支配などの生体内環境が失われるため，ex vivo 実験で得られた知見を in vivo 実験で検証することは極めて重要であるが，末梢臓器における in vivo Ca^{2+} イメージングは非常に困難であるため未解明な点を多く残している。そこで我々は，膵 β 細胞および肝ヘパトサイト特異的に超高感度レシオメトリック Ca^{2+} センサータンパク質 yellow cameleon-Nano50 を発現する遺伝子改変マウスを作出し，in vivo β 細胞／ヘパトサイトを対象とした Ca^{2+} イメージング解析を進めている。その結果，単一膵島内で β 細胞同士が同期する Ca^{2+}オシレーション, 複数の膵島で同期する Ca^{2+} オシレーション, ヘパトサイトの長周期 Ca^{2+} オシレーションなどの特徴的な Ca^{2+} 動態を見出すことに成功した。これらの新規知見は，インスリン体内動態および肝機能の制御機構をより深く理解するための重要な手がかりとなることが強く期待される。

（3） 時空間蛍光相関解析による 2 光子深部超解像イメージング

○堤　元佐[1,2]，髙橋泰伽[1,2]，小林健太郎[3]，根本知己[1,2,3]
（[1]自然科学研究機構 生理学研究所 バイオフォトニクス研究部門，
[2] 自然科学研究機構 生命創成探究センター バイオフォトニクス研究グループ，
[3]北海道大学 電子科学研究所 ニコンイメージングセンター）

近年，超解像顕微鏡法の普及により微細な生体現象の観察が可能になった。しかしながら，厚い試料中では光の散乱が強まるため，光学的アプローチによる組織･生体深部への超解像顕微鏡法の適用には困難を伴う。このような制約を回避する戦略として, 我々は画像解析に基づく超解像技術である，Super Resolution Radial Fluctuations (SRRF) 法（Gustafsson et al., Nat. Commun. 7; 12471）に着目した。同手法は連続取された観察像における蛍光強度の空間･時間相関解析から複数の蛍光ピークを同時に分離し, 高精度に重心位置を決定する。特殊な光学装置や蛍光試薬を必要としないことから, 種々の既存光学顕微鏡法に適用できるのが特長である。

本研究で我々は, SRRF 法の 2 光子顕微鏡への適用（2P-SRRF）を試した。空間分解能評価ツールでの検証では約 120 nm の空間分解能が示され，生体脳模倣ゲルに中の蛍光ビーズ観察では 1500 μm の深さまで空間分解能の改善効果が確かめられた。さらに，SRRF 処理に関わるパラメーターを網羅的に比較･最適化し，Thy1-EYFP (H-line) マウス固定脳スライスおよび生体脳の観察に適用した。その結果，生体脳表から 500 μm 深部（大脳皮質第 5 層）において錐体細胞樹状突起上のスパインを明瞭に可視化できた。

2P-SRRF 法は既存の 2 光子顕微鏡に容易に適用でき，超解像観察の適用可能範囲を深部にまで拡張し得ると期待された。

（4） 内耳蝸牛システムの解明を志向した非侵襲光イメージング機器の創出への試み

○太田　岳[1]，小野和也[1]，藤山結衣[2]，山根佑介[2]，　梅澤和夏[2]，浦島周平[2]，由井宏治[2]，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]東京理科大学 理学部第一部 化学科）

内耳蝸牛は, 外界から伝わる音の周波数と大きさの分析を主に担う聴覚の末梢受容器である。この臓器には，ナノスケールで振動するシート様組織「感覚上皮帯」，それを取り巻く特殊な体液環境, そしてそのホメオスタシスに必須な生体電池上皮があり, これらが総合して聴覚が成立する。感覚上皮帯に整列して分布するセンサー細胞である内･外有毛細胞は，小さな音を増幅し聴覚の高感受性を補助する。有毛細胞の頂上膜には，多数の感覚毛が備わり，これらが近傍の粘性環境に打ち勝って振動することで, 毛の先端に発現する機械−電気変換チャネルを介した細胞内へのイオン流入量が制御される。膜電位の変化により，外有毛細胞は細胞体を伸縮させる一方, 内有毛細胞は聴神経への神経伝達物質を放出する。以上の機能は，健康な蝸牛でのみ観測可能である。そこで本研究では，この微小で複雑な蝸牛の仕組みを理解するため, 臓器に対して非侵襲な光断層撮像法およびブリルアン分光を活用した動粘性測定法を，生動物での応用を志向して技術改良した。前者では，マウス感覚上皮帯の形態を描出し，約 10 ms 程度の短時間計測によって約 50 kHz の高速動作を検出した。後者では, 蝸牛の生体膜を模した障害物の奥に配置した試験液の粘性を解析した。以上から，これら二つの方法論を組み合わせた計測系をデザイン化することができた。

（5） 細胞運命決定におけるストレス応答 MAPK シグナルの時空間制御

◯冨田太一郎，三上義礼，大島大輔，鄭 有人，赤羽悟美
（東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野）

JNK および p38 はストレス応答経路の MAPK ファミリーに属するキナーゼ分子であり，リン酸化シグナルを伝えて遺伝子発現や細胞増殖，分化，細胞死を制御し，生体の恒常性を維持する。これらの分子は神経変性疾患の発症や炎症応答に寄与することから，近年，異常免疫や神経炎症などを抑制する創薬標的としても注目されている。これまで，我々は単一細胞レベルで JNK や p38 経路のリン酸化シグナルを可視化する蛍光タンパク質性 FRET レポータを開発し，炎症性刺激により p38 活性オシレーションなどの複雑なシグナル動態が観察されることを見出してきた。しかし，単に観察するだけではその制御メカニズムの理解に至らない。そこで，細胞内シグナル全体を一つのシステムとみなし，刺激の「持続時間や頻度」の入力情報と，MAPK 活性の「強さや持続時間，周期性」の出力情報との対応から，炎症性サイトカインによる細胞内 MAPK 制御のメカニズムを解析した。その結果，p38 や JNK 経路ではその下流で発現するホスファターゼによるネガティブフィードバック制御が働くことで MAPK 活性の動的挙動が決まることを見出した。定量的イメージングとシステム解析を組み合わせることで明らかになってきた MAPK の時空間制御とその生理的意義について示した。

（6） MH モデルマウスにおける熱誘導性 Ca^{2+} 放出機構と細胞内温度変化

○山澤德志子（東京慈恵会医科大学 基盤研究施設）

哺乳動物は外部の気温変動にも熱産生と熱放散のバランスを調整し，体温を一定に保つ能力を持っている。しかし，この体温調節機能が崩れると，発熱，熱中症，悪性高熱症（Malignant hyperthermia; MH）などの深刻な状況を引き起こす。骨格筋の筋小胞体にある超巨大 4 量体 Ca^{2+} 放出チャネルである 1 型リアノジン受容体（RyR1）

は，Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出（CICR）活性を有し，筋収縮に重要な役割を果たしている。吸入麻酔薬により急激に体温が上昇する麻酔合併症の一つである MH は，*RYR1* 遺伝子の突然変異により，CICR 活性が亢進することで引き起こされると考えられている。最近，我々は新しい MH モデルマウス（R2509C マウス）を作出した。R2509C ヘテロマウスは通常の成長には影響を受けないが，イソフルラン麻酔によって体温が 40 ℃ 以上に上昇し，筋硬直を示し，麻酔開始から 2 時間以内に死亡した。我々はこの体温上昇の加速メカニズムを探索し，RyR1 を介した熱誘導性 Ca^{2+} 放出（HICR）機構を発見した。さらに，細胞内の Ca^{2+} の上昇が実際に温度上昇を引き起こすか否かを明らかにするために，蛍光温度計「ERthermAC」と Ca^{2+} 蛍光指示薬を用いて細胞内温度と細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を同時に測定する実験系を確立した。

（7） 電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介した細胞部位選択的 Ca^{2+} 上昇は大脳皮質放射状細胞移動に必須の周期的な核形態変化を制御する

○堀金 慎一郎[1,2]，竹本 さやか[1,2]，上條諭志[2]，藤井　哉[2]，尾藤晴彦[2]
（[1]名古屋大学 環境医学研究所, [2]東京大学大学院医学系研究科 神経生化学教室）

Ca^{2+}, an essential second messenger, impacts on various aspects of cellular events, including multiple steps of neural circuit formation in the developing brain. Despite significant progress in understanding subcellular Ca^{2+} dynamics and its roles in mature neurons, these points remain obscure in immature neurons. Here, we reveal that immature neurons show polarized Ca^{2+} transients during radial migration in the embryonic cortex. Migrating neurons reveal a cycle of forward-directed nucleus rounding/elongation that link to cell migratory movements, and polarized cell rear Ca^{2+} transients promote cell migration with nucleus rounding. Forced Ca^{2+} elevation triggers rapid cell migration depending on actomyosin-mediated cell rear retraction that pushes the nucleus forward and induces nucleus rounding. By contrast, sustained and excessive Ca^{2+} elevation keeps the cell/nucleus round and blocks cell migration. These dichotomic roles of the forced Ca^{2+} elevation indicate that a moderate and physiological pattern of Ca^{2+} transients promote cortical radial migration. Mechanistically, precise control of Ca^{2+} influx via L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels, necessary for cell rear Ca^{2+} transients, is indispensable for nucleus rounding and radial migration in vivo. Our observations reveal a temporal mechanism whereby polarized Ca^{2+} transients coordinate the cell/nucleus morphogenetic cycle to promote neuronal migration for neural circuit formation.

（8） カルシウム依存的な皮質神経細胞の睡眠様同期発火制御

○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）

睡眠中の脳波は，高振幅の徐波を特徴とするのに対して，覚醒中の脳波は低振幅の速波を特徴とする。睡眠中は多くの皮質の神経細胞が同期発火し，覚醒中は神経細胞同士の脱同期が生じることによって，このような特徴的な波形が形作られる（Susmakova. Meas. Sci. Rev., 2004）。睡眠―覚醒に特徴的な神経細胞同士の同期と脱同期は，マウスの大脳皮質由来の初代神経培養細胞においても確認されてきた。神経修飾物質のカクテル（NMDA，AMPA，ドーパミン，ノルアドレナリンなど）を培養液に添加すると，覚醒の特徴とされる神経細胞の非同期発火が生じ，それらを洗い流すと睡眠様の同期発火が増強される（Saberi-Moghadam et al., Sci. Rep., 2018）。また睡眠―覚醒時に，細胞外イオン（カルシウムイオン，マグネシウムイオン）濃度と pH が変化することが報告され

ており，細胞外イオン濃度を変化させることで睡眠―覚醒を制御できる可能性が示唆されている（Ding et al., Science., 2016）。しかし，神経細胞の同期―脱同期を制御する因子のうち主となる物質について，未だ明らかにされていない。そこで，我々は大脳皮質由来の初代神経細胞の培養液のイオンやケミカルベースの神経伝達物質を変化させて同期発火パターンについて観察することで，発火同期性が培養液中のカルシウムイオン依存的に変化することを見出した。

（９） 機械受容チャネル分子内のメカノトランスダクション機構 ―機械刺激受容とゲート開口を仲介する新しい力情報伝達機構の発見―

○曽我部正博[1]，澤田康之[2]，野村　健[3]
（[1]金沢工業大学 人間情報システム研究所，
[2]名古屋大学 未来社会創造機構 マテリアルイノベーション研究所，
[3]兵庫県立大学 環境人間学部）

機械受容（MechanoSensitive，MS）チャネル研究における目標の一つは，原子レベルの 3D 構造に基づいて，機械刺激受容からチャネル（ゲート）開口に至るプロセスの物理化学的理解である。大腸菌由来の Ec-MscL (Mechanosensitive channel of Large conductance) は原子レベルの構造機能連関が最も詳しく解析されてきた MS チャネルである。Ec-MscL は 136 アミノ酸残基からなるヘアピン状の 2 回膜貫通型サブユニット（SU）が膜中で 5 つ環状に集合したホモ 5 量体である。SU はチャネル外壁を構成する膜貫通領域 2（TM2）とポアを内張りする TM1 からなり両者はペリプラズムに露出するループで連結している。Ec-MscL は膜張力で開口するが，これまでに TM2 のペリプラズム界面に位置する膜張力センサー（F78）と脂質膜内葉に位置するゲート構成要素（TM1 中の L19-G26）が同定されている。しかし，膜張力受容からゲート開口に至るメカノトランスダクション機構は未解明である。今回我々は，センサーとゲートの点突然変異体を組み合わせ，パッチクランプと分子動力学を用いた解析を通して，膜張力受容からゲート開口を導く新しい分子内力情報伝達機構を発見した。興味深いことに，張力センサーは同一 SU ではなく，隣接する SU のゲート構成要素に情報を伝達することが分かった。このトランス SU 間相互作用は各 SU のゲート構成要素の協同的動きを導いてゲート全体の調和的開口に寄与している可能性がある。

（１０） 予備シナプス小胞の Calcium/CaMKII 依存性動員

○高橋智幸（沖縄科学技術大学院大学 OIST）

シナプス小胞は開口放出後回収され，伝達物質を再充填し再利用される。充填小胞は末端内に貯えられ，一部が放出部位に達して開口される。この可動小胞総数は小胞再充填をブロック後の EPSC 振幅の総和から算定出来る。脳幹スライス calyx から EPSC を記録し，小胞再充填をブロックして刺激を続けると EPSC は減少して消失するが，単一小胞 mEPSC のサイズは保存されるので，動員可能小胞総数が算定出来，0.1 Hz；75 k，1 Hz；130 k，20 Hz;360 k と刺激頻度によって異なる値が得られた。この刺激頻度依存性小胞動員メカニズムを探るためピペット内液に 10 mM-EGTA，CAM 阻害ペプチド，または CAMKII 特異的阻害ペプチドを加えて 20 Hz 刺激下小胞動員数を計測すると，いずれも約 100 k に減少したことから Ca/CAM/CamKII が予備小胞の動員に関わると結論された。

20 Hz 刺激で動員される小胞の運動を可視化するため，培養 calyx の小胞に Quantum dot を取り込ませて 20 Hz 連続刺激すると，10−800 秒の潜時後，小胞の動きが一方向性に加速され 3−50 秒後に消失した。刺激から加速までの

潜時, および加速から消失までの時間は共に加速開始点から消失点までの移動距離に比例したことから, 加速潜時は消失点近傍から拡散した分子が予備小胞に達するまでの時間と推定され，加速後の小胞移動速度は 50 nm/s と算定された。スライス実験結果を考慮すると，この分子は Ca^{2+} と推定され，電位依存性チャネルから流入した Ca^{2+} が CamKII を活性化して小胞の可動性を高め，開口部位に向けて小胞が動員されたと結論された。

