

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と
制御技術の創出」
研究課題「中枢神経系局所回路の状態遷移として
の動的情報変換の解明」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：虫明 元
(東北大学大学院医学系研究科、
教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究では、認知的行動制御で認められる局所脳回路の動的状態変化において、その神経機構をシステムの状態遷移と捉えて、そのメカニズムを解明し、また操作する方法を開発する。われわれは、興奮性と抑制性のバランスと電場電位の振動が回路の状態維持や遷移に関わるというシステム論的なコンセプトに基づいて、その神経機構を解明してきた。

- 1) サルの大脳皮質内側前補足運動野では、順序動作を細胞活動が、効果器、運動種に分けてグループ符号化しており、順序更新の時にグループの組み換えが起こることを見出し報告した(Nakajima et al., 2013)。さらに課題の時期を同じ順序動作を繰り返す維持期と、外部の指示信号で順序を変更する更新期に分けて実行前の遅延時期初期の局所電場電位の振動を調べると維持期にはベータ波が優位であったが更新期はベータ波が減りガンマ波優位になった。順序を取り違えるエラー行動を解析すると、直前の維持期のベータ波が減弱すると間違った順序を後に行うことが判明した。このことからトップダウン信号を反映するベータ波の減弱は系の不安定性を表し、更新には外部からボトムアップ信号がガンマ波を伴って情報内容を講更新する機構が示唆された。神経回路の状態が変化するとき不安定性に関わることは、神経回路モデルとしても解明した(Sakatomo et al., 2013)。
- 2) 前頭葉で局所フィールド電位(LFP)を記録すると、高周波成分が多く活動性の高い時期(アップ状態)と逆に高周波成分の少ない活動性の低い時期(ダウン状態)を交互に繰り返す slow oscillation が種々の条件下で認められる。この振動は皮質の自己組織化現象の典型例である。この双安定現象での大脳皮質での持続活動への抑制性細胞の関与を理解するために、柳川グループの作成したパルブアルブミン(PV)細胞特異的 GAD67 ノックアウトマウス(PV-GAD67 KO マウス)とソマトスタチン(SST)細胞ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス(SST-GAD67 KO マウス)を対象として、麻酔下で slow oscillation を多点計測した。するとコントロールのマウス、SST-GAD67 KO マウスに比べて、PV-GAD67 KO マウスでアップ状態が短縮することが明らかになった。さらに PV-GAD67 KO マウスのアップ状態の層別の解析では、高周波帯域の振動に関してコントロールとは異なり、ガンマ波、リプル波の高い周波数が浅層で減少する傾向と同時にベータ波が深層で増加する傾向が見られた(Kuki et al., 2015)。PV細胞、SST細胞、錐体細胞は3者で、浅層と深層での錐体細胞の活動状態を制御をしていることが示唆された。PV-GAD67 KO マウスのヘテロタイプの動物では統合失調症様の行動異常が伴うことが明らかになっている(Fujihara et al., 2015)。
- 3) チャネルロドプシン 2(ChR2)を発現するラットにおいてオプトジェネティクスを用いた神経系への光操作を行える動物モデルと関連機器を開発した。光刺激の周波数を低周波から高周波へと掃引しながら大脳皮質を青色光で刺激する実験では10Hz 近辺で最大応答を示す共振現象が認められた(Wen et al 2010)。海馬でも10Hz 近辺で共振が起こり繰り返し刺激から刺激後も継続する発作波が誘起された。発作波は海馬長軸にそって伝わり、てんかん発作中方向が逆転する状態遷移を伴った(Osawa et al 2013)。このオプトジェネティクスのてんかん発作モデルにより今後てんかんのメカニズムや治療法の開発が期待される。
- 4) チャネルロドプシン 2(ChR2)を発現する W-TChR2V4 ラットにおいては ChR2 が三叉神経節の機械受容神経終末にも発現していることから、一次体性感覚野(バレル野)において、光刺激によるウィスカの 2 次元的な時空間パターン情報により、青色光照射に同期したユニット活動(MUA)の上昇および LFP の振動状態を操作できることが判明した(Honjoh et al 2014)。これにより脳の入出力に光操作で摂動を与えて機能を調べるリバース・エンジニアリングの動的解析が可能になるので、中枢神経系回路を光操作で解明するモデル実験系として基盤を確立したことになる。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

(先導的・独創的であり国際的に高く評価され、今後の科学技術に大きなインパクトを与える成果など)

1. 概要: (200 字程度) オプトジェネティクスを用いた新しいてんかん動物モデルの形成
オプトジェネティクスを用いた新しいてんかん動物モデルの形成に成功した。拠点で技術支援をしている多点電極、光刺激とオプトジェネティクスを組み合わせ初めて可能となった研究成果である。海馬内のてんかん波の伝搬が 多点電極で海馬長軸で方向性があること発見した。
2. 概要: (200 字程度) 前頭葉内側における符号化の更新・維持と局所電場位の振動
補足運動野と前補足運動野において順序両手動作が 右手か左手かを選ぶ左右の手の順序を符号化する効果器グループ細胞と、回内か回外か動作内容の順序を符号化する動作種グループ細胞を分かれて符号化され、順序が異なると関連する細胞グループが組変わる事を発見した。順序更新、順序維持が局所電場電位の周波数に依存することを明らかにした。
3. 概要: (200 字程度) 抑制細胞のサブタイプの皮質内振動への寄与
抑制細胞のサブタイプの PV 細胞と SST 細胞の GAD67KO マウスを作成して、行動解析とスローオシレーション解析を行った。皮質の高活動状態の維持に PV 細胞が重要であることを明らかにした。また行動解析からは統合失調症様の行動異常が認められた。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

(新産業の創出への手掛かりなど出口を見据えた基礎研究から、企業化開発の手前までを含め、科学技術イノベーションに大きく貢献する成果など)

1. 概要: (200 字程度) オプトジェネティクス・ツールの開発と実用化
状態遷移の研究には、急性脳スライス、スライス培養などの *in vitro* システムにおいて、複数の任意の関心領域に対して独立した時空間パターンで、並列的に光刺激するシステムの開発および評価が必須であることから新たな多点独立刺激装置を開発実用化して研究に用いることとなった(出願番号 2010-265375)。研究期間を通じ、DLP®方式のイメージプロジェクターを顕微鏡落射管に装着した装置(PMOS)とこれを制御するソフトウェア(多点並列光刺激システム、MiLSS、アスカカンパニー社)を開発・発展させ、W-TChR2V4 ラットの急性スライスを用いた評価実験において、高い空間および時間解像度で、並列的に光刺激実験ができることを報告した(Sakai et al., 2013)。
2. 概要: (200 字程度) 内視鏡型 *In vivo* イメージングシステムの開発構築
In vivo イメージングシステムの構築に向けて、イメージング、光刺激用の極微細蛍光内視鏡及び専用光学システムの開発を行った。極微細蛍光内視鏡は、イメージファイバと GRIN レンズから構成されている。この内視鏡は先端径 350 μm という微細な直径でありながら、10,000 画素という高い分解能を持つ。この内視鏡の空間分解能は実測で約 4 μm であり、十分単一細胞を識別できる。これはこれまで報告されているイメージファイバを用いた内視鏡型蛍光顕微鏡の中でも、最も侵襲度が低く、空間分解能も最も高い。
3. 概要: (200 字程度) オプトジェネティクス動物モデルのバイオリソース化
オプトジェネティクスのてんかん動物モデルは、従来の動物モデルと比べて死亡率が極めて低く、しかも再現性がよい。てんかんの治療薬などの検証に役立てることができ、今後の創薬やメカニズムの解明に寄与しうる。バイオリソースとして寄託して広く利用できるようにした。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「虫明」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
虫明 元	東北大学大学院医学系研究科	教授	H21.10～
松坂 義哉	東北大学大学院医学系研究科	講師	H21.10～
嶋 啓節	東北大学大学院医学系研究科	助教	H21.10～
中島 敏	東北大学大学院医学系研究科	助手(CREST)	H21.10～H25.10
奥山 澄人	東北大学大学院医学系研究科	医員	H21.10～
岩田 潤一	東北大学大学院医学系研究科	助手	H21.10～
九鬼 敏伸	東北大学大学院医学系研究科	大学院(D4)	H21.10～
古沢 義人	東北大学大学院医学系研究科	医員	H21.10～
鞍馬 守	東北大学大学院医学系研究科	技術補佐員	H21.10～
高橋美登里	東北大学大学院医学系研究科	技術補佐員(CREST)	H23.4～
香取 勇一	東京大学生産技術研究所	特任研究員	H21.10～
岩崎真樹	東北大学大学院医学系研究科	助教	H21.10～
大沢伸一郎	東北大学大学院医学系研究科	医員	H21.10～
坂本一寛	東北大学電気通信研究所	助教	H21.10～
保坂亮介	福岡大学工学部	助教	H21.10～
富田 浩史	岩手大学工学部	教授	H21.10～
松井広	東北大学大学院医学系研究科	准教授	H25.10～

研究項目

- ・ 前頭葉皮質の動的状態遷移の解明と多機能電極開発
- ・ PV-GAD67KO マウスの遅い振動現象での状態遷移の解明

② 「八尾」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
八尾 寛	東北大学大学院生命科学研究科	教授	H21.10～
石塚 徹	東北大学大学院生命科学研究科	講師	H21.10～
今野 歩	群馬大学・大学院生命科学研究科	助教	H21.10～
王 紅霞	Baylor College of Medicine	Postdoctoral fellow	H21.10～
伊藤 信	東北メディカル・メガバンク機構	技術員	H21.10～
谷本 早希	Univ California, Irvine	Postdoctoral fellow	H21.10～
温 磊	Korea Institute of Science and Technology (KIST)	Postdoctoral fellow	H21.10～
酒井 誠一郎	理研 BRI	研究員	H21.10～
横瀬 淳	富山大学・大学院医学薬学研究部	特命助教	H21.10～
姫 志剛	Baylor College of Medicine	Postdoctoral fellow	H21.10～
梅田 桂子	東北大学・学際科学国際高等研究センター	ポスドク	H21.10～
江川 遼	東北大学大学院生命科学研究科	特任助教	H21.10～

細島 頌子	東北大学大学院生命科学研究科	日本学術振興会 PD 研究員	H21.10～
本城 達也	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D3)	H21.10～H26.3
Daniel Teh Boon Loong	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D3)	H21.10～
内田 敦	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H22.10～H24.3
太田 宏之	防衛医科大学校	准教授	H22.4～
浅野 豪文	大阪大学・大学院工学研究科	助教	H23.4～
加藤 秀理	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D2)	H23.4～
金子 有良	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H23.4～H25.3
三嶋 孝知	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D2)	H23.4～
渡部 翔太	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H23.4～H26.3
五十嵐 敬幸	東北大学大学院医学系研究科	大学院生 (M1-D1)	H24.4～
岡崎 匠	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H24.4～H26.3
横山 超一	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D1)	H24.4～
阿部 慧	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1)	H24.4～H24.9
高橋 哲郎	東邦大学・薬学部	教授	H23.4～
東海林 互	東北大学学際科学国際高等研究 センター	准教授	H24.4～
川代 早奈恵	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H21.10～H22.3
菊地 琴美	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生 (M1-D3)	H22.4～H26.9
阿部 健太	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H24.4～
小泉 協	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H24.4～
Alemeh Zamani	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(D1-2)	H25.10～
Mohammad Razuanul Hoke	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(D1-2)	H25.10～
劉 越人	東北大学大学院生命科学研究科	大学院生(M1-2)	H25.10～
Monica Patti	東北大学大学院生命科学研究科	博士研究員	H25.10～
佐藤 まゆ	東北大学大学院生命科学研究科	研究補助員	H26.4～H26.5

研究項目

- ・ オプトジェネティクスツールの最適化
- ・ 海馬における状態遷移機構の解明

③「小山内」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小山内 実	東北大学大学院医学系研究科	准教授	H21.10～
村山 正宜	理化学研究所脳科学総合研究 センター	チームリーダー	H22.4～
田村 篤史	東北大学大学院医学系研究科	D1～3,産学官連 携研究員	H22.4～