（１１） 膜の化学的･物理的非対称性とチャネル活性

○老木成稔（福井大学 高エネルギー医学研究センター）

生体膜を形成する脂質 2 重膜は極めて複雑である。生体膜に含まれる膜脂質は数百種類に及ぶといわれており，その化学的多様性は脂質の分子種を決めるリン脂質頭部のみならず，炭化水素鎖の長さ，不飽和度など多岐にわたる。脂質 2 重膜をさらに複雑にしているものが膜の非対称性である。膜の外葉と内葉（leaflet）に組成の違いがあるが，これは膜蛋白質の flippase や floppase の能動輸送による。エネルギーを注入して生まれた非対称構造であり，外葉・内葉で様々な物理化学特性が異なる。チャネルを取り巻く膜局所環境が時々刻々と変わる中で，チャネルは一方では環境に応じた応答を示し，他方では再現性の高い安定な応答を可能にしている。膜とチャネルの素過程を理解するには複雑な生体膜を観察するだけでは難しい。私達は生体膜の特徴を抽出した合成膜を形成し，これをより複雑化させるというボトムアップのアプローチを採ってきた。本発表では脂質 2 重膜の化学組成，物理特性に非対称性を導入し，チャネルのふるまいを単一チャネル電流で観察することによって膜－チャネル相互作用について検討した。

（１２） 2 型リアノジン受容体の活性異常に起因する心筋 Ca^{2+} 動態と不整脈に対する RyR2 阻害薬の効果

○呉林なごみ（順天堂大学医学部 細胞･分子薬理学）

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突然死の原因となり，300 種類以上の変異が既に報告されている。RyR2 変異による不整脈は若年の発症が多いが, 変異により初発が高齢の場合や生涯を通じ無症候な例もある。この不整脈に対し既存薬の効果は不十分な事があり新たな治療薬の開発が求められるが, その為には不整脈発生機構の詳細な理解と治療法の開発が必要である。我々は HEK293 細胞発現系による RyR2 変異の機能解析から疾患の重症度が細胞質 Ca^{2+} 濃度における変異 RyR2 活性と相関することを示した（Kurebayashi et al., J Gen Physiol, 2022）。これに基づき WT に対する活性亢進が約 3 倍，10 倍，90～100 倍の RyR2 変異を持つマウス系統を導入し不整脈および単離心筋細胞の Ca^{2+} 動態の評価を行うと共に最近開発した RyR2 阻害薬の効果を調べた。その結果 (1) マウスの不整脈重症度は RyR2 変異の活性亢進の程度に依存する事，(2) 高い RyR2 活性を有するマウス単離心筋では Ca^{2+} spark や Ca^{2+} wave 以外の第 3 のパターンの異常 Ca^{2+} シグナルを示す事，(3) RyR2 特異的阻害薬はこれらのマウスの不整脈や異常 Ca^{2+} シグナルを抑制することが分かった。RyR2 阻害薬は新たなカテゴリーの抗不整脈薬となりうることが示された。

（１３） 筋肉で Ca^{2+} と収縮を巻き込む熱シグナリング

○鈴木　団（大阪大学大学蛋白質研究所 蛋白質物理生物学研究室）

力発生も熱産生も，筋肉が担う重要な生理機能である。我々はこの両方に興味を持ち，別のテーマとして研究していた。しかし筋収縮によって熱産生することから，両者は完全には独立していない。実際，我々の研究では 2 つが混ざり始めた。例えば温度上昇によって 1 型リアノジン受容体からの Ca^{2+} 放出が誘導される現象を発見した。特に悪性高熱症に関連した変異体は，わずか数 K の熱刺激に応答する。その結果，熱産生と Ca^{2+} 放出の間に正のフィードバックが形成されてしまうことで，悪性高熱症が進行することを提案した（関連したテーマで山澤先生が口頭，および Liu がポスター発表）。また熱刺激によって，Ca^{2+} 上昇を伴わずに（弛緩条件で）筋肉が収縮することを細胞で見いだし，*in vitro* 系で再現してきた。最近に，再構成した骨格筋および心筋の細いフィラメントと，速筋および心筋βミオシンを用いて，*in vitro* 滑り運動系における温度特性を，集光した赤外光による局所熱刺激法で検証した。すると pCa9 のとき，細いフィラメントとミオシンのそれぞれで温度特性が異なることが分かった。そして骨格筋あるいは心筋の正しい組み合わせになるとき，骨格筋と心筋に求められる温度特性に沿う特徴を示した。

本発表ではこの最後の話題（査読中）について主に紹介しながら，細胞内の熱源から散逸する熱流によって，実体の無い熱がまるでシグナルのように働き近傍の生体分子の機能を誘導するように見える「熱（thermal）シグナリング」を提案した。

（１４） 哺乳類後腎発生における AT_1 受容体／β アレスチン信号の役割

○山田充彦[1]，松岡大輔[2]，川岸裕幸[3]，中田　勉[4]，井藤奈央子[5]，長嶋洋治[5]
([1]信州大学医学部 分子薬理学教室，[2]信州大学医学部 小児医学教室，
[3]国立医薬品食品衛生研究所薬理部，[4]信州大学基盤研究支援センター 機器分析支援部門，
[5]東京女子医科大学医学部 病理診断学分野)

哺乳類の後腎は，ヒトでは妊娠後期，マウスでは誕生後 0 – 15 日齢（P0 - 15）に形成される。レニン･アンジオテンシン系（RAS）は，後腎形成に重要な役割を果たす。P1 - 14 の BALB/c マウスに AT_1 受容体逆アゴニスト（ARB）を連日皮下投与すると腎不全と脱水が生じ，P15 までに 30 - 60%の個体が死亡した。P15 腎組織で，①小葉間細動脈におけるレニン産生細胞増加に伴う壁肥厚と内腔狭窄，②皮質深層近位尿細管の伸展屈曲減少，③ヘンレ係蹄の形成不全が認められた。またコントロールと比較し，血清 Na^+ 濃度が上昇していたが，尿浸透圧は低値であった。以上より，ARB は腎血流量低下による腎不全と，尿細管形成不全による水再吸収障害で脱水を生じたと考えられた。AT_1 受容体は，G 蛋白質と β アレスチンの 2 種類の信号変換器を細胞内で活性化する。ARB は双方を抑制，β アレスチンバイアス AT_1 アゴニスト（BBA）は G 蛋白質を抑制するが β アレスチンを抑制しない。BBA の P1 - 14 マウスへの連日投与は，ARB と異なり腎障害，脱水，腎形態異常を生じなかった。以上より，RAS は AT_1 受容体に共役する G 蛋白質ではなく β アレスチンを介して後腎発生を誘導することがわかった。以上から，BBA は ARB とは異なり胎児後腎形成を阻害せず，妊娠後期にも使用できる RAS 系抑制薬である可能性が示唆された。

（１５） 極低温環境下における概日リズム発振機構

○榎木亮介[1,2]，金　尚宏[3]，山口良文[4]，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，
[3]名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所，
[4]北海道大学 低温科学研究所）

哺乳類の概日リズムは, 視床下部の視交叉上核に存在する中枢時計により制御される。冬期の食糧不足のような厳しい環境下では, 幾つかの哺乳類は休眠や冬眠に見られるような基礎代謝や熱産生能が低下する低体温状態を引き起こすが, 温度補償能をもつ中枢時計がこうした低体温時にもリズムを維持するか否かについては, 長年の議論があるものの決着がついていない。本研究では，マウス視交叉上核スライスの神経細胞において, 様々な低温条件下で時計遺伝子の転写と細胞内 Ca^{2+} の長期タイムラプスイメージング計測を行った。その結果, 時計遺伝子 *Bmal1* の転写と Ca^{2+} の概日リズムは 22-28 ℃で持続するが，15 ℃では大きな Ca^{2+} 上昇を伴ってリズムが停止した。さらに 15 ℃の低温から 35 ℃ に復温すると，Ca^{2+} リズムは直ちにリセットして安定周期で振動を再開した。一方で，*Bmal1* と *Per2* のリズム周期は数サイクルかけて安定となり，その後に Ca^{2+} リズムとの通常の位相関係に復帰した。これらの実験結果は，中枢時計は 22-28 ℃前後の低体温では機能を維持するが 15 ℃では停止し，復温後にリセットして再開すること, さらには Ca^{2+} 振動は *Bmal1* や *Per2* の転写リズムに先行して安定的な振動に復帰することが示された。

（１６） シナプス前部高秩序ナノ構造体の再構成

○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）

神経伝達物質は Ca^{2+} 依存的なシナプス小胞の開口放出を介してシナプス前部から放出される。神経伝達物質の放出効率を決定する主要な因子のひとつとして，電位依存性 Ca^{2+} チャネルとシナプス小胞との間の物理的な距離（Ca^{2+}-小胞カップリング）が想定されており，シナプス前部に集積するアクティブゾーンタンパク質群（Munc13, RIM, RIM-BP, CAST など）が Ca^{2+}-小胞カップリングを制御している可能性が指摘されている。最近の研究によってアクティブゾーンタンパク質群は相互の多価結合を介して，液―液相分離を起こすことが明らかとなってきたが，どのようにしてナノメートルスケールの Ca^{2+}-小胞カップリングを制御しているのか不明である。本研究では，アクティブゾーンタンパク質群を非神経細胞に発現させる *in vivo* アクティブゾーン再構成実験系を構築した。ライブセルの超解像顕微鏡観察を行ったところ，再構成したアクティブゾーン内にはメゾスケール（数十～数百ナノメートル）の周期性のある超高秩序な超分子構造体が自己組織的に形成されていることを発見した。構成因子の操作実験と数値シミュレーションからこの高秩序ナノ構造体の形成は，ナノレベルの相分離によって引き起こされることが明らかとなった。これらの結果は，Ca^{2+}-小胞カップリングがナノレベルの相分離現象によって実現されている可能性を示している。

〔ポスター発表〕

（１７） 深層学習によるマウスの表情解析ツールの開発

田中雄大[1]，中田卓人[1]，日比野　浩[2]，西山正章[1]，○稲生大輔[2]
（[1]金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学，
[2]大阪大学大学院医学系研究科 統合薬理学）

顔の表情は多くの動物種において，心身の内部状態を反映する指標と考えられている。よって表情の解析により，心身の状態を非侵襲的に推定できる可能性が期待されている。現状，ヒトの被験者に対して表情から内部状態を診断する AI 解析ツールの開発が進められている一方で，実験動物に対する同様のツール開発は限定されている。特にマウスは最も広く用いられている実験動物である上，多数の疾患モデルが利用可能であることを考慮すると，マウスの表情から心身の状態を特徴づけるための解析ツールの開発は重要であると考えられる。そこで本研究では，マウスの表情から複数の感情を分類するための深層学習による画像解析ツールを開発した。頭部固定したマウスに刺激を付加した時の表情変化を高解像度で撮影した画像データを取得し，深層学習による画像分類 AI モデルを構築した。本モデルを用いることで，未学習の 3 つの異なる状態（neutral, painful, tickling）を高い感度・特異性で分類することが達成された。さらに勾配加重クラス活性化マッピング（Grad-CAM）により，開発した AI モデルが画像間の違いをどのように特徴付けているかを解析したところ，耳・口・あご・眼などの複数の顔の特徴を活用してデータを分類していると推測された。本アプローチをさらに拡張させていくことにより，マウスの顔画像からさまざまな感情を非侵襲的に解読することが可能となっていると期待された。

（１８） 脳組織内部におけるシナプス分子動態の１分子イメージング

○大久保洋平[1]，並木繁行[2]，浅沼大祐[2]，櫻井　隆[1]，廣瀬謙造[2]
（[1]順天堂大学大学院医学研究科 細胞･分子薬理学，
[2]東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学）

ナノメートルスケールでの少数分子の相互作用がシナプス機能を担っている。１分子蛍光イメージングは，個々の分子の動きを直接追跡することができる超解像ライブイメージング法であり，シナプス分子動態の解析にも広く用いられてきた。しかし従来の 1 分子イメージング法は，技術的制約からカバーガラス上の分散培養細胞にしか適用できず，実際の脳組織内部での 1 分子動態は不明であった。本研究では，新規ケミカルタグ技術 DeQODE に基づき，脳スライスの内部においてシナプス分子の 1 分子イメージングを実現した。DeQODE は蛍光色素に消光団を付した QODE プローブと，消光団に対する一本鎖抗体である DeQODE タグから構成され，QODE は DeQODE との可逆的結合により蛍光を発するという蛍光オン-オフシステムである。この特性により非特異的蛍光が抑えられ，組織標本においても極めて低いバックグラウンドで目的のタンパク質を蛍光標識することが可能となる。さらに可逆的結合に基づく繰り返し標識により，褪色に制限されず長時間観察が可能となる。DeQODE タグを標的タンパク質に付したものをマウス大脳皮質錐体細胞に発現させ，急性大脳皮質スライスを作製し，低濃度 QODE による低密度標識下で 1 分子イメージングを行った。その結果，スライスの深部において GluA1 や CaMKII を含むシナプス分子の動きを高精度に追跡することに成功した。

（１９） Volumetric imaging in living mouse brain utilizing multibeam scanning two-photon microscopy

○安宅光倫[1]，大友康平[1,2,3]，根本知己[1,3]
（[1]自然科学研究機構 生理学研究所，[2]順天堂大学大学院 医学研究科
[3]自然科学研究機構 生命創成探求センター）

Two-photon microscopy (2PM) has been widely used to visualize deep brain regions utilizing an excitation light of near-infrared wavelength that is less scattered or absorbed in biological tissues. Since the efficiency of two-photon excitation is quadratically proportional to the photon density, excitation light pulses are usually focused on a single spot and the focal plane is raster-scanned via galvanometer-based scanning mirrors. Meanwhile, compared to two-dimensional imaging, volumetric imaging requires a greater number of light pulses to excite numerous points or voxels. Thus, various volumetric imaging methods based on standard single-beam scanning 2PM have been proposed in the past two decades. However, such methods frequently require highly optimized optical and electronic configurations, and their implementation remains challenging.

In this study, we developed multibeam continuous axial scanning two-photon microscopy (MCAS-2PM) for volumetric imaging by combining a spinning-disk scanner and an electrically tunable lens. To demonstrate the feasibility of the developed system, we performed *in vivo* volumetric Ca^{2+} imaging in the mouse brain. As a result, Ca^{2+} transients were successfully recorded in neurons up to a 155 μm depth from the surface in a 200 × 200 × 36 μm^3 FOV. Compared to the extensions of single-beam 2PM previously devised, MCAS-2PM offers the benefits of a simpler optical and control system and an easily adjustable axial resolution.