稲垣 壯	同上	産学官連携研究員	H23.10～H24.10
菊田 里美	同上	M1～D1	H24.4～
成田 慎弥	同上	M1～M2	H25.4～
菊地 琴美	東北大学大学院生命科学研究所	M1～D2	H22.4～H26.9

研究項目

- ・ 光学計測と多機能電極の開発
- ・ 大脳皮質—基底核ループの状態遷移機構の解明
- ・ 大脳皮質回路の状態遷移機構の解明
- ・ in vitro カルシウムイメージングによる、ニューロン活動のアンサンブル計測
- ・ 生理学的な現象の背景になる神経機構のモデル化

①「柳川」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
柳川右千夫	群馬大学・大学院医学系研究科	教授	H21.10～H27.3
児島 伸彦	群馬大学・大学院医学系研究科	准教授	H21.10～H26.3
柿崎 利和	群馬大学・大学院医学系研究科	助教	H21.10～H27.3
三輪 秀樹	群馬大学・大学院医学系研究科	助教	H21.10～H27.3
金子 涼輔	群馬大学・大学院医学系研究科	助教	H21.10～H27.3
加家壁美樹子	群馬大学・大学院医学系研究科	大学院(D2-4)	H21.10～H23.3
富士 宙之	群馬大学・大学院医学系研究科	大学院(D1)	H21.10～H22.3
張 月	群馬大学・大学院医学系研究科	大学院(D1-4)	H21.10～H26.3
藤原 和之	群馬大学・大学院医学系研究科	大学院(D1-4), 助教	H22.7～H27.3
白尾 智明	群馬大学・大学院医学系研究科	教授	H24.4～H26.3
村越 隆之	埼玉医科大学	教授	H22.7～H27.3
大城 博矩	埼玉医科大学	特別研究生	H23.4～H24.1
向井 秀夫	埼玉医科大学	助教	H23.8～H25.3

研究項目

- ・ 機能プローブ発現システムの開発
- ・ ノックアウトマウスによる局所回路の解明

§ 3 研究実施内容及び成果

3. 1 前頭葉皮質の動的状態遷移その一(東北大学 虫明グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究実施項目:両手順序動作課題遂行中のサル内側運動野におけるグループ符号化と振動

霊長類の前頭葉には多数の運動関連領野が存在する。これまでの研究より、高次運動野の細胞活動は、運動準備期間にこれから行う運動の抽象的な側面を符号化する傾向が高いことがわかっている。特に内側領域は手の順序制御 両手協調などに変わるがわかっていたが、多数の順序をどのように符号化するのかわか不明であった。少数であれば特別な細胞が順序選択的に個別符号化する。しかし、順序動作符号化には異なる機能を持つ細胞がグループで動作順序を符号化するグループ符号化という符号化も可能である。この場合は順序ごとに符号化する参加細胞の組み合わせが変わることになる。実際にどのような符号化を補足運動野領域が行っているかを調べるために、サルに両手順序課題を訓練した。まずサルに赤色は左手で外向きの回転(回外)、青色は右手で内向きの回転(回内)といったように、モニターへ映された4色の信号と4つの動作の対応関係を学習させた。次に4色のうち1色の信号と新しい信号を同時に示し、それぞれの色に対応した順序動作を行わせる(これによりサルは新しい信号が動作を開始するための信号であると認識する)。その後色の提示を取り除き、動作開始のための信号のみを2回与える。するとサルは合計 16 通りの行動の中の1通りを実行する。この時同時に補足運動野と前補足運動野の細胞活動を調べた。細胞活動からは個別符号化する14のうち一つだけの順序を符号化する細胞はほとんど存在しなかった。ほとんどの細胞はグループ符号化と呼ばれる符号化であった。すなわち右手か左手かを選ぶ左右の手の順序を符号化する効果器グループ細胞と、回内か回外か動作内容の順序を符号化する動作種グループ細胞を分けて組み合わせ一つの運動を決定していた。順序がブロック単位で変化するため、順序が更新する時期に指示信号により参加グループ細胞が変化した。また維持期では同じグループの細胞が毎試行活動した。計算論的にはグループ符号化と個別符号化では圧倒的な効率、頑強性に差があった。グループ符号化の利点は一つの情報がいくつかの細胞群で構築されていることである。さらに一つの細胞が符号化するのは特定の属性だけであるため、簡単かつ便利である。動作はこれにより新たな情報を構築する(たとえばこの実験でもっと長い順序動作を記憶させる)ときにもあらかじめ存在した細胞群を使い回し、増大する動作の組み合わせに対応できる。今回の研究成果より順序動作のグループ符号化は個別符号化の抱える「組み合わせ数の爆発」と呼ばれる欠点を軽減することが示された。また細胞活動の状態遷移を示す典型的な例としてさらに局所電場電位の振動解析を行った。

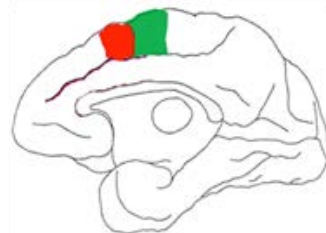
課題の時期を同じ順序動作を繰り返す維持期と、外部の指示信号で順序を変更する更新期に分けて実行前の遅延時期初期の局所電場電位の振動を調べた。すると維持期にはベータ波が優位であったが更新期はベータ波が減りガンマ波優位になった。順序を取り違えるエラー行動を解析すると、直前の維持期のベータ波が減弱すると間違った順序を後に行うことが判明した。このことからトップダウン信号を反映するベータ波の減弱は系の不安定さを表し、更新には外部からボトムアップ信号がガンマ波を伴って情報内容を更新する機構が示唆された(Hosaka et al., 2015)。