（２０） Development of a genetically encoded photoactivatable Ca^{2+} chelator to operate intracellular Ca^{2+} dynamics

○Muhammad Bilal[1,2], Tomoki Matsuda[1], Takeharu Nagai[1]
([1] SANKEN (The Institute of Scientific and Industrial Research), Osaka University, Japan,
[2] Graduate School of Engineering, Osaka University, Japan)

Calcium (Ca^{2+}) ions are one of the most important second messengers in the cell that mediate the effects of other first messengers like neurotransmitters and hormones. The existing methods for manipulating endogenous Ca^{2+} have some limitations, such as synthetic compounds that lack targetability at subcellular levels, induce phototoxicity caused by UV light irradiation, and have a non-homogeneous distribution in the cytoplasm. And controlling Ca^{2+} channels, which are limited to the plasma membrane. Therefore, there is a need for a technique that can be genetically encoded to enable precise control of intracellular Ca^{2+} levels that are independent of the plasma membrane, facilitating better insight into cellular pathways. In this study, I focused on the development of a genetically encoded photoactivatable Ca^{2+} chelator to operate intracellular Ca^{2+} dynamics in the cell. A pair of photosensitive modules engineered from the vivid family of fungal photoreceptors were used as an optogenetic tool. These proteins, which display light-induced heterodimerization, were fused with the Ca^{2+}-binding protein calmodulin and an M13 peptide named CaM-eMags. Upon blue light irradiation, the resulting structural change allows for Ca^{2+} chelation and is reversible in the dark state. Changes in Ca^{2+} concentration were observed using Ca^{2+} indicators. CaM-eMags showed a significant chelation response in mammalian cells upon light irradiation. Furthermore, to test potential applications, the activity of CaM-eMags in excitable cells is under investigation. This tool might be useful for investigating and regulating cell signaling, exploring protein activities, and potentially serving therapeutic purposes by manipulating local Ca^{2+} signaling in the future.

（２１） Spatiotemporal dynamics of calcium signals under Aβ oligomers exposure in astrocytes

○Kaito Nakata[1,2], Kohei Otomo[1,2,3,4], Joe Sakamoto[2,3], Hirokazu Ishii[1,2,3], Motosuke Tsutsumi[2,3], Ryosuke Enoki[1,2,3], Tomomi Nemoto[1,2,3]
([1] School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies, [2] National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences（NINS）, [3] Exploratory Research Center on Life and Living Systems（ExCELLS), NINS, [4] Graduate School of Medicine, Juntendo University）

Alzheimer's disease, a progressive neurodegenerative disorder causing cognitive and behavioral decline, has been spotlighted for its early-stage mechanisms. Recent research has unveiled a significant phenomenon: Amyloid-β (Aβ) oligomers prompting an excessive glutamate release via intracellular free calcium elevations ($[Ca^{2+}]_i$) in astrocytes to synapses, leading to dendritic spine loss (Talantova et al., 2013). Astrocytic $[Ca^{2+}]_i$ signals span microdomains to network-wide propagation spatially, lasting from milliseconds to tens of seconds (Semyanov, Henneberger, and Agarwal, 2020). Studies have highlighted Aβ oligomers impact on elevating $[Ca^{2+}]_i$ in astrocytes (Pham et al., 2021; Shah et al., 2022). Yet, analyzing intricate local-fast astrocytic $[Ca^{2+}]_i$ elevations under Aβ oligomers exposure is challenging due to low-temporal resolutions of Ca^{2+} imaging (below 1 Hz) and defining single cell level. Prior attention to these complex $[Ca^{2+}]_i$ activities has been limited. In addition, to successfully detect fast $[Ca^{2+}]_i$ signals, it is essential to address the challenges posed by photobleaching and phototoxicity.

To address these challenges, we have developed a cutting-edge technique: two-photon excitation spinning-disk confocal microscopy. This innovative approach allows us to observe fast cellular processes with minimal phototoxicity and photobleaching (Kamada et al., 2022; Otomo et al., 2015). Leveraging this advanced imaging technology, we have achieved quantitative analysis of $[Ca^{2+}]_i$ elevations in primary cultured astrocytes. This was made possible by integrating our fast imaging method with the Astrocyte Quantification Analysis (AQuA) framework, which accurately quantifies intricate $[Ca^{2+}]_i$ activities (Wang et al., 2019). By comparing diverse $[Ca^{2+}]_i$ elevations both before and after exposing astrocytes to Aβ dimers, our study revealed an increase in the frequency of local-fast, local-slow, and regional-slow $[Ca^{2+}]_i$ elevations under the influence of Aβ dimers. This effect was linked to the activation of metabotropic P2Y1 receptors. These findings offer crucial insights into the dysfunction of astrocytes in the context of Alzheimer's disease.

（２２） 非選択的カチオンチャネル TRPC6 における Ca^{2+} 依存的不活性化機構の破綻と腎疾患発症リスクおよび発症年齢との関連性

○岡田　亮[1,2]，森　誠之[2]
([1] 産業医科大学産業保健学部 人間情報科学, [2] 産業医科大学医学部 生命科学分野 生体物質化学）

TRPC6 (Transient Receptor Potential Classical 6) は G 蛋白質共役型受容体等の刺激によって活性化される非選択的カチオンチャネルである。*TRPC6* 遺伝子の変異は腎臓糸球体における濾過機能に異常をきたすネフローゼ症候群(MCNS/FSGS)の原因となり得るため, TRPC6 活性制御は糸球体濾過機能に重要な役割を持つことが示唆される。近年，我々は TRPC6 における Ca^{2+} 不活性化機構(CDI)が破綻し, 結果として発生する遅延性シグナルが本症の発症に繋がるとの知見を得た（Polat and Uno et al., 2019, *JASN*）。しかしながら，糸球体濾過機能の維持において CDI がどのような役割を果たしているか不明である。

本研究では腎疾患に関連する TRPC6 変異体についてパッチクランプ法による定量的なチャネル活性評価を行い，発症年齢との関連性を検討した。さらに，糸球体濾過機能の維持に重要な役割を果たす糸球体上皮細胞（ポドサイト）由来の細胞株について，CRISPR-Cas9 システムにより CDI 破綻に繋がる変異を TRPC6 遺伝子へ導入し，過剰な内向き電流の抑制に対する CDI の役割について検討した。以上の知見より，糸球体濾過機能の維持における CDI の生理学的意義について議論を行った。

（２３） Molecular mechanism underlying heat-induced calcium release in ryanodine receptor type 1

○Chujie Liu[1,2], Madoka Suzuki[1]
([1] Institute for Protein Research, Osaka University,
[2] Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University)

Ryanodine receptor type 1 (RyR1) serves as a vital Ca^{2+} release channel located within the sarcoplasmic reticulum membrane of skeletal muscle. It is a tetrameric protein, with each monomer consisting of over 5,000 amino acids. Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release (CICR) stands as a positive feedback system found within skeletal muscle, playing a pivotal role in the process of excitation-contraction coupling. Certain mutations within RyR1, which provoke hyperactivity of CICR, have been implicated in the onset of malignant hyperthermia (MH).

Recently, we found an intriguing phenomenon in these RyR1 mutants related to MH; they exhibit hypersensitivity to heat, a phenomenon describes as "heat-induced Ca^{2+} release" (HICR). This phenomenon suggests that heat, by acting as an agonist, triggers Ca^{2+} release from RyR1 and the subsequent CICR. Consequently, HICR is posited to offer an additional positive feedback loop, thereby expediting thermogenesis within MH patients. However, the precise mechanism by which a single mutation enhances HICR activity in RyR1 mutants remains unknown.

Here, we employed an optically controlled local heat pulse method to quantitatively assess HICR activity across more than 25 RyR1 mutants. Subsequently, we pinpointed the specific mutation sites in mutants demonstrating high HICR activity (marked by significant Ca^{2+} release occurring at ΔT < 7 ℃; whereas in the wild-type, ΔT > 18 ℃). Remarkably, we found that these mutation sites are closely clustered within the interface of the two adjacent domains on the cytosolic side of RyR1. The interface may be a "hotspot" crucial for orchestrating the HICR process, and likely the gating of the channel. In a parallel way, we examined the heat sensitivity of ryanodine receptor type 2 (RyR2), the myocardial-specific isoform, and its mutations at some corresponding residues.

（２４） Analysis of the nucleotide-dependent CaMKII protein stability

○Zhiqing Wen[1], Koji L. Ode[1], 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)

Protein phosphorylation is widely used in the regulation of intracellular signaling. Kinase activity is regulated by several factors, such as phosphorylation, to ensure that the kinase activity is exerted at right timing in right place. CaMKIIβ is one of the major synaptic proteins expressed in most neurons of the central nervous system. Well-known mechanisms for CaMKIIβ activity control include activation by Ca^{2+}/CaM binding and self-activation/self-repression via autophosphorylation to multiple residues. The activation of CaMKIIβ by Ca^{2+}/CaM and the following autophosphorylation is essentially a phenomenon that occurs over a few milliseconds to a few minutes. However, the time constants of

CaMKII state changes, which are assumed to be associated with, at least in part, changes in localization patterns in neurons, can occur on long time scales (longer than a few minutes). Therefore, we have measured CaMKIIβ activity at long time constants (10 min~1 hr). As a result, we found that the kinase activity of CaMKIIβ decreases significantly after activation by Ca^{2+}/CaM, independent of the known autoinhibitory autophosphorylation, within about 30 minutes in the temperature range above 35 °C. Interestingly, we found that this decrease in the activity is stabilized by several nucleotide derivatives. From structure-guided mutagenesis, we also found that some CaMKIIβ mutants show further significant changes in the efficiency of activity stabilization by the nucleotide derivatives. These suggest that metabolites (nucleotides) present in the cell are a novel regulator of CaMKIIβ activity with a long-time scale.

（２５） Exploring post translational modification states of CaMKII underlying the sleep homeostasis regulation in mammals

○Siying Li [1], Daisuke Tone [1], 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）

Our previous study based on gene knockout screening showed that calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), a protein kinase that is regulated by intracellular Ca^{2+}, plays an important role in promoting sleep (Tatsuki, 2016). More recently, in vivo gene expression approaches using AAV-PHP.eB have demonstrated that phosphorylation state of CaMKIIβ is critical for sleep induction and sleep maintenance (Tone, Ode, Zhang, 2022). These findings clearly indicate that CaMKII plays a critical role in regulating sleep duration, whereas its involvement in sleep quality is still unknown. EEG delta power during NREM sleep is considered to reflect sleep pressure, but EEG/EMG measurement to assess the delta power is complicated and low throughput. In this study, I attempt to establish a high-throughput evaluation system for the delta power based on neuron activity in vitro. I first tried to evaluate delta power by assessing the synchronous activity of primary neurons on MEA electrodes. I found that there was a difference in the synchrony between neurons transduced with wild-type CaMKII or CaMKII active mutant. To establish a high-throughput system, I am also trying to evaluate primary neuronal activity with a Ca^{2+} indicator. These experimental schemes will allow a comprehensive elucidation of the relationship between the phosphorylation state of CaMKII and NREM delta power regulation.

（２６） Optical analysis of organellar circadian Ca^{2+} rhythms in the master clock neurons

○Sota Hiro[1,2,3], Tomomi Nemoto[1,2,3], Ryosuke Enoki[1,2,3]
（[1] Biophotonics Research Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS),
National Institutes of Natural Sciences
[2] Division of Biophotonics, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences,
[3] School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies（SOKENDAI)）

In mammals, the rhythms of behavioral and physiological phenomena are controlled by the master circadian pacemaker located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the brain. In the SCN neurons, the circadian rhythms of cytoplasmic Ca^{2+} concentration have been reported, and membrane transport proteins of the endoplasmic reticulum and mitochondria regulate the Ca^{2+} rhythms (*Ikeda et al., Neuron 2003, Morioka et al., Cell Reports, 2022*). However, the detailed mechanism of how these

intracellular organelles contribute to the cytoplasmic Ca^{2+} rhythm remains unclear. In this study, we performed time-lapse Ca^{2+} imaging in the nucleus/mitochondria and cytoplasm of SCN neurons by expressing spectrally distinct genetically encoded Ca^{2+} probes, GCaMP6s/CEPIA2mt and jRGECO1a. We found a robust circadian Ca^{2+} rhythm in the nucleus in the same phase as in the cytoplasm. Pharmacological experiments showed that Ca^{2+} rhythms in the nucleus and the cytoplasm were regulated by the action potentials but not the ryanodine receptor and IP3 receptors. In mitochondria, we also detected the circadian rhythm in the CEPIA2mt signal, which was in antiphase with cytoplasmic Ca^{2+} rhythm. These results suggest that mitochondria might be involved in the regulation of nuclear and cytoplasmic Ca^{2+} rhythms.

22. 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

2023 年 10 月 27 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） 末梢状態の変動が脳機能に及ぼす影響および求心性迷走神経の意義
佐々木拓哉（東北大学 大学院薬学研究科）

（２） PD-1 シグナルを活性化するアゴニスト抗体による免疫制御法の開発
但馬正樹（京都大学医学研究科付属 がん免疫総合研究センター）

（３） 蛍光ナノダイヤモンド量子センサを用いた温度測定技術
藤原正澄（岡山大学 学術研究院自然科学学域）

（４） 脳疾患の中核病態と炎症のつながりを可視化し制御する
樋口真人（量子科学技術研究開発機構 量子生命･医学部門 量子医科学研究所）

（５） Precision Medicine から Preemptive Medicine へ
今野　哲（北海道大学 大学院医学研究院）

（６） 免疫介在性疾患のトランスクリプトームからの微小炎症につながる病態経路の解明
藤尾圭志（東京大学 大学院医学系研究科）

（７） エンジニアード脂質ナノ粒子の創成とその応用
渡慶次学（北海道大学 大学院工学研究院

（８） AI・免疫ナノポアを用いた生体分子の 1 分子識別
谷口正輝（大阪大学 産業科学研究所）

【参加者名】

赤羽慧一郎（北海道大学），荒川貴紀（岡山大学），石垣聡子（北海道大学），植松明子（生理学研究所），氏家里紗（京都大学），遠藤俊徳（北海道大学），大木　出（量子科学技術研究開発機構），大澤まり（北海道大学），小沢聡士（量子科学技術研究開発機構），鹿山　将（東北大学），金城和樹（岡山大学），久保田晋平（北海道大学），児島裕一（北海道大学），小園晴生（東京理科大学），今野　哲（北海道大学），櫻井直文（北海道大学），佐々木拓哉（東北大学），佐田政隆（徳島大学），佐藤一紀（北海道大学），篠原雄太（北海道大学），菅原季起（北海道大学），田井中 一貴（新潟大学），高橋泰伽（東京理科大学），田上敬太（北海道大学），竹丸ひかり（北海道大学），但馬正樹（京都大学），田中くみ子（北海道大学），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），谷口正輝（大阪大学），多留桃子（北海道大学），茶本健司（京都大学），渡慶次　学（北海道大学），内藤正一郎（北海道大学），中山千恵美（北海道大学），西　李依子（北海道大学），橋本　茂（北海道大学），長谷部理絵（生理学研究所），樋口真人（量子科学技術研究開発機構），藤尾圭志（東京大学），藤原正澄（岡山大学），北條慎太郎（北海道大学），松尾瑠星（名古屋大学），南　雅文（北海道大学），村上　薫（北海道大学），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），山崎剛士（生理学研究所），Cong Yi（北海道大学）（計 48 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，昨年度に引き続き，2 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。本研究会には，計 48 名（うち学生 13 名）が参加し，神経，免疫に関する基礎的研究，モデル動物を用いた病態解析，トランスレーショナルリサーチ，臨床研究，炎症高感度検出につながる最新の技術といった幅広い分野について，8 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。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） 末梢状態の変動が脳機能に及ぼす影響および求心性迷走神経の意義

佐々木拓哉（東北大学 大学院薬学研究科）

脳は，末梢臓器の内受容感覚を常に受容しており，これらの情報を統合することにより身体の恒常性を維持し，さらには感情や意思決定など脳の機能も変化する。その中でも求心性迷走神経や脳への血流は，内受容感覚の伝達に重要な役割を担う。最近，末梢臓器の内受容感覚が脳機能を変容させるという報告が散見され始めされている。例えば，迷走神経の電気刺激が抵抗性鬱病の治療に著効を示すことや，逆に腸内の環境が悪化すると精神疾患のリスクが高まる等の知見である。我々はこのように各分野に独立した迷走神経に関する知見の共通原理を見出すことを目指している。そのために，齧歯動物を用いた電気生理学的計測･操作法などを確立し，脳に伝達された多次元的な内受容感覚情報が，どのように脳に神経活動パターンを生成し，各臓器の活動を制御するか検証してきた。特に，これらの生理現象の中での求心性迷走神経の位置づけが理解されつつある。本発表では，これらに関する多方面の実験データ等を紹介しつつ，求心性迷走神経および内受容感覚を標的とした病態治療や今後の展望について紹介する。

（2） PD-1 シグナルを活性化するアゴニスト抗体による免疫制御法の開発

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）

PD-1 が同定されて 30 年がたち，その免疫抑制分子としての機能が明らかにされてきた過程は，そのまま免疫チェックポイント阻害によるがん治療開発の歴史でもある。PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害して免疫応答のブレーキを解除するというコンセプトは，それまでのがん治療戦略をかつてないほど進化させ，さらに多くの患者がこの治療の効果を享受できるようにと世界中で研究が行われている。一方，PD-1 阻害によるがん治療の成功は, PD-1 シグナルを人為的に活性化できる薬剤（PD-1 アゴニスト）が免疫応答を制御できる潜在的な可能性を示している。そこで我々は，自己免疫疾患に対する新たな治療戦略としてヒト PD-1 アゴニスト抗体を開発し，それが免疫制御を可能とする分子基盤を明らかにした。PD-1 抗体がアゴニスト活性を有するかは, それが認識するエピトープの部位に強く規定されており，特に細胞膜近傍部に結合するものが PD-1 シグナルを誘導した。また, PD-1 アゴニスト抗体が免疫抑制シグナルを誘導するためには, 抗原提示細胞が発現する抑制性 Fc レセプター（FcgRIIB）のクロスリンクを介して免疫シナプスに組み込まれることが重要であることが明らかとなった。PD-1 アゴニスト抗体は T 細胞を主体として発症するマウス炎症疾患モデルで強い治療効果を示したことから，種々の免疫疾患治療における有用なアプローチであると考えられる。

（３） 蛍光ナノダイヤモンド量子センサを用いた温度測定技術

藤原正澄（岡山大学 学術研究院自然科学学域）

蛍光性ナノダイヤモンド（FND）粒子は，細胞や生物個体の内部にまで導入可能な上，輝度が高く長期間安定な蛍光プローブとして重要なバイオイメージングナノ材料である。特に，窒素欠陥（NV）中心を発光起源とする場合，NV 中心のスピン共鳴現象を光で検出可能であり，超高感度のスピン計測やスピン情報からの外部環境センシング（磁場や温度など）が可能となるため量子センサとして注目されている。我々は特に細胞などの生体試料の温度計測に焦点をあてた研究をこれまで行ってきており，繊細な幹細胞などの in vitro 系や，より生体本来の機能を計測する線虫 C. elegans 内での in vivo 計測を行ってきた。これらの生体計測応用ではセンサ性能の向上以外にも，毒性評価や試料ハンドリングの向上など様々な周辺技術が必要となる。例えば，実験における再現性や操作性を向上させるために，マイクロ波照射機構を集積化したガラスチップデバイスの開発も最近では報告している。本講演では，これらの我々の最近の研究を紹介すると共に，量子センサの生体応用における課題を議論する。

（４） 脳疾患の中核病態と炎症のつながりを可視化し制御する

樋口真人（量子科学技術研究開発機構）

アルツハイマー病をはじめとする多くの神経変性疾患では，タンパク質の病的な凝集体形成と神経脱落が進行性に生じる。脳内の炎症性変化は，凝集体形成と神経細胞死をつなぐメカニズムとして重要であるのみならず，凝集体形成自体にも影響を及ぼす病態修飾因子となりうる。我々はタウ，α シヌクレインなど細胞内に形成される凝集体病変を，モデル動物の生体二光子レーザー顕微鏡や PET で可視化する技術を開発し，ヒトへの応用や AI を用いた自動解析を実現してきた。タウ病態モデルマウスにおいては，病変を有する神経細胞が脳内炎症担当細胞であるミクログリアによって生きたまま貪食され，脳外へ排出されることを見出した。その際に貪食を導く“eat-me”シグナルとなる分子の同定や，同シグナルとミクログリアの相互作用に影響を及ぼす因子の発見に至っている。ミクログリアのみならず，反応性アストロサイトも脳内炎症を担う細胞であるが，これらの細胞の活性は栄養因子のような全身性の要因によっても制御を受けている。発表者らはアミノ酸に着目し，上記モデルマウスでは低タンパク食が脳内炎症と脳萎縮を惹起することと，7 種の脳移行性アミノ酸を補うのみでこれを是正できることを見出した。さらに PET，MRS，血液バイオマーカーを組み合わせた脳内炎症評価系を開発し，タンパク凝集体形成と炎症のつながりを，時系列の中で明らかにする取り組みを進めている。

（５） Precision Medicine から Preemptive Medicine へ

今野　哲（北海道大学 大学院医学研究院）

昭和，平成の臨床医学の発展は，臓器別細分化と Precision Medicine の展開と言えます。しかし，超高齢化社会を迎える本邦において，健康寿命の促進に対しては，疾患の早期発見/予防という側面を更に注視すべきであり，令和の時代は，疾患発症後の Precision Medicine に加え，疾患発症前の Preemptive Medicine が展開されていくと予想します。当科ではこれまで，複数の呼吸器疾患患者を対象とした前向き観察研究を軸に，臨床研究を展開してまいりましたが，現在は，出生児コホート，成人健常者コホートにも参画し，人生どの時期からでも取り組

めるライフコースアプローチにより，健康寿命の促進に寄与する研究結果を発信してまいりたいと思っています。本講演では，今後の当科での取り組みを中心に紹介させていただきます。

（6） 免疫介在性疾患のトランスクリプトームからの微小炎症につながる病態経路の解明

藤尾圭志（東京大学大学院 医学系研究科）

免疫介在性疾患では各臓器における免疫炎症が病態を形成する。そしてそれらの疾患では免疫炎症は各臓器だけでなく全身に影響し, 若年時から微小炎症による動脈硬化や代謝異常が惹起されるために生命予後が不良となる。そこで免疫介在性疾患の病態経路の解明は微小炎症機構の解明につながると考えられる。我々は自己免疫疾患の末梢血免疫担当細胞において, ゲノムのトランスクリプトームへの作用を解析する機能ゲノム研究を進めている。日本人 SLE においては, expression quantitative trait locus (eQTL) 効果の解析により, SLE の遺伝的リスクと最も関連する免疫担当細胞が B 細胞であることが明らかとなった。また臨床的に安定している SLE で亢進している Disease-state signature がミトコンドリア経路と補体経路であること, 活動性の SLE で亢進している Disease-activity signature が細胞周期経路とリボソーム経路であり，Disease-state signature と Disease-activity signature が異なることを見出した。特にミトコンドリア経路は SLE の臓器障害と関連したことから，微小炎症にも関与していることが推測された。これらの知見から，特に B 細胞のミトコンドリア経路は慢性疾患における微小炎症につながる病態経路であると考えられた。

（7） エンジニアード脂質ナノ粒子の創成とその応用

渡慶次　学（北海道大学 大学院工学研究院）

私たちの研究室では，マイクロ流体デバイスを利用した機能性脂質ナノ粒子の開発に取り組んでいる。近年，Alnylam 社が開発した siRNA が封入された脂質ナノ粒子（Onpattro®）や Moderna 社や Pfizer 社が開発した mRNA が封入された新型コロナウイルス感染症のワクチン（Spikevax® と Comirnaty®）が実用化されるに至り，核酸医薬やドラッグデリバリーシステム（DDS）分野において脂質ナノ粒子が注目を集めている。マイクロ流体デバイスを利用することで，迅速かつ簡便に脂質ナノ粒子を作製することができる。また，従来法では困難な粒径の精密制御や均一性･安定性の高い脂質ナノ粒子の大量生産も可能である。

マイクロ流路の構造やデザインは，流路内の流体挙動や脂質ナノ粒子の生成プロセスに影響を及ぼす。私たちが独自に開発したマイクロ流体デバイス（iLiNP デバイス）は，世界最高レベルの粒径制御能を有しており，さまざまな機能性脂質ナノ粒子の作製が可能である。これまでに siRNA，mRNA，長鎖 DNA（15 kbp）などの核酸だけでなく，補酵素（コエンザイム Q10），パクリタキセル，CRISPR-Cas9/ガイド RNA 複合体，抗体複合体（抗 PD-L1 抗体標識プロゲステロン），ナノダイヤモンド などを内包した脂質ナノ粒子の作製し，それらを用いた応用を展開してきた。さらに最近，iLiNP デバイスは，粒子内部に上記のようなものを内包できるだけでなく，粒子表面に効率よくタンパク質（膜タンパク質）を搭載できることを見出した。本講演では，これらの中からいくつかの例について紹介する。

（８） AI･免疫ナノポアを用いた生体分子の 1 分子識別

谷口正輝（大阪大学 産業科学研究所）

直径数 100 nm 程度の貫通孔をナノポアという。電解質溶液でナノポアを満たし，ナノポアの上下に設置された電極間に電圧を加えると，電極間にイオン電流が流れる。ウイルスや細菌などの検体がナノポアを通過すると，検体の体積･構造･表面電荷に応じたイオン電流の変化が得られる。

イオン電流変化を AI で学習して，検体を 1 個単位で識別するのが，AI ナノポアである。AI ナノポアを使うと，メンブレンフィルタによるろ過処理のみで，ウイルスや細菌を 5 分程度の計測時間で，高精度に識別することができる。

抗体修飾したナノ粒子と抗原の組合せ，または，抗原修飾したナノ粒子と抗体の組合せで，免疫反応によるナノ粒子の凝集度合いを計測し，抗原･抗体を定量検査するのが免疫ナノポアである。免疫ナノポアは，前立腺がん検査に使われる PSA を，市販検査装置の約 1000 倍の感度である 1 pg/ml まで定量的に検出することができる。

AI ナノポアと免疫ナノポアの計測装置と計測デバイスは共通であり，検体の大きさに応じて，ナノポアの直径が最適化される。AI ナノポアにおける検体の選択性は，検体の体積･構造･表面電荷の違いを識別する AI の能力に依存する。一方，免疫ナノポアの選択性は，免疫反応における分子認識能に依存する。AI ナノポアと免疫ナノポアは，臨床検体検査に求められる要件によって，使い分けされる。

【 各種シンポジウム 】

第 53 回 生理学研究所国際シンポジウム

The 53rd NIPS internationl symposium
“Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body”

2024 年 2 月 8 日から 10 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 53 回生理研国際シンポジウム“Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body”を現地開催した。オーガナイザーは神経ダイナミクス研究部門の北城圭一教授であった。

頭皮脳波，皮質脳波，脳磁図，非侵襲脳刺激など，ヒトや霊長類を対象とした神経活動のダイナミクスの先端的計測，操作手法や解析手法に関するテーマを中心とする内容であった。脳および身体における神経活動のダイナミクスと情報処理を研究する神経科学者や生理学者を国内外から集め，研究成果や学術情報の共有，さらに意見交換を行った。合計 18 名の講演者のうち，7 名が海外（イギリス 2 名，ドイツ 2 名，イタリア 1 名，フィンランド 1 名，米国 1 名），11 名が国内からの講演者であった。また，これらの講演者を含めて，合計 82 名の参加者が集まった。基礎研究の学術的な知見を国内外の研究者間で広く共有した。またニューロリハビリテーション等の応用的側面に関する講演も複数行われ，応用研究についての議論も行った。

シンポジウムにおいて，著名な研究者の講演のみではなく，若手研究者や学生にポスター発表の場を設け，国内外の著名な研究者との交流の機会を提供することで，次世代の研究者の育成をサポートし，基礎から応用までの研究を広い世代で活性化させ，社会に貢献することを目指した。COVID-19 パンデミック後として初の現地開催の生理研国際シンポジウムとなったが，現地開催で得られる議論やコミュニケーションの価値は高いと認識をする参加者が多かったようである。

From February 8 to 10, 2024, the 53rd NIPS international symposium on "Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body" was held on-site at the Okazaki Conference Center. The organizer was Professor Keiichi Kitajo from the Division of Neural Dynamics.

The symposium focused on cutting-edge methods for measuring, manipulating, and analyzing the dynamics of neural activity in humans and primates, including scalp EEG, cortical EEG, magnetoencephalography, and non-invasive brain stimulation. Neuroscientists and physiologists from around the world gathered to share research findings and academic information, and to exchange ideas on the dynamics and information processing of neural activity in the brain and body. Among the total of 18 speakers, seven were from overseas (two from the UK, two from Germany, one from Italy, one from Finland, and one from the USA), and 11 were from Japan. In total, 82 participants attended, including the speakers, widely sharing academic insights into basic research. There were also several lectures on applied aspects such as neurorehabilitation, facilitating discussions on applied research.

The symposium not only featured presentations from renowned researchers but also provided opportunities for young researchers and students to present posters, fostering interaction with well-known international researchers. This supported the development of the next generation of researchers, revitalized research from basic to applied levels across generations, and aimed to contribute to society. This was the first on-site NIPS nternational symposium since the COVID-19 pandemic, and many participants recognized the high value of the discussions and communication that in-person events provide.