サル脳写真



外側面

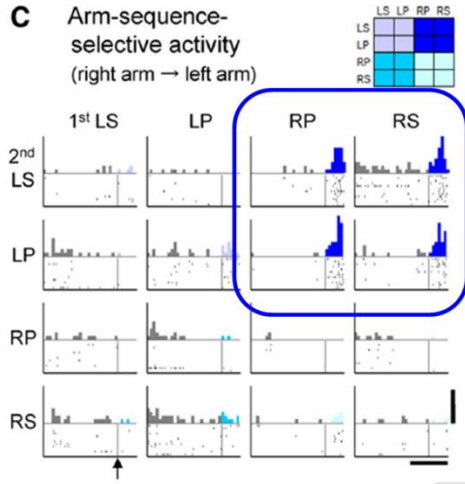


内側面

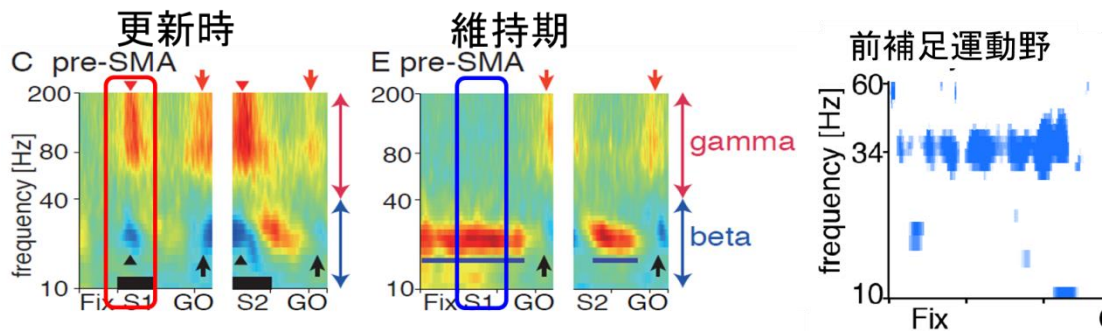
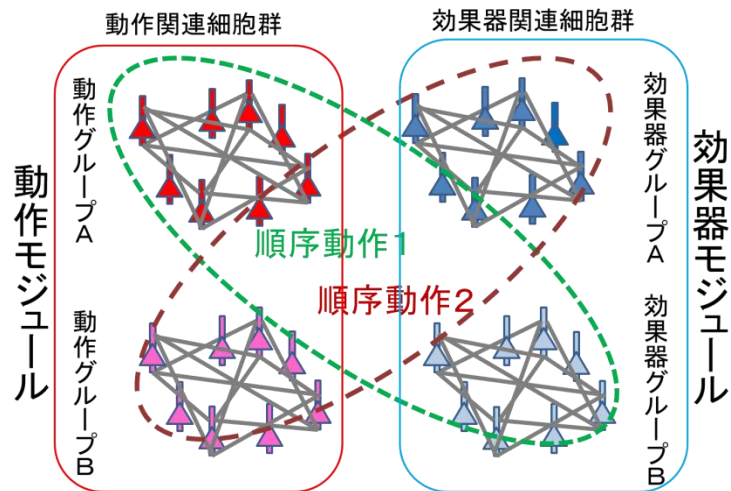
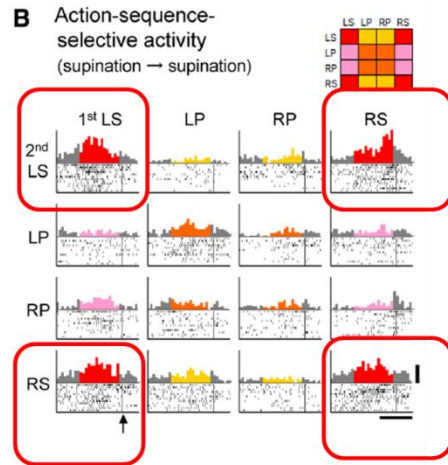
(赤:前補足運動野、緑:補足運動野)

運動順序を手の使用順序(左・右)と運動種(回内・回外)の順序としてグループ表現

右手—左手 順序細胞



回外—回内 順序細胞



ガンマ波増強とベータ波低下

ベータは増強

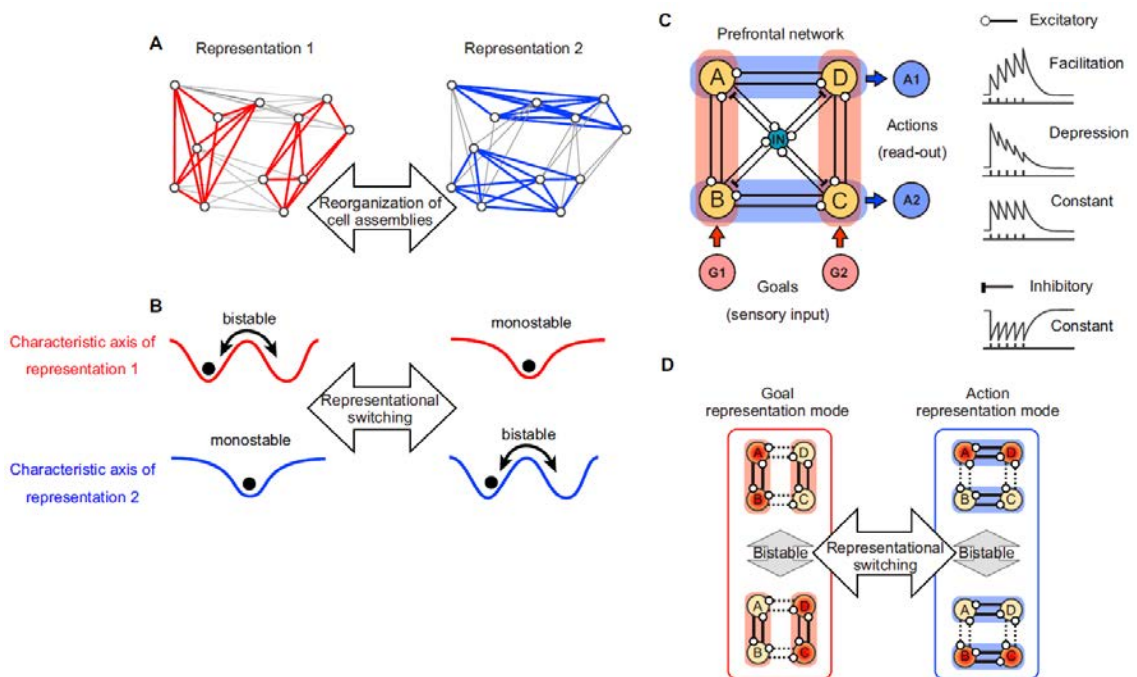
順序エラー前のベータ波低下

3. 2 前頭葉皮質の動的状態遷移その2(東北大学 虫明グループ)