Neural Dynamics and Information
Processing in the Brain and Body

参加者による集合写真

プログラム

第53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2月8日～2月10日
場所: 岡崎コンファレンスセンター

==========

Day 1　(2/8)

Session 1　Chair: **Yuka Okazaki** (National Institute for Physiological Sciences)

Talk 1: **Ken-Ichiro Tsutsui** (Tohoku University, Japan)

Talk 2: **Sven Bestmann** (University College London, UK)

Session 2　Chair: **Hiroaki Mizuhara** (Kyoto University)

Talk 3: **Til Ole Bergmann** (Johannes Gutenberg University Mainz, Germany)

Talk 4: **Keiichi Kitajo** (National Institute for Physiological Sciences, Japan)

Session 3　Chair: **Yukie Nagai** (The University of Tokyo)

Talk 5: **Risto Ilmoniemi** (Aalto University, Finland)

Talk 6: **Satoko Koganemaru** (Kyoto University, Japan)

Talk 7: **Tomohisa Asai** (Advanced Telecommunications Research Institute International, Japan)

==========

Day 2　(2/9)

Session 4　Chair: **Kazuhisa Shibata** (RIKEN Center for Brain Science)

Talk 8: **Motoaki Nakamura** (Showa University, Japan)

Talk 9: **Matthew Brookes** (University of Nottingham, UK)

Talk 10: **Rieko Osu** (Waseda University, Japan)

Session 5　Chair: **Takuya Sasaki** (Tohoku University)

Talk 11: **Oliver Tüscher** (Leibniz Institute for Resilience Research (LIR) Mainz, Germany)

Talk 12: **Makiko Yamada** (National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan)

Session 6　Chair: **Makio Kashino** (NTT Communication Science Laboratories)

Talk 13: **Shinsuke Shimojo** (California Institute of Technology, USA)

Talk 14: **Takahiko Koike** (RIKEN Center for Brain Science, Japan)

Talk 15: **Kaoru Amano** (The University of Tokyo, Japan))

==========

Day 3　(2/10)

Session 7　Chair: **Sumiya Shibata** (Niigata University of Health and Welfare)

Talk 16: **Marta Bortoletto** (IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Italy)

Talk 17: **Kazumasa Uehara** (Toyohashi University of Technology / National Institute for Physiological Sciences, Japan)

Talk 18: **Junichi Ushiba** (Keio University, Japan)

※ポスターセッションも行った。

【トレーニングコース】

第 34 回生理科学実験技術トレーニングコース

2023 年 7 月 24 日－7 月 28 日

担当：富永真琴（細胞生理研究部門）

【概要】

生理科学実験技術トレーニングコースは，今年で 34 回目を迎え，7 月 24 日（月）より 7 月 28 日（金）までの 5 日間，生理学研究所の明大寺･山手両キャンパスで開催された（担当：富永真琴）。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にわたる研究の専門性を有し，また大型共同利用機器を保有している。これらの利点を生かして，生理科学･神経科学に関する多様な実験技術を普及させ，それらを使った研究レベルを向上させることが，このコースの目的である。本年度は，新型コロナウイルス感染症の法的位置づけが 5 月に 2 類から 5 類に移行したことにともなって様々な制限が撤廃・緩和されたため，従来の方式に戻してほとんどのコースを現地開催，一部をオンラインコースとして開催した。初日の全体講演会はハイブリッド開催＋オンデマンド配信とし，受講者が移動スケジュールに併せて参加方式を選べるように便宜を図った。懇親会は数コース単位の小規模な現地開催とし，水曜日と木曜日に複数箇所で行って受講者が自由に選べるようにした。下記 20 コースの募集を行ったところ 188 名の応募があった。139 名が採択され，現地は 61 名，オンラインコースは 78 名が受講された。受講者の約 7 割が大学院生・学部学生で，他は大学や企業の研究者であった。本トレーニングコースは，日本生理学会の共催として実施した。実習には生理研の職員を中心として，他大学からの講師含めてコースあたり 1～8 名程度が指導にあたった。

【実習内容】

ヒト脳活動の計測

01. 脳波ダイナミクスのデータ解析入門

02. SPM を用いたヒト脳の fMRI データ解析入門

03. 拡散強調 MRI データ解析による白質線維束分析入門

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

05. マウス実験入門 － 基本的手技，行動解析，覚醒下神経活動の記録

06. 脳特定部位内への薬物微量注入法と摂食行動解析入門

組織の電気生理学的解析（スライスパッチ）（3 部門合同開催）

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

培養細胞の電気生理学的解析 （ツメガエル・HEK293）

08. パッチクランプ法を用いた温度感受性 TRP チャネル解析

09. In vitro 発現系を用いたイオンチャネル・受容体の機能解析

顕微鏡解析 （電子顕微鏡・2 光子・超解像・凍結切片）

10. クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の単粒子構造解析

11. 電子顕微鏡画像データセット３次元再構築法

12. 生体多細胞活動計測と操作

13. 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

14. 最新の蛍光顕微鏡法を用いた生理機能の可視化解析

15. 培養細胞と組織凍結切片の蛍光免疫染色法

マウス遺伝子改変技術

16. 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

17. ウイルスベクターの作製と導入遺伝子の発現観察

超音波イメージング

18. in vivo 4 次元心循環機能計測と心筋細胞の機能評価

フローサイトメトリー

19. 誰でもできるフローサイトメーター解析

電気回路と機械工作

20. 生体アンプ回路工作と機械工作入門

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/2023/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/2024/questionnaire/TC2023Q.pdf

【セミナー報告】

セミナー報告

1. Functional and Comparative Neuroanatomy of Interoception

Henry Evrard（Dynamic Embodied Brain Lab International Center for Primate Brain Research,
ION/CEBSIT, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China
Center for Integrative Neuroscience, University of Tübingen, Germany）

(2023.4.12)

The brain evolved around the fundamental homeostatic needs of our organism. Therefore unsurprisingly, sensory afferents representing the physiological condition of the body (or interoception) profoundly influence even our most sophisticated brain functions. Likewise, interoceptive pathologies concur with various neuropsychiatric disorders. Our laboratory examines the interoceptive and autonomic circuits regulating bodily and brain states. In primates, interoceptive afferents form a phylogenetically novel ascending pathway terminating predominantly in the insular cortex. In this talk, I will present architectonics, tract-tracing, electrophysiological and neuroimaging evidence suggesting the existence of (1) a topographic representation of bodily afferents in the dorsal posterior insula or "primary interoceptive cortex", (2) a fine subdivision of the middle insula into distinct horizontal "stripes" integrating interoception with poly-sensory inputs, and (3) an ultimate re-representation of contextualized homeostatic states in the ventral anterior insula. The morphologically unique von Economo neuron of the ventral anterior insula projects directly back to the primary central relay of interoception and to pre-ganglionic autonomic centers in the brainstem. fMRI with concurrent recording or stimulation in a unique 'von Economo neuron area' confirmed these projections and unraveled prominent functional relations with high-order cortical areas. This supports the idea that the ventral anterior insula serves as hub for the simultaneous interoceptive shaping of poly-sensory perceptual experience and high-order homeostatic regulation of bodily states..

2. 温度受容体の機能を制御する脂質分子の包括的理解に向けて

水藤拓人（NIPS Reserach Fellow）

(2023.4.25)

感覚受容は, 物理刺激や化学刺激などのシグナルが細胞膜上に発現する感覚受容体を活性化することを起点に開始される。近年, 脂質と感覚受容体複合体の低温電子顕微鏡を用いた構造解析から感覚受容体に特異的に結合する脂質の存在が明らかにされている。そのため感覚受容体機能が脂質分子によって制御される可能性について議論が進められている。本セミナーでは講演者が, これまでにキイロショウジョウバエモデルでの解析によって明らかにしてきた, 温度受容体 TRPA1 の機能を制御する多価不飽和脂肪酸およびエーテル脂質の機能について紹介する。これらの脂質分子は古くから神経細胞に豊富に存在することが示されている一方で, 温度受容や感覚受容への作用に対しては不明な点が多い。本研究では, これら脂質の細胞膜における組成の改変が温度受容体の活性に変化を与えること, また温度受容体発現ニューロンの脂質組成変化によって個体の温度選好性が変化することを明らかにしてきた。さらに, 温度感覚だけでなく機械刺激感覚に対する役割についても解析を進めており, 感覚受容に対する脂質の作用について様々な観点からの議論を深めていきたい。

3. 生体多光子励起イメージングで捉える種々の病態形成マクロファージ

石井　優　（大阪大学大学院医学系研究科　免疫細胞生物学）

(2023.5.1)

マクロファージは古くは組織球と言われ，その周囲の組織環境に応じて形質変化させる“カメレオン”のような細胞である。こういった細胞の機能は，組織から取り出すと失われてしまうため，生体内でそのまま見ることで発見できる。本講演では生体イメージングによる可視化情報とシングルセル解析を組み合わせることで発見できた，種々の組織（骨関節・肺・肝臓）における新たな病態形成マクロファージについて紹介する。

4. Precise Spatial Tuning of Visually Driven Alpha Oscillations in Human Visual Cortex

湯淺健一（New York University, USA）

(2023.5.11)

Neuronal oscillations at about 10 Hz, called alpha oscillations, are often thought to arise from synchronous activity across large regions of occipital cortex, reflecting general cognitive states such as arousal and alertness. However, there is also evidence that modulation of alpha oscillations in the visual cortex can be spatially specific. Here, we used intracranial electrodes in human patients to measure alpha oscillations in multiple visual areas in response to visual stimuli whose location varied systematically across the visual field. We used a model-based approach to separate the alpha oscillatory power from broadband power changes. The variation in alpha oscillatory power with stimulus position was then fitted by a population receptive field (pRF) model. We find that the alpha pRFs have similar center locations to pRFs estimated from broadband (70‑180 Hz) time series, but are several times larger. The results demonstrate that alpha suppression in the human visual cortex can be precisely tuned. In addition, the large, negative alpha pRF indicates that visual stimulation suppresses alpha oscillations and likely increases cortical excitability over a large cortical extent, predicting many of the effects observed in exogenous visual attention experiments. These findings provide further links between the alpha oscillation and spatial attention.

5. How neurons adapt across different modalities

Willy Wong（Dept. of Electrical and Computer Engineering and Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto）

(2023.5.15)

Neuron modelling is faced with challenging hurdles. Both realistic and simplified models are often high dimensional — that is, they have many unknown parameters. This can lead to model overfitting, which makes it difficult to assess the correctness of the model. Additionally, good models should provide predictions that can be refuted experimentally. Ensuring compatibility with known experimental results is easier than predicting new, yet-to-be observed phenomena. This talk introduces a theory that offers a new prediction about the response of sensory neurons that is not dependent on the selection of parameters. This allows both the model and the prediction to be experimentally tested without the need for selection or fine-tuning of parameters.

6. 感覚神経による幹細胞維持と創傷治癒制御

雑賀 司珠也（和歌山県立医科大学 眼科学教室 教授）

(2023.5.23)

眼の角膜の知覚は皮膚の約４００倍と言われている。角膜に分布する感覚神経は三叉神経第一枝（眼神経）由来である。

三叉神経が障害されると角膜潰瘍や遷延性角膜上皮欠損を生じる（神経麻痺性角膜症）。

しかし，角膜中央部に神経が分布しない角膜移植後の角膜に重篤な神経麻痺性角膜症が発症することは無い。

このように神経麻痺性角膜症の発症機序や病体には未知な部分が多い。

我々は頭蓋内眼神経の熱凝固による神経麻痺性角膜症マウスモデルを確立した。

このモデルのうち，眼神経の不完全凝固では，抹消角膜上皮の幹細胞の機能低下による上皮創傷治癒不全が観察された。

部分凝固された頭蓋内眼神経にウイルスベクターを用いて細胞膜カチオンチャネル TRPV4 を遺伝子導入すると，この創傷治癒遅延の表現型がレスキューされた。また, TRPV4 欠損マウスでも同様の創傷治癒遅延の表現型が観察された。

この神経麻痺性角膜症の病態解明が新規治療法の確立に寄与することを願う。

7. マウス一次視覚野 6b 層に残存する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

米田泰輔（生理学研究所 視覚情報処理研究部門）

(2023.5.30)

大脳皮質発生の最初期に誕生するサブプレートニューロンは，出生前後の時期に視床軸索投射をガイドした後，その多くは細胞死によって消失する。生き残ったサブプレートニューロンは大脳皮質 6b 層に配置され成熟脳の神経回路に組み込まれるが，その機能はほとんど明らかにされていない。我々は 2 光子励起カルシウムイメージングと，サブプレートニューロンマーカーを用いた抗体染色と組織透明化を組み合わせることで，生後 3-4 週齢の感受性期マウス一次視覚野において，6b 層ニューロンサブタイプを同定したうえで，機能を評価する方法を確立した。本セミナーでは 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についての，最近の我々の研究成果を紹介する。

8. 恒常性を制御する視床下部神経細胞

近藤邦生（生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門）

(2023.7.7)

我々の体は，外界環境の変化に対して体内の生理状態を安定に保つ仕組みである「生体の恒常性」を持つ。生体の恒常性により，エネルギー状態や免疫応答などのバランスが正常の範囲内に保たれる。恒常性において脳は，外環境や体内の生理状態を検知して末梢組織の機能を制御する司令塔的な役割を果たしている。特に脳の視床下部にはエネルギー代謝や温度調節などさまざまな生理機能を調節する神経細胞が存在し，恒常性の維持に重要な役割を果たしている。最近我々は，視床下部の特定の神経細胞が，１）肥満による脂肪組織の炎症，２）休息期の脂質代謝，という２つの機能を制御して生体の恒常性に寄与することを見出した。本セミナーではこれらの成果について紹介する。

9. G 蛋白活性調節因子による病態調節

佐藤元彦（愛知医科大学 医学部生理学講座）

(2023.7.21)

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すが，受容体以外にもG蛋白の活性を調節する蛋白（G蛋白活性調節因子）が存在することが知られています。我々は，病態下で発現するG蛋白活性調節因子を探索し，病態調節シグナルへの影響を検討してきました。一連の研究の中で，ラット狭心症モデルの心筋組織から，Activator of G-protein signaling 8（AGS8, 別名 FNDC1）を同定し，解析を行いました。その結果，AGS8 は Gβγ 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を制御している可能性が明らかになりました。最近，AGS8 は乳癌，胃癌，前立腺癌等で高発現していることが報告され，癌の治療標的としても検討されています。我々は AGS8 と Gβγ サブユニットの相互作用を阻害することにより，新たな治療の可能性を探索しています。これまでの研究の経過と最近の進展について報告します。

10. The junction formation in the epithelial cells regulated by tension from actin cytoskeleton

米村重信（徳島大学 大学院医歯薬学研究部 細胞生物学分野，理研 BDR 超微形態研究チーム）

(2023.8.22)

We pursued the time course of the junction formation long years ago and found an intimate relationship with actin cytoskeleton. At the adherens junction (AJ) formation, transmission of the tension generated through the interaction between myosin and actin to the AJ appears to be crucial for its development. The AJ morphology is also regulated by the tension. On the other hand, the myosin accumulation and the tension are reduced at the formation of tight junctions (TJs). In contrast, reducing the tension could help TJ formation. I will summarize our current concept on the junction/actin cytoskeleton relationship based on several examples, including recent findings.

11. 大脳聴覚野における皮質層と領野をまたぐ回帰回路のダイナミクス

小野寺 孝興（Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill）

(2023.8.23)

聴覚は周囲の音情報や他者の発話を適切に処理する上で不可欠であるが, 大脳皮質の聴覚野はその最高中枢として機能する。大脳皮質を低次の脳領域と区別する特徴的な回路モチーフが回帰回路と呼ばれる『一周して元の場所に戻ってくるネットワーク』である。回帰回路は作業記憶, 意識などの高次脳機能に必須であると予想されているが, 一方でその異所的な暴走はてんかんなどの深刻な疾病をもたらす。したがって，回帰回路の機能の解明は，脳の適切な運用基盤を明らかにするのみでなく, 疾患の治療へとつながる第一歩でもある。

本研究では, マウスの聴覚野においてスケールの異なる 2 つの回帰回路に着目した。はじめに，古典的な『視床からの入力→4 層→2/3 層→5 層→出力』というフィードフォワードな情報伝播に対し,『5 層→2/3 層』というローカルな回帰回路の機能を評価した。5 層の錐体細胞に特異的に光活性化型・抑制型オプシンを発現させ, 頭部固定下のユニット記録法により皮質カラム全層にわたって発火活動を測定した。その結果，覚醒下マウスにおける 5 層→2/3 層の回帰回路は，先行研究の脳スライス記録から予想された興奮性ではなく, 真逆の抑制性であることが判明した。5 層のサブタイプ特異的な操作と視床からの活動記録をおこなったところ，この抑制性回帰は『皮質層をまたぐ経路』と副次的な『視床を介する経路』の 2 つから構成

されていた。抑制性ニューロンの活動を解析した結果，5 層錐体細胞が表層の錐体細胞よりはむしろ抑制性ニューロンに優先して機能的な軸索投射をしており, それが皮質層をまたぐ抑制性回帰の基盤になっていることが考えられた（Onodera & Kato, Nat. Commun., 2022）。次に，より広域的な領野をまたぐ回帰ネットワークの機能の解明に着手した。聴覚野の低次・高次の複数の領野は協調的に活動することで複雑な情報処理を実現すると考えられるが, その演算基盤は不明である。そこで, まず 1 次聴覚野（A1）と前聴覚野（AAF; A1 とは別の 1 次領野），2 次聴覚野（A2）の階層性を再定義した。1 つの領野を光遺伝学で機能阻害すると同時に他 2 つの領野の活動を記録したところ, 全ての領野ペアにおいて表層間で強い興奮性の相互接続がみられた。この影響は A1→A2 方向が最大であり，続いて A2→A1 と A1↔AAF の順に大きかった。驚くべきことに，地理的に近接しているにも関わらず，AAF↔A2 の興奮性接続は最小であった。この結果は A1↔A2 間では従来型の階層性を支持するものの，AAF はそれらと並行する独立した経路である可能性を提示する。現在は，顕著な階層性がみられた A1↔A2 の回帰ネットワークにおいて，神経群がどのように協調して複雑な音声処理を可能にするかを追究している（Onodera et al.，投稿準備中）。

本研究は皮質層をまたぐ負の回帰回路と, 領野をまたぐ正の回帰回路という相反する 2 つのネットワークを明らかにした。回帰回路のダイナミクスを異なるスケールで詳細に開示することで, 生体内における感覚情報処理の一般法則について深い洞察を提供するものである。.

12. マウス慢性ニューロン計測に向けた埋め込みマイクロデバイス

山下幸司（国立大学法人豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所）

(2023.8.23)

脳機能の解明のためには, 神経細胞からの電気信号を高い時空間分解能で長期的に測定を行うことが必要不可欠となる。近年の半導体 MEMS 技術の発展により，脳組織からのスパイク信号や局所電場電位などの高解像度の信号を多点同時的に計測可能な神経電極が数多く提案されてきたが, マウス等の小さな動物に対する埋め込みに対応した技術は未だ不十分である。本セミナーでは, マウスに対する長期埋め込み可能ないくつかの低侵襲デバイスおよび埋め込み手技を紹介する。

13. Mapping somatomotor circuits with ultrahigh field fMRI in mouse and monkey

Seong-Gi Kim（Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science;
Department of Biomedical Engineering, Sungkyunkwan University Republic of Korea）

(2023.9.11)

The somatomotor network is highly important for understanding the interaction between tactile and motor functions. Anatomical somatomotor connections have been investigated by viral tracing, but its functional circuits are not well-investigated especially in primates. Here we used whole-brain fMRI to identify the somatomotor network responding to somatosensory stimuli in anesthetized animals. Then, to separate upstream vs. downstream circuits, localized cortical regions were selectively activated or silenced. By combining fMRI with circuit manipulations, we were able to determine somatomotor circuits. In my talk, I will discuss microelectric and optogenetic stimulation, and share our recent 7T fMRI data in monkeys and 15.2T fMRI data in mice.

14. High spatiotemporal resolution functional and physiological neuroimaging using Ultra-High Field MRI

Jonathan Polimeni（Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging; Department of Radiology, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital）

(2023.9.11)

Recent advances in MRI technology, including the current generation of clinically approved 7 Tesla scanners, have expanded the range of what can be measured with MRI, however challenges remain that prevent these technologies from reaching their full potential. In this lecture, I will first present several advanced “high-performance” acquisition methods, based on accelerated Echo Planar Imaging (EPI), that achieve high imaging resolution while being robust to artifacts to enable reliable, high-quality data across the entire brain at 7T. Then I will present applications of these technologies to functional mapping of the brain at the fine spatial scales of cerebral cortical columns and layers and new directions in the emerging field of “fast fMRI” that show how the BOLD response can track surprisingly fast neural dynamics. These studies and others indicate that the “biological resolution” of fMRI is intrinsically high, and that with further improvements in imaging resolution we will be able to extract more meaningful neuronally specific information from fMRI data. I will also present recent work imaging brain vasculature in vivo at 7T at unprecedented scales, and new biophysical models based on realistic microvascular anatomy and dynamics that can be used to better interpret the fMRI signals. I will summarize our work applying these methods to measure and characterize cerebrovascular physiology, including reduced vascular reactivity in neurological disease. I will conclude by presenting our recent, ongoing work measuring CSF flow dynamics, driven by the vasculature, across the entire brain at 7T in order to observe the brain’s “glymphatic” or waste clearance system in action both in health and disease.

15. 上皮バリアの恒常性の維持機構

大谷哲久（細胞構造研究部門・助教）

(2023.9.19)

上皮組織は外環境から内部環境を保護するバリアとして働く。上皮組織は外環境に直接接するため，化学刺激や機械ストレスなどに晒される。これらのストレスは上皮バリアの破綻の原因となり生体恒常性の破綻を招く。このため，上皮バリアを損傷から保護する仕組み，また上皮バリアが損傷した際にはそれを速やかに検知し修復する機構が存在すると考えられるが，上皮バリアの恒常性が保たれる仕組みはこれまでほとんど明らかにされていない。我々は，1)密着結合が上皮組織の機械ストレスに対する抵抗性に重要であること，2)上皮バリアが破綻した細胞が細胞競合により排除されること，により上皮バリアの恒常性が保たれることを見出した。本セミナーではこれらの成果について紹介する。

16. 霊長類モデルにおける局所回路，及び大規模ネットワークにおける因果性解析とリバーストランスレーショナルリサーチへの応用

平林敏行（量子科学技術研究開発機構）

(2023.10.5)

ニューロン間の情報伝達はニューロン表象の形成を司る基本プロセスであり，これまで Granger 因果性解析などの計算ツールを用いてその性質が調べられてきた（Hirabayashi et al., Science. 2013; Hirabayashi et al., Neuron.

2013）。しかし，真の因果性解析にはニューロン活動の操作が必要であり，近年の遺伝学的ツール開発により，霊長類モデルにおけるそうした因果性解析が急速に発展してきた。こうした遺伝学的脳活動操作を全脳機能イメージングと組み合わせる事で，既存の仮説にとらわれる事なく，データ駆動的に操作部位を決定し，かつ局所的な神経活動操作の影響がどのようにネットワークに広がり，行動の変容をもたらすかを可視化する事ができる （Hirabayashi et al., Neuron. 2021）。 さらに，そうした霊長類モデルにおける因果性解析は，ヒトにおける精神・神経疾患に関する病態生理のメカニズム理解に直接繋がり得る。本講演では，こうしたトピックスに関わる霊長類モデルにおける因果性解析に関わる下記 3 つの研究についてお話しし，議論したい : 1. 側頭葉局所回路における長期記憶想起時のニューロン間情報伝達ダイナミクス　2. 化学遺伝学と機能イメージング，及び電気生理の融合による短期記憶に関わる大規模ネットワーク作動のマルチスケール理解　3. 霊長類モデルにおける遺伝学的因果性解析の新たな応用としての神経変性疾患に関するリバーストランスレーショナルリサーチ

17. 意思決定を支えるドーパミン神経回路機構

松本正幸（筑波大学医学医療系）

(2023.10.5)

中脳に分布するドーパミンニューロンは“報酬系”の中枢として注目されている。これらのニューロンは報酬によって活性化し, 報酬を得るための学習やモチベーションの調節に重要な役割を果たすことが多くの研究によって報告されてきた。一方，パーキンソン病をはじめとするドーパミン神経系に異常が見られる精神・神経疾患では, 運動機能障害や認知機能障害など, 報酬機能とは直接関係ない症状も多く見られる。我々の研究グループでは，このように多様な機能障害が生じるメカニズムを理解することを目的に, 様々な認知行動課題を実行中のマカクザルのドーパミンニューロンの神経活動を記録・操作して，ドーパミンニューロンがどのようなシグナルを伝達しているのか，また，これらのシグナルとサルの行動との間に因果関係があるのかを解析してきた。今回のセミナーでは，特に“意思決定”に関連したドーパミンニューロンの働きを報告する。

意思決定は，選択肢の認知，選択肢の価値評価，選ぶべき選択肢の決定，選択した結果の評価など，複数のサブプロセスから構成される。ドーパミンニューロンがそれぞれのサブプロセスにおいてどのような役割を担っているのかを明らかにするため, 意思決定課題遂行中のマカクザルのドーパミンニューロンから神経活動を記録した。この課題では，一つの選択肢が提示され，サルはこの選択肢を選ぶかどうかを制限時間内に決定する。選択肢が提示された直後のドーパミンニューロン活動は選択肢の価値を反映していたが，サルが実際に選択する直前になると，選択肢を選ぶかどうかを反映する神経活動に変化していた（Yun et al. & Matsumoto, Sci Adv, 2020）。このようなドーパミンニューロン活動の時間変化は，選択肢の価値を評価し，その評価を基に選ぶかどうかを決定する意思決定のプロセスに一致する。意思決定の中枢として知られる眼窩前頭皮質からも神経活動を記録して, 同様の神経活動時間変化を観察したが, ドーパミンニューロン活動の時間変化が先行しており, ドーパミンニューロンがいち早くサルの選択を決定していることが示唆された。そして，共同研究者と開発したマカクザルに適用可能な光遺伝学技術（Inoue, Takada & Matsumoto, Nat Commun, 2015）を用いて，観察したドーパミンニューロンの神経活動とサルの意思決定の間に因果関係があることを確認した（Nejime et al. & Matsumoto, in preparation）。その一方で，「この選択肢ではなく別の選択肢を選べばよかった」というように，選択した後に実際の選択とは異なる選択をした場合のことを想定する“反実仮想（counterfactual thinking）”と呼ばれる心理事象に関する神経活動が眼窩前頭皮質では見られたが，ドーパミンニューロンでは見られなかった（Yun et al. & Matsumoto, Sci Adv, 2023）。眼窩前頭皮質とドーパミンニューロンは皮質基底核回路の重要な構成要素であるが，役割を分担して意思決定の実現に寄与すると推測される。本セミナーでは，我々が得たデータを基に，意思決定を支えるドーパミン神経回路機構について議論したい。

18. 不安と葛藤の制御のための生理学的・遺伝学的アプローチ

雨森賢一（京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点）

(2023.10.5)

私たちは, ヒトと相同な脳構造を持つマカクザルを用いて, 不安やうつのメカニズムを研究し, 新たな治療法の開発に貢献することを目指しています。不安障害やうつ病は, 約 25%の人々が一生の中で一度は経験する一般的な疾患です。これらの疾患は, 気分や睡眠に影響を及ぼし, 自殺のリスクを高め, 社会的な影響も大きいとされています。私たちは, これらの疾患を理解するために, valence（感情価・価値）と arousal（覚醒度・意欲）と呼ばれる情動の２つの側面に着目しています。具体的には, 行動レベルで「価値」と「意欲」を区別することのできる接近・回避葛藤課題をマカクザルに訓練し, その神経回路を操作することで, 「価値」と「意欲」の制御に因果的に関与する神経回路を同定してきました。まず, 前帯状皮質膝前部（pACC）を局所刺激し, 「価値」がどのように変化するかを調べました。すると, 刺激により計算論で導かれた「価値」のパラメータが特徴的に低下することを見つけました（Amemori & Graybiel, Nature Neurosci., 2012）。このことから, pACC の異常活動は罰の過大評価を誘導し, 不安に似た悲観的な意思決定を導いたと考えられます。更に, 私たちは, この pACC に順行性トレーサーウイルスを注入し, 関連するネットワークを調べたところ, 線条体ストリオソーム構造に優先的に投射することがわかりました（Amemori, Amemori et al., EJN, 2020）。そこで, 対応する経路を齧歯類で探し, 光遺伝学を用いてストリオソーム経路の選択的な抑制をおこないました。すると抑制により, ラットが罰への意識を低下させ, ストリオソームが「価値」に因果的に関わることが明らかになりました（Friedman et al., Cell, 2015）。また, マカクザルにおいて, 線条体の刺激を行い, 刺激が不安だけでなく, 強迫性障害に似た悲観的な「価値」の固執を引き起こすこともわかりました（Amemori et al., Neuron, 2018）。こうした悲観的な「価値」判断は不安障害の特徴の一つで, これらの回路はそのメカニズムの一端を説明するものと考えられます。一方, うつ病との関連を調べるために, うつ病患者さんに葛藤課題を行ってもらい, fMRI で関連活動を調べたところ, 腹側線条体（VS）の活動低下が顕著でした（Ironside, Amemori et al., Biol. Psychiat., 2020）。そこで, VS とその下流の腹側淡蒼球（VP) の経路を化学遺伝学によって選択的に抑制したところ, 特に「意欲」の回復がみられ, VS-VP 経路は葛藤に伴う「意欲」の低下に因果的に関わることが明らかになりつつあります。これらの実験結果から, 私たちは, 霊長類の大脳皮質―大脳基底核におけるドーパミン制御回路において, 「価値と意欲」に対する独自の神経システムが存在し, 不安障害とうつ病に関連するのではないか, と考えています。私たちは, こうした最先端の技術をもとに, マカクザルを対象として, さまざまな精神疾患にかかわる細胞群の活動を適切にコントロールすることのできる神経操作法の確立を目指して研究を進めています。

19. From fMRI of the Brain to Spinal Cord at 7 Tesla

Robert Barry（Brain & Spinal Cord Laboratory, Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Assistant Professor of Radiology, Harvard Medical School）

(2023.10.5)

ABSTRACT:

Magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord at 7 Tesla offers new opportunities to visualize structures with high spatial resolution and enhanced conspicuity, and to detect functional networks with greater sensitivity. This talk will highlight some of the technical challenges and recent advancements in structural and functional spinal cord imaging at 7 Tesla. For example, sub-millimeter in-plane fMRI acquisitions are desirable and achievable, but published studies in the spinal cord have had modest temporal resolution (>2 sec). Using a custom-built 7T pTx spine coil, we demonstrate sub-second and sub-millimeter cervical cord fMRI for the first time. Employing a 3D multi-shot sequence with appropriate phase corrections and NORDIC denoising, our data demonstrate temporal signal-to-

noise ratios comparable to those of supra-second protocols, and we replicate bilateral functional connectivity patterns previously published in the cord. Realizing sub-second and sub-millimeter spinal cord fMRI opens new avenues of discovery that echo what has been reported through high spatiotemporal resolution brain fMRI, and the spinal cord remains one of the areas in which higher fields and resolution should have high impact.