(1)研究実施内容及び成果

・オブジェクト操作課題と解析

前頭前野における高次行動調節において、細胞活動に認められる情報内容の動的変化に関してモデル化を試みた。細胞活動の情報表現が試行内でゴールからアクション、または試行間で順序動作 A から順序動作 B に変化する様に見えるのは、その細胞が活動する細胞グループが変化することによるという、細胞活動の基本的な所見に基づいて背景にある力学系を検討した。互いにシナプスする複数の細胞から成り立つ局所回路は、多くの場合にその回路は複数の安定状態を実現できる。すなわち多安定の神経回路である。その中で一緒に活動するいわゆるセルアセンブリが遷移するのは、シナプスの結合性が短期的に変化するためと考えた。情報は参加する細胞群でグループとして表現するので、グループの参加細胞が変化することは情報変化に対応する。情報は変化している最初にある情報を細胞活動を高めることで表現させるとその後は短期シナプス可塑性で状態遷移して情報表現が変化するとしてモデル化して発表した(Katori et al 2011)。発表当時は主に興奮性の細胞の短期シナプス可塑性を想定したが、実際には、興奮細胞から抑制性細胞への入力に短期シナプス可塑性があることも知られており、しかも抑制細胞のサブタイプが異なると促進型抑制型が分かれるので抑制細胞を主体としても説明できる。このモデルでは、回路が複数の安定状態を示し、シナプス強度が時間的に次第に変化する短期的なシナプス可塑性により、一つの安定状態から他の安定状態に自発的に、または他の入力などで遷移する。前頭葉内側面は時間間隔の計測に関わり、特に前補足運動野、補足運動野は、細胞集団として多変量状態空間の軌跡として時間を表現している可能性が明らかになった。さらにその細胞集団の活動パターンから現在の時間経過を読み取れることを示した。



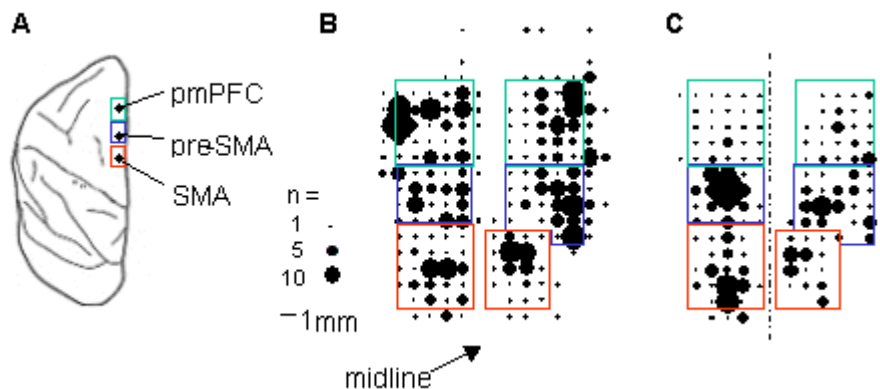
3. 3 前頭前野と状態遷移その3(東北大学 虫明グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究実施項目:コンフリクト課題に基づいた脳の動的情報表現

虫明グループの松坂は戦略的行動選択課題の遂行に関係した脳領域を検索中に前補足運動野(presupplementary motor area, 以下 pre-SMA と略す)の更に前方に従来報告され

ていなかった上肢運動に関連する領域(posteromedial prefrontal cortex, 以下 pmPFCと略す)を発見した(PNAS 2012)。pmPFC と pre-SMA は、1). 空間的に隔たっている、2). pre-SMA は視覚刺激に対して明確な応答を示すのに対して、pmPFC は視覚刺激、体性感覚刺激に対して殆ど応答しない、3). 電気刺激によって pre-SMA では上肢の運動が生じるのに対して pmPFC では上肢、眼球運動どちらも誘発されない などの生理学的、解剖学的な相違点がある。又、その位置関係から pmPFC, pre-SMA はそれぞれ Brodmann の 8B 野、6a β 野と見られる。さらに、認知的負荷を変化させることで pmPFC の神経回路が動的に再構築されることを発見した。すなわち、従来の研究では、pre-SMA の前方領域からは上肢の運動に関連したニューロン集団が見つかっておらず、今回用いた二つの競合する戦略を含む課題で今回初めて見つかったことから、この領域が複数の戦略からの選択という認知負荷によって細胞活動が動的に活性化する可能性が示唆された。そこで戦略の一つに絞って運動を選択させると複数の運動の競合の要素があるにもかかわらず前方領域の課題関連細胞活動が激減してしまった。外側前頭前野においては外部から指定したルールに選択性のある活動が知られているが、pmPFC は動物が自分で決めた基準(戦略)で神経回路が動的に再構成される事は前頭前野機能を理解する上で重要な知見である。



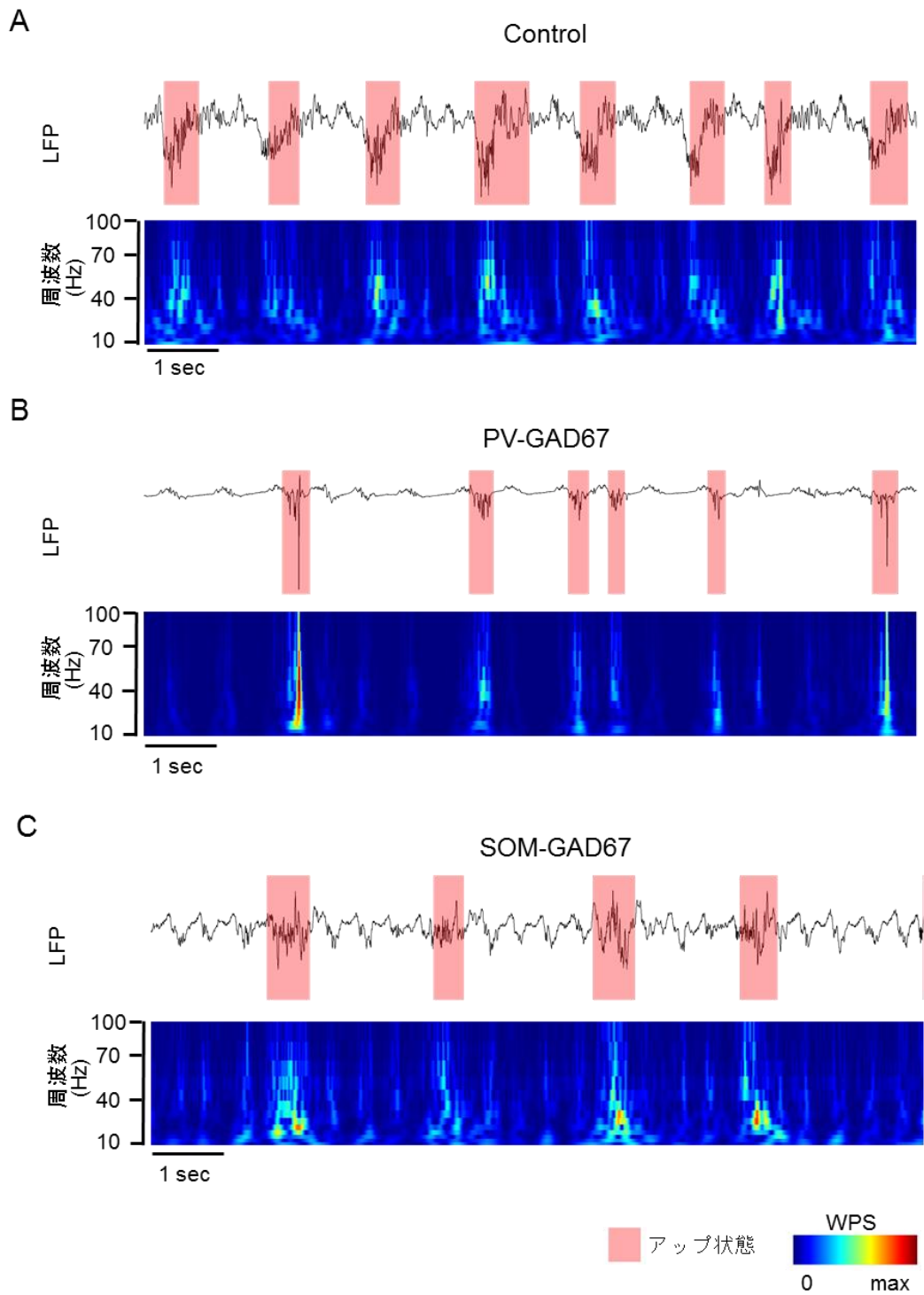
3. 4 PV-GAD67KO マウスの遅い振動(東北大学 虫明グループと群馬大学 柳川グループの連携)

(1)研究実施内容及び成果

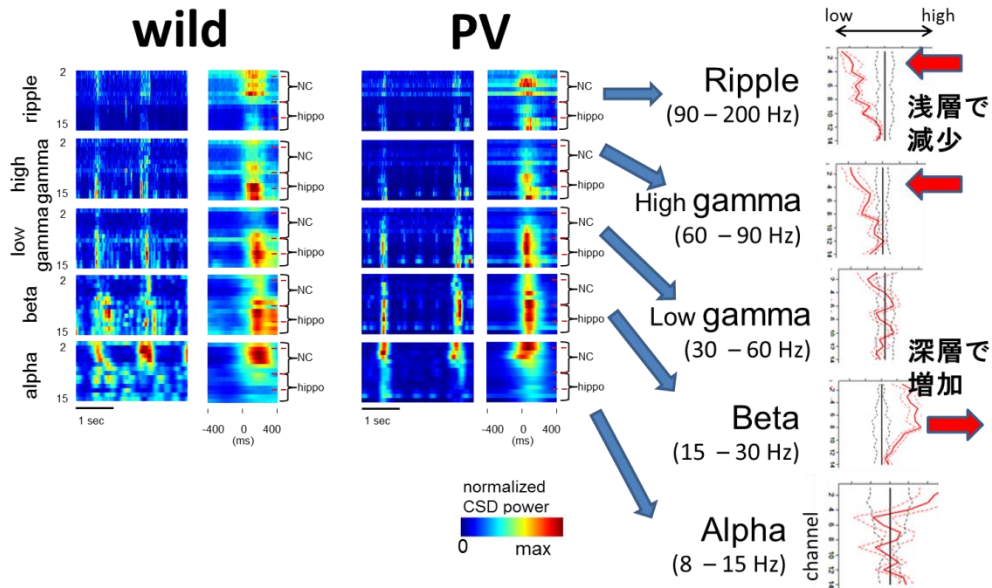
研究実施項目:PV-GAD67KO マウスの遅い振動現象での状態遷移の解明

前頭葉で局所フィールド電位(LPF)を記録すると、高周波成分が多く活動性の高い時期(アップ状態)と逆に高周波成分の少ない活動性の低い時期(ダウン状態)を交互に繰り返す slow oscillation が種々の条件下で認められる。この振動は皮質の自己組織化現象の典型例である。この双安定現象での大脳皮質での持続活動への抑制性細胞の関与を理解するために、柳川グループの作成したパルブアルブミン(PV)細胞特異的 GAD67 ノックアウトマウス(PV-GAD67 KO マウス)とソマトスタチン(SST)細胞ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス(SST-GAD67 KO マウス)を対象として、麻酔下で slow oscillation を多点計測した。するとコントロールのマウス、SST-GAD67 KO マウスに比べて、PV-GAD67 KO マウスでアップ状態が短縮することが明らかになった(図)。さらに PV-GAD67 KO マウスのアップ状態の層別の解析では、高周波帯域の振動に関してコントロールとは異なり、ガンマ波、リプル波の高い周波数が浅層で減少する傾向と同時にベータ波が深層で増加する傾向が見られた(Kuki et al. 2015)。PV 細胞、SST 細胞、錐体細胞は3者で、浅層と深層での錐体細胞の活動状態を制御をしていることが示唆された。PV-GAD67 KO マウスのヘテロタイプの動物では統合失調症様の行動異常が伴うことが明らかになっている(Fujihara et al.