BIO:

Robert Barry graduated from the University of Manitoba with Bachelor’s and Master’s degrees in Computer Engineering. While pursuing his graduate work, Robert saw an ad in the paper seeking participants for a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. He volunteered for this study and became fascinated with how researchers could use an MRI scanner to take pictures of his brain and infer what he was thinking. As his curiosity grew, Robert switched fields to pursue research in next-generation fMRI technology. In 2008, he completed a Ph.D. in Biomedical Engineering at the Centre for Functional and Metabolic Mapping at Western University in London, Ontario. He then pursued postdoctoral studies at the Vanderbilt University Institute of Imaging Science, in Nashville, Tennessee, and in 2014, was the lead author on a publication demonstrating the first conclusive evidence of resting state correlations in the spinal cord using fMRI. Robert relocated to the Martinos Center for Biomedical Imaging in 2016 to continue developing new technologies for spinal cord imaging at 7 Tesla.

20. 価値観が生まれる脳の仕組みの理解を目指して ～霊長類動物モデルを用いた研究～

山田　洋（筑波大学医学医療系）

(2023.10.6)

ヒトは日常生活の様々な場面で，物事の良し悪しを評価して行動を決める。このような価値に基づく行動は，従来，経済学の分野で広く取り扱われてきた。伝統的な経済学では，ヒトは合理的な判断に基づいて行動する事を前提としたが，実際のヒトの行動は完全に合理的ではない事が明らかとなっている。例えば，1 万円持っていて 2 万円を得るのも，100 万円持っていて 2 万円を得るのも，利得は同じ 2 万円だが，1 万円から増えた 2 万円の方が大きな価値があるように感じる。この例のように，価値の主観的な感じ方は多くのヒトで客観値からずれることが知られている。このように，ヒトの経済行動に関わる認知特徴を普遍的に説明するのが，ノーベル経済学賞を受賞したプロスペクト理論であり，数理モデルを用いる事でヒトの価値観を客観的に評価することを可能とする。

本セミナでは，ヒトの代表的な価値観が生まれる神経メカニズムの理解を目指し，これまでに私が行ったマカクザルを用いた研究を紹介する。まずはじめに，プロスペクト理論を用いてマカクザルとヒトの判断行動を比較することで，ヒト価値判断のモデル動物にサルを位置づける事を可能とした研究を紹介する（参考文献 1）。この行動学的な検証の紹介に続き，ヒト価値判断のモデル動物に位置付けたサルの神経活動を測定することで，ヒトと良く似た価値判断が生まれる神経メカニズムを解明した研究を紹介する（参考文献 2）。実験では，ギャンブルを行うサルの脳の「報酬系」と呼ばれる諸領域の神経細胞活動を測定したが，その中でも眼の直上に位置する前頭眼窩野や脳の中央部に位置する線条体の神経細胞が，プロスペクト理論から予測されるサルの主観に応じて活動することを明らかとした。そして，報酬系の諸領域に観察された神経細胞の活動パターンを数学的に組み合わせたデコーディングにより，プロスペクト理論が行動から予測するサルの主観（主観的な利得，主観的な確率）を再現する事を可能とした。これらの結果は，主観的な価値を生み出す情報を報酬系の諸領域の神経細胞が分散符号化して処理していることを示しており，これらの神経細胞活動から，個体の感じる主観的な価値を客観的に測定・評価することが可能になった事を意味する。

これらの約 10 年間の研究により，価値観が生まれる神経細胞活動の様式については一定の理解を得た。とりわけ，数学を用いることで行動と脳活動を客観的にモデル化する事で，ヒトの理解に繋がる普遍的な事実を積み重ねる事ができた。その一方で，霊長類の複雑に発達

した脳の神経回路がどのように活動を伝搬することでこの価値観が生まれるのか，その詳細な様式は依然として不明である。現在，新たに神経回路上で起こる活動の伝搬を直接捉えるための実験系に着手しており，今後の研究の展望についても紹介する。

参考文献

1．Dynamic prospect theory: Two core decision theories coexist in the gambling behavior of monkeys and humans. Tymula A, Wang X, Imaizumi Y, Kawai T, Kunimatsu J, Matsumoto M, Yamada H*. Sci Adv. 2023 May 19;9(20):eade7972. doi: 10.1126/sciadv.ade7972.

2．A neuronal prospect theory model in the brain reward circuitry. Imaizumi Y, Tymula A, Tsubo Y, Matsumoto M, Yamada H*. Nat Commun. 2022 Oct 4;13(1):5855.

21. Mapping cell type specific connectivity of mouse visual cortex at the whole neuron scale

Forrest Collman（Brain Science, Allen Insitute, Seattle, USA）

(2023.10.23)

Technological innovation in acquiring large scale electron microscopy volumes, combined with advances in machine learning and distributed proofreading infrastructure now enable reconstructions on the order of one millimeter cube, sufficient to capture the entire dendritic field and the local axon of neurons in mouse cortex. Here I'll describe some of the results of applying this technology to map cell-type specific connectivity patterns in mouse visual cortex, including discovering new cell-types with novel patterns of connectivity, principles of alignment between diverse cell classes, and attempts to relate these patterns to known diversity of molecularly defined types. These data are all publicly available at www.microns-explorer.org and I'll give an overview of how you can access these data and resources to explore your own research questions using this open dataset.

22. ヒトの視知覚における神経律動の機能的役割

湯淺健一（New York University）

(2023.10.24)

1929 年にハンス・ベルガーがヒトの脳から生じる電気的信号を計測し，10 Hz 付近の周期的な神経活動を発見して以来，類似の神経律動は様々な周波数で報告され，その機能的役割が議論されてきた。本セミナーでは特にヒトの視知覚に着目し，神経律動が視知覚において果たす機能的役割について，私のこれまでの脳磁図や皮質脳波といった電気的脳機能計測手法を用いた研究で明らかにしたことを紹介する。まず始めに，異なる視覚領域間の神経律動ネットワークが視覚意識に与える影響を紹介する。ここで視覚意識とは，特定の視覚情報が「見えた」と意識的に知覚することを指す。次に視覚情報の処理において，視覚野内のアルファ波の活動が空間特異的な情報の符号化に関与することを示し，その機能的な意味と重要性について議論する。またこれらの研究を通して判明した神経律動の特性についても紹介するとともに，今後の研究の展望について紹介する。

23. Above and Below: Deciphering the Enigma of the Top and Bottom Layers of the Cortex

Matthew Larkum（Neurocure Cluster of Excellence, Humboldt University, Berlin, Germany）

(2023.10.26)

The vertical architecture of the neocortex, encapsulated in the concept of the cortical column, remains central to our grasp of cortical function. Paradoxically, the outermost layers remain enigmatic - layer 1 at the top and layer 6b (that Cajal termed layer 7) at the bottom - are still shrouded in mystery. Emerging evidence underscores their critical roles in sculpting the thalamo-cortical loop, crucial for conscious perception. In collaboration with the Kubota group, we've highlighted layer 1's significance in long-term memory storage, showing its pivotal role in overseeing spine dynamics during motor learning and the resulting behavioral adaptations.

In this talk, I will present new data unveiling the intricacies of these outer layers. Layer 6b, with its distinctive links to the orexinergic system, emerges as a key modulator of cortical states and an orchestrator of the dialogue between the cortex and higher-order thalamus. Using optogenetics and and novel circuit-mapping techniques, we show that although layer 6b receives exclusively cortico-cortical input, the output of L6b targets the same cortical layers as higher-order thalamus, serving as a second thalamus and bolstering active cortical states. By exerting control, especially over layer 1, it emerges as a strategic hub for both top-down and bottom-up communication, modulating the intrinsic attributes of pyramidal neuron tuft dendrites. This modulation, in turn, refines the overall cortical column output and the feedback directed to the higher-order thalamus. Our findings shed light on the nuanced interactions between local and long-range inputs, painting a richer picture of their collective influence on cortical output.

24. Stable encoding of skilled movement by layer 5 intratelencephalic neurons in the motor cortex

田中康裕（玉川大学）

(2023.10.26)

Primary motor cortex (M1) and dorsal striatum are crucial for motor learning and maintenance of learned behavior. During motor learning, motor representations of corticostriatal ensembles are formed. Layer 5a (L5a), which connects M1 to the ipsi- and contra-lateral dorsal striatum, should be a key layer in the coordinated reorganization of M1 and the dorsal striatum for motor learning. M1 L5a neurons represent movement-related activity in the late stage of learning. However, it is unclear whether this activity is retained as a memory engram. Here, using Tlx3-Cre male transgenic mice, we performed two-photon calcium imaging of striatum-projecting L5a intratelencephalic (IT) neurons in forelimb M1 during late sessions of a self-initiated lever-pull task, and in sessions after 6 days of non-training following the late sessions. We found that before and after the non-training days, trained male animals showed stable motor performance. At the same time, we found that M1 L5a IT neurons strongly represented the well-learned forelimb movement, but not the unlearned orofacial movements. A subset of M1 L5a IT neurons consistently coded the well-learned forelimb movement before and after the non-training days. The inactivation of M1 IT neurons after learning impaired the performance of the task when the lever was made heavier or when the target range of the pulling distance was reduced. These results suggest that a subset of M1 L5a IT neurons persistently represent skilled movements after learning and are involved in fine-tuning the kinematics of well-learned movements.

25. Dynamic Glucose-Enhanced (DGE) MRI: Understanding Metabolic Landscapes in Tumor and Neurodegenerative Diseases

Dennis W. Hwang（台湾中央研究院 生物医学科学研究所）

(2023.12.13)

Understanding the dynamic interplay between tissue microenvironments and metabolic substrates is critical in the rapidly developing field of metabolic imaging. In this study, we will show a new method to metabolic MRI that uses Dynamic Glucose-Enhanced (DGE) MRI by Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) technology. Our study provides a one-hour temporal window into the complicated dynamics of glucose transport inside the brain's various regions and disease states.

Our work initially focuses on the use of DGE MRI to characterize the tumor microenvironment in mouse models. We were able to identify distinct glucose use patterns inside tumor tissues by using machine learning approaches such as Self-Organized Mapping (SOM). The slope of the glucose signal is proposed as a viable diagnostic for distinguishing tumors from normal tissues. Theoretical models provide more information on the molecular elements of glucose metabolism and its connection with tumor microenvironments, emphasizing the metabolic variability found inside tumors.

We are also investigating the utility of DGE MRI in understanding the course of Huntington's disease (HD) in mice. Our preliminary data show that there are substantial differences in glucose uptake that correlate with disease development. Pathological and biochemical analyses are used to support the approach and discover the underlying illness causes. Finally, although this area is actively being researched, our work is oriented toward investigating the functional links between different brain regions.

This work intends to transform diagnostic imaging from a static image to a dynamic panorama, providing essential insights into disease causes, diagnosis, and treatment methods by combining dynamic metabolic data.

26. Electron Microscopy: correlation and volumes

Bruno Humbel（Imaging Section, OIST）

(2024.1.9)

Electron microscopy has the power to resolve even atomic details but is very limited with the field of view and sample thickness. Other imaging methods like light microscopy can image larger fields of view and easily detect fluorescently labelled areas, x-ray can even analyse bigger samples in larger volumes. Today’s efforts are focussed on combining the power of multiple imaging technologies to resolve cellular processes at high resolution.

We were investigation with methods for correlative light and electron microscopy. First experiments were aimed at correlating fluorescent markers for light microscopy with colloidal gold particles for electron microscopy. These experiments once more confirmed the superiority of fluorescent labels over particulate markers. Sometimes the efficiency gap was so big that a clear, convincing label can be seen on the fluorescence micrograph whereas the gold label did not exceed background labelling. With this knowledge in mind we propose to use an overlay of super-resolution light microscopy data with high-resolution electron microscopy images to identify the cellular components containing the protein of interest.

Next to correlative microscopy also volume microscopy has come of age. Today many methods are available: traditional serial sectioning, array tomography, serial block face SEM and focussed ion beam SEM.

Firstly, we setup focused ion beam scanning electron tomography. We succeeded in getting routinely volumes of 30 x 20 x 10 μm^3 at a voxel resolution of 48.8 x 48.8 x 100 $Å^3$. Due to the current circumstances the sample preparation is restricted to classic chemical protocols. Here I will demonstrate a few

projects where we use FIB-SEM tomography. It includes the study of endothelial cell layer penetration by pathogenic bacteria, ultrastructure of diatoms and the analysis of chromophore granules in the tail of Zebra fish.

FIB tomography is suited for small volumes at high resolution. To access larger volumes serial block face SEM is the method of choice. Last but not least, array tomography offers the great advantage of easily combine localisation by fluorescence microscopy and high-resolution information gained by electron microscopy.

27. Is my "red" your "red" ? A structural approach on the issue of qualia

土谷尚嗣（Monash University／㈱国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) クオリア構造研究室）

(2024.1.17)

Do I experience the world in the “same” way as you do ? How similar is my consciousness to other humans, animals, insects, octopuses, and artificial intelligence ? In this talk, I will discuss this issue focusing on the content of consciousness, what-it-feels-like, or in short “qualia”. Can we scientifically investigate if my red qualia is similar to your red qualia ? Traditionally, the answer has been No. Because “qualia” are so intrinsic and purely subjective, qualia have often been considered as outside of the realm of scientific inquiry. Recently, our group has proposed a method of characterising a quale in terms of its relation to all other qualia, inspired by a mathematical theorem called “Yoneda lemma” in the field of category theory. Based on this idea, we conducted experiments in which we asked a large number (>500) of neurotypical and colorblind subjects to report the similarity of a subset of ~5000 colour combinations in an online setting. Using the similarity structures estimated from these data, we quantified whether it is possible to “align” the colour qualia structures between different populations, using an unsupervised method, called “optimal transport” in the field of machine translation (https://psyarxiv.com/h3pqm). Our qualia structure approach is generalizable to qualia in other domains (such as similarity of evoked emotional experience of short movies), or even to structures between qualia structures. The relationship between qualia structures may eventually provide an opportunity to address questions such as, “Why are colour qualia perceived as colour qualia ? ”

Towards the end of the talk, I will also touch upon the importance of open science practice, especially registered reports, based on our own experience in the qualia- structure related projects..