2015)。



浅層でガンマ波が減少、深層でベータが増加 (PV-GAD67KO mouseで 顕著な変化)



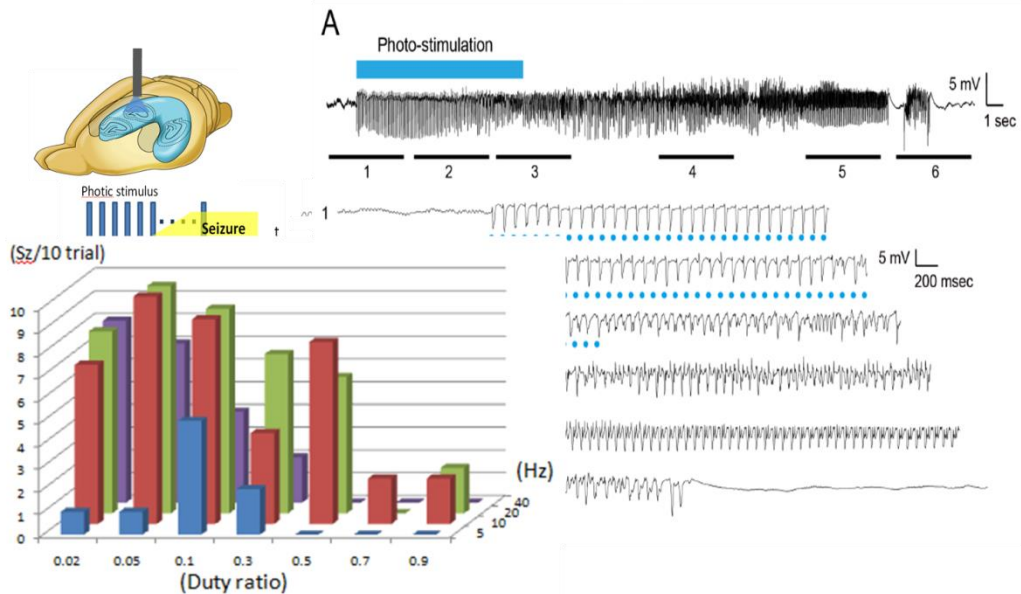
3. 5 海馬における状態遷移機構の解明 (東北大学 虫明グループと八尾グループの連携)

(1) 研究実施内容及び成果

研究実施項目: 海馬の状態遷移の機構の解明—オプトジェネティクスでてんかんモデル—

海馬において状態遷移を操作するために、チャンネルロドプシンを発現した遺伝子組み換えラットに特定の周期の光刺激を与えた。すると再現性よくてんかん状態に回路の状態を遷移させられること事が明らかになった(Osawa PlosOne 2013)。特にてんかん状態では海馬の局所電場電位が長軸方向で伝搬方向の逆転と同期の亢進が見られ最終的に停止する。このような特徴から長軸方向に遷移を伸ばす苔状細胞やOLM細胞が重要である可能性が示唆された。

海馬へ10Hz光刺激でSeizure: 光遺伝学的てんかんモデル



3.6 オプトジェネティクスツールの最適化と海馬における状態遷移機構の解明(東北大学 八尾グループ)

(1)研究実施内容及び成果

クラミドモナスの一種 *Chlamydomonas reinhardtii* の眼点に分布している古細菌型ロドプシンファミリータンパク質は、可視光に応答してイオンを透過させ、膜電位を制御することにより、走光性を制御していると考えられている。クラミドモナスにおいては、2種類 of 古細菌型ロドプシタンパク質、チャンネルロドプシン 1(ChR1)とチャンネルロドプシン 2(ChR2)がある。これらは、光受容チャンネルの一種であり、単一の分子で、光感受性とイオンチャンネルの機能をあわせ持っているフォトバイオ機能モジュールである。しかし、野生型のChR2は、速い脱感作を示すことや、吸収光波長域が狭いことなどの問題点を有している(Ishizuka et al., 2006)。われわれは、野生型 ChR2 の膜貫通ヘリックスを ChR1 の相同配列に置き換えたキメラロドプシタンパク質をさまざまに作製し、その光電流特性を比較することにより、それぞれの膜貫通ヘリックスの特性を同定した。この特性にもとづいて、脱感作、作用スペクトルにおいて優れたチャンネルロドプシンをデザインした。たとえば、ChR1 の第6膜貫通ドメインを相同の ChR2 の相同配列に置き換えたキメラタンパク質は、作用スペクトル特性において、ChR1 と同じだが、コンダクタンスにおいて改善されていた。さらに、第7膜貫通ドメインの C 末サブドメインを ChR2 の相同配列に置き換えたキメラタンパク質(チャンネルロドプシン・グリーンレシーバー; ChRGR)は、さらに大きなコンダクタンスを示し、神経細胞の光駆動に最適化されていた。ChRGR の特性を HEK293 細胞発現系を用いて解析したところ、460 nm, 520nm それぞれの波長について、ChRGR は、ChR2 よりも大きな光電流を示した。520nm では、緑色光に対する感受性が高いとされる VChR1 よりも大きな光電流が得られた。また、脱感作から回復する時定数は、1.3 s となり、ChR2 の約 10 分の 1 だった。以上の性質から、ChRGR は、緑色光を用いて、神経細胞を高頻度で繰り返し刺激する目的に最適化されていることが裏付けられた(Wen et al., 2010)。

ChRGR のコンストラクトを組み込んだシンドビスウィルスベクターを作製し、脳定位固定下に野生型マウス大脳皮質に接種した。約 12 時間後に皮質スライスを作製し、チャンネルロドプシン・グリーンレシーバーを発現している運動野 L5 錐体細胞を同定した。L5 錐体細胞にパッチクランプ法を適用し、ホールセルカレントクランプ下に、緑色 LED 光(505 ± 15 nm)を矩形波状に照射し、脱分極させた(オプト・カレントクランプ)。これにより、細胞体における電流注入と同様の膜電位応答が得られ、L5 錐体細胞は、3-10Hz でほぼ等間隔に活動電位を発生した。同様のオプト・カレントクランプ法を海馬 CA3 錐体細胞に適用した。マウス大脳皮質運動野 L5 錐体細胞に ChRGR を強制発現し、麻酔脳定位固定下に、緑色 LED 光(505 ± 15 nm)を用いて 0.1-100Hz にわたり連続的に周波数の変化する光振動(RSSL)を与えた。RSSL によるオプト・カレントクランプに反応して、5-10Hz の帯域に同期した活動電位が引き起こされた。また、運動野の局所フィールド電位(LFP)の 3-10 Hz の周波数成分が増大した。照射実験後に、ChRGR を発現していないニューロンにおいても、c-Fos の高発現が認められた。すなわち、緑色 LED 光で駆動された少数のニューロンの活動が再帰性ネットワークの創発的な活動レベルを亢進させたことが示唆された。ネットワークの観点からは、麻酔下の活動の少ない状態から活動の高い状態へ、状態遷移した(Wen et al., 2010)。この結果を踏まえ、海馬 CA3 錐体細胞のオプトカレントクランプ RSSL 周波数応答特性を解析した。放線層樹状突起において、2-20 Hz の高周波に対する応答性が顕著に高かった。このことから、フィードバック回路の周期的・同期的な入力の伝播に適合した膜特性が示唆される。

これと並行し、チャンネルロドプシン 2 を Thy1.2 プロモーター制御下に発現するトランスジェニックラット(Tomita et al., 2009)を解析し、脳に広く分布していること、および、網膜神経節細胞特異的に発現していることを見出した。海馬においては、歯状回顆粒細胞、CA3 錐体細胞、CA1 錐体細胞に発現していた。海馬スライスを作製し、CA3 錐体細胞ホールセルカレントクランプ下にレーザー光パルス(490 nm)を照射した。パルス長 1s の場合、最初の活動電位のあとに持続する過分極が認められた。興奮性シナプス伝達を CNQX と AP5 で抑制し、抑制性シナプス伝達を PTX で抑制したところ、照射光強さ依存的に反復活動電位が認められたが、100ms 以後には過分極性の応答に移行した。また、短いレーザーパルスの繰り返し刺激に反応しなかった。抑制性のシナプス入力とカリウムチャンネルの活性化が CA3 錐体細胞特異的な活動パターンを形成していることが考えられる。これに対し、歯状回顆粒細胞は、1s レーザーパルスに反復活動電位応答した。また、短いレーザー

ーパルスの繰り返し刺激に追従して活動電位を発火する傾向が認められた。

局所回路の状態遷移を光遺伝学的手法により研究するために、選択的に遺伝子を導入する新たな方法を開発した。すなわち、抗体提示型ウイルスベクターを用いた細胞種特異的遺伝子導入法である。この方法ではバクテリア由来のプロテイン A の IgG 結合ドメインをエンベロープタンパク質に組み込んだ ZZ-sindbis ウイルスをもちいることにより、形質膜タンパク質の細胞ガイドドメインを標的とする抗体に依存する遺伝子導入が認められることを報告した(Konno et al., 2011)。

緑色光により励起される Ca^{2+} センサータンパク質の一つ R-GECO1 と ChRFR を、ニワトリ胚毛様体神経節のカリックスシナプス前終末に共発現させ、シナプス前終末を直接光刺激した時の Ca^{2+} 動態を高速共焦点顕微鏡で計測した。その結果、終末光刺激にともなう Ca^{2+} 動態が、軸索電気刺激にともなうものと異なることを見出した。ChRFR が ER などの内膜系にも分布しており、光刺激により、ER から Ca^{2+} が放出される。これにより、 Ca^{2+} 動態が影響を受けたことが示唆される(Egawa et al., 2013)。また、ChR1 と ChR2 のキメラの ChRWR, ChRFR に点変異導入し、その機能を詳細に研究した。とくに ChRFR-C167A は、膜発現効率や光電流の大きさにおいてすぐれており、大脳皮質錐体細胞など比較的大型のニューロンを微弱光で光刺激をする目的に最適化されていた(Hososhima et al., 2015a)。また、バクテリア由来の Na^+ トランスポーター型ロドプシンをニューロンに発現させることにより、光依存的に長時間安定した活動抑制が引き起こされることを確認した(Kato et al., 2015)。

オプトジェネティクスにより非侵襲的に神経をコントロールすることは神経回路の解明にとって重要なだけでなく、神経疾病に対する長期間の治療にも応用できる可能性を秘めている。しかし、可視光は大半が生体組織において吸収され、減衰してしまうので、可視光域で活性化される ChR は、生体深部の光操作には適さない。これに対し、近赤外(NIR)光(650-1450 nm)は生体組織による吸収が低いので、この帯域は imaging window と呼ばれ、生体深部での光操作には理想的であるが、近赤外光に最適化された ChR の報告はない。われわれは、ランタニドナノ粒子(LNP)のアップコンバージョン効果を応用すること着想した。すなわち LNP をドナーとして近赤外光エネルギーを可視光に変換し、ChR をアクセプターとして神経細胞を活動させることを試みた。LNP:LiYF₄(Yb/Er 20/2)をコーティングしたシャーレ上でND7-23細胞(マウス神経芽細胞腫細胞とラット後根神経節細胞のハイブリッド)を培養し、ChR1 と VChR のキメラ体である C1V1(ピーク吸光度、539 nm)を発現させた。C1V1 発現細胞の whole-cell patch clamp 下で、近赤外レーザー(976 nm)を照射し、光電流を計測した。光電流の大きさはレーザーの出力に依存し、ほぼ最大値に達した。この結果から LNP