28. 食べるタイミングを考える栄養学　～プレシジョン時間栄養学を目指して～

田原　優（広島大学大学院 医系科学研究科 公衆衛生学 准教授）

(2024.1.19)

これまでの栄養学に「いつ？」というタイミングの要素を追加したのが，時間栄養学である。時間栄養学は，概日時計（体内時計）研究がベースとなる。時計遺伝子変異マウスは，β 細胞の数が少なく，インスリン分泌能も低く，高脂肪食摂取では肥満を呈する。一方で，食による末梢臓器の時計調節にはインスリン経路がメインに働く。また，体内時計の制御により，食後血糖は午前中よりも夕方に高くなりやすいことから，夕食時に注意が必要になる。夕食時の血糖をコントロールする方法として，朝食，昼食のタイミング，量，さらには間食によるセカンドミール効果を上手く利用することが効果的である。また，糖の吸収を抑える機能性食品成分も朝よりも夕食時の方が，効果が見えやすい。さらに最近の時間栄養学研究からは，朝食時のタンパク質摂取と骨格筋量，握力との関連も見えてきた。日本人の平均的なタンパク質摂取量は朝・昼・夕食=2:3:4 の割合であり，朝食時のタンパク質摂取量は筋合成を最大限にできておらず，夕食時はタンパク質を摂りすぎている。よって，普

段の食習慣を少し変える，つまり食べるタイミングを変えるだけで，より健康を維持できるというのが時間栄養学である。一方で，テーラーメイド医療に習い，プレシジョン栄養学や精密栄養学という言葉が使われるようになってきた。超高齢化社会，医療費高騰の対策として，予防医学や健康科学の重要性が再認識され，その中で日常行動としての食・運動・睡眠をいかにマネジメントするかが重要な要素である。ではプレシジョン栄養学は，どうすれば完成するのだろうか。昨今の AI/IoT デバイス，アプリによる生体データの見える化は，人々の行動変容をもたらす大革新であった。認知行動療法アプリも功を奏した。一方で，健康アプリからの生活提案は，どれほど人の行動を変えただろうか。「規則正しくしましょう，朝ごはんを食べましょう，夜は電気を暗くしてベッドでスマホを見るのをやめましょう」といったありきたりなコメントは，消費者にとってほとんど効果的ではなかっただろう。私たちは，AI 食事管理アプリ「あすけん」を用いて時間栄養学研究を進めてきた。アプリ利用者のデータから，これまでの食事調査方法では得られなかった膨大な長期間の食事データを得ることができた。これまで着目されてこなかった朝・昼・夕・間食に着目して，概日時計の個人差であるクロノタイプに関わる食べ方，ダイエットのための時間栄養学的食べ方，血圧と関連する食べ方などを明らかにしてきた。アプリ内に時間栄養学の要素を組み込むフィードバックを追加することもできた。一方で研究として，健康アプリから得られる情報を使う際の難しさも見えてきた。本講演では，このようなプレシジョン栄養学のツールを用いた研究結果，研究手法，そして今後向かうべき方向性について議論する場になればと思う。

29. A validation framework for neuroimaging software: the case of population receptive fields

Garikoitz Lerma-Usabiaga（Staff Scientist, Basque Center On Cognition, Brain and Language, Spain）

(2024.1.25)

Neuroimaging software methods are complex, making it a near certainty that some implementations will contain errors. Modern computational techniques (i.e., public code and data repositories, continuous integration, containerization) enable the reproducibility of the analyses and reduce coding errors, but they do not guarantee the scientific validity of the results.

We describe a framework for validating and sharing software implementations. We apply the framework to an application: population receptive field (pRF) methods for functional MRI data. Using the framework, we identified realistic conditions that lead to imperfect parameter recovery in four public pRF implementations, and we provide a means to reduce this problem in real experimental settings. Additionally, I will show new results comparing circular and elliptical pRF fits.

The computational validity framework supports scientific rigor and creativity, as opposed to the oft-repeated suggestion that investigators rely upon a few agreed upon packages. Having validation frameworks help (1) developers to build new software, (2) research scientists to verify the software's accuracy, and (3) reviewers to evaluate the methods used in publications and grants.

Short Bio:

Dr. Lerma-Usabiaga's research focuses on 1) using behavioral, functional and structural MRI techniques to investigate the neural basis of vision and reading and 2) developing functional and structural MRI methods to further examine cognitive functions and enhance neuroimaging reproducibility, validity and generalizability. He is an Electrical Engineer with 5 years of industry experience as a management consultant and 7 years of experience as a tech entrepreneur. He obtained his PhD at BCBL (San Sebastian, Spain) on characterizing the involvement of ventral occipitotemporal cortex in word recognition using multimodal MRI techniques. After the PhD he joined Prof. Brian Wandell at Stanford University for 3 years of postdoctoral studies funded with the Marie Sklodowska Curie Global Fellowship, to work on advanced diffusion MRI methods, population receptive fields (pRF), MRI biomarkers and single-subject quantification. Dr. Lerma-Usabiaga is currently an Ikerbasque and Ramon y Cajal funded Staff Scientist at BCBL.

30. 感覚生理学の最前線

曽我部 隆彰（生理研 細胞生理研究部門／ExCELLS 温度生物学研究グループ･准教授）

(2024.2.15)

感覚機能は生物が生きていく上でのあらゆる側面に欠かすことのできない役割を果たしています。感覚受容の「最前線」では適切な受容体が必要な環境刺激を受け取り伝えていくことが重要であり，受容体遺伝子セットが出揃った現在においても応答メカニズムについて解明すべき点が多く残されています。

私は昆虫モデルを用いてセンサー分子とシグナル伝達経路の研究を進めており，ノーベル賞の受賞対象となった TRP チャネルを中心に多くの膜受容体と生体分子が環境刺激の受容と応答に関わることを明らかにしてきました。例えばこれまで光受容体としての機能だけが知られていたロドプシンの温度受容を含む多刺激応答性や，多彩な脂質制御遺伝子とその産物による受容体機能の修飾などです。最近では老化や神経変性疾患に関わりの深い酸化ストレスと感覚機能障害の連関や，害虫の防除に繋がる新しい忌避・殺虫ストラテジーの確立など，応用的な研究にも手を広げています。

本セミナーでは，昆虫やその他の生物種で見つかった感覚受容の新しいメカニズムとその展開について最近の成果を紹介したいと思います。

31. Cutting Edge of RF Technology and Coil Design for UHF MRI

Myung Kyun Woo

（Assistant Professor, Division of Biomedical Engineering, Hankuk University of Foreign Studies, Republic of Korea）

(2024.2.22)

Fundamentally, the physics of magnetic resonance imaging (MRI) dictates that the achievable signal-to-noise ratio (SNR) increases with magnetic field strength. Hence, ultra- high field (UHF) MRIs at 7 tesla (T) and above can yield higher resolution images or faster acquisition times over conventional high-field MRIs of 1.5 T or 3 T. Currently, a 10.5 T/447 MHz MRI system at University of Minnesota is the highest fully operational whole human body MRI scanner and is at the forefront of the MRI hardware technology. Since the wavelength at 447 MHz (in the presence of human tissue) is within the dimension of the imaging subject, unique challenges, particularly related to overall field homogeneity, arise at UHF, and the design of radiofrequency (RF) coil arrays for MRI applications benefits from serious consideration of antenna concepts. This is a significant change from the strict near-field regime-dominated RF coil arrays operating at clinical MRI frequencies below 3 T/128 MHz. At UHF frequencies, radiative-type antennas, particularly dipole antennas, have been suggested as excellent building blocks for transmit arrays and have, indeed, shown promising performance.

Compared to other coil types, such as loop or microstrip antennas, dipole antennas have the additional advantage of symmetric B1+- field (defined as the transmit magnetic field generated by an RF coil) patterns, as well as a favorable direction of energy propagation (Poynting vector), which results in greater penetration depth. Consequently, both dipole antennas and the combination of loops with dipole antennas have been successfully used for UHF human imaging applications with high penetration, efficiency, and SNR. However, for realistic head array housings, the coaxial feed cables for dipole antennas have to be routed in close proximity to one leg of the dipole and they interact with the antenna elements.

In recent research, we had started to evaluate and compare multiple innovative antenna arrays for UHF arrays. We compared the B1+ efficiency (defined as B1+ -field normalized by the square root of net input power) and specific absorption rate (SAR) efficiency (defined as B1+/$\sqrt{}$(peak 10 g SAR)) of the multiple arrays with the phantom. Finally, we compared the performance of these arrays with a human model.

32. A target-oriented approach for applying deep learning to brain imaging

Uk-Su Choi（Senior Researcher, Medical Device Development Center,
Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, Republic of Korea）

(2024.2.22)

Deep learning, as one of the machine learning technologies, has been extensively adopted in the field of neuroimaging due to its robust performances and time-saving capabilities compared to traditional strategies. This is largely attributed to the availability of massive accumulated datasets, the development of fascinating architectures, and enhanced computing resources. Over the past decade, deep learning applications in neuroimaging have primarily focused on brain segmentation and parcellation of brain structures. Conventional methods often entail lengthy data analysis processes, relying on statistical approaches or even manual methods that are both time-consuming and prone to errors associated with human hand-drawing. Although recent studies have demonstrated that deep learning models offer faster and more accurate segmentation and parcellation compared to traditional methods, the performance of deep learning models depends on the data used for training. This necessitates a target-oriented approach to training. In this seminar, I will introduce two cases of target-oriented model training.

33. マウス脳内でのダメージに対する緊急応答メカニズム

桐生 寿美子（名古屋大学大学院医学系研究科）

(2024.3.15)

外傷や神経変性疾患，加齢によりダメージを受けると神経細胞は変性・脱落する。一方，神経系の中では例外的に末梢神経系の神経細胞はダメージを受けても生存・再生する。ダメージに対する応答が神経細胞を再生・変性のいずれかに運命決定すると考えられる。私たちが作製した Atf3:BACTg マウスは，脳内でダメージを受けたニューロン特異的にミトコンドリアを可視化しかつ遺伝子操作を可能にするため，ダメージ応答を invivo で探究する非常に良いツールである。このマウスを用いて，まだ埋もれている多くのダメージ応答メカニズムを浮きあがらせ神経再生・変性の基本原理を解明することは，多様な疾患の病態解明への新たな切り口になると私たちは考えている。本セミナーでは，明らかになってきたダメージ応答メカニズムを紹介するとともに，このマウスの特性を生かしたさらなるチャレンジについても議論したい。

34. Measuring spectral information processing in neural data

Edoardo Pinzuti（Leibniz Institute for Resilience research, Postdoctoral researcher）

(2024.3.18)

In this talk, I will present my recent work on how to obtain frequency-resolved measures of transfer entropy (TE) and active information storage (AIS). These two measures are essential for understanding how information is transferred and stored in biological systems, like the brain. Traditional approaches, such as narrow-band filtering, often encounter issues like phase distortion or within frequency bands analysis ignore that many rhythms can interact at both sender and receiver side. I will present a new algorithm that avoids the common pitfalls of filtering and enables a more nuanced analysis of systems with multiple interacting sources and targets frequencies.

Additionally, I will discuss different simulations and applications to both human and animal data demonstrating how frequency-resolved measures of TE and AIS can deepen our understanding of neural information processing in the brain.

35. Quantitative Susceptibility Mapping: a tool to investigate brain anatomy and function with Magnetic Resonance Imaging

Mauro Costagli（Genoa 大学）

(2024.3.28)

Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) is a recently established MRI-based technique allowing the non-invasive assessment of magnetic susceptibility of biological tissues. In brain imaging, QSM is used not only to enrich anatomical neuroimaging – principally via the assessment of tissue iron content and myelination – but also to support functional neuroimaging (fMRI) by providing a measure of magnetic properties of venous blood susceptibility dynamics, dependent on the varying balance between oxygenated and deoxygenated hemoglobin in response to neuronal activity. This seminar will guide the attendees from basic, conventional MRI based on Gradient-Recalled Echo (GRE), through all the aspects that enable improved qualitative susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. Representative applications in clinical brain research and neuroscience will be illustrated. The most up-to-date consensus recommendations of the International QSM community for implementing susceptibility mapping in brain research will also be illustrated, highlighting this technique’s potentiality and limitations.

*This seminar is supported by the Japanese Society for the Promotion of Science.

【大学院特別講義】

大学院特別講義

1. 第 257 回（2023.5.10）※Zoom または対面講義
   演者：システム脳科学研究領域 神経ダイナミクス研究部門　北城 圭一　教授
   演題：神経活動の振動同期ダイナミクスの機能的意義

2. 第 258 回（2023.6.28）※Zoom または対面講義
   演者：基盤神経科学研究領域 多細胞回路動態研究部門　和氣 弘明　教授
   演題：グリア細胞の新規生理機能と中枢神経系病態

3. 第 259 回（2023.7.5）※Zoom または対面講義
   演者：生体機能調節研究領域 分子神経免疫研究部門　長谷部 理絵　准教授
   演題：神経免疫連関としてのゲートウェイ反射

4. 第 260 回（2023.8.9）※Zoom または対面講義
   演者：生体機能調節研究領域 細胞構造研究部門　古瀬 幹夫　教授
   演題：細胞間隙の透過性を制御する分子機構

5. 第 261 回（2023.10.25）※Zoom または対面講義
   演者：システム脳科学研究領域 感覚認知情報研究部門　竹村 浩昌　教授
   演題：ヒト視覚系を対象とする脳構造・脳機能イメージング

6. 第 262 回（2023.11.15）※Zoom または対面講義
   演者：基盤神経科学研究領域 バイオフォトニクス研究部門　根本 知己　教授
   演題：神経系や細胞生理機能の顕微可視化解析法

7. 第 263 回（2023.12.13）※Zoom または対面講義
   演者：生体機能調節研究領域 細胞生理研究部門　　曽我部 隆彰　准教授
   演題：ショウジョウバエにおける感覚受容体分子とその生理的役割

8. 第 264 回（2024.1.17）※Zoom または対面講義
   演者：分子細胞生理研究領域 生体膜研究部門　　深田 優子　准教授
   演題：脳疾患における経シナプス連結複合体 LGI1-ADAM22 の生理機能と病態機構

生理学研究所年報　第４５巻

発　　行　　2024 年 12 月 2 日
編 集 者　　北 城 圭 一
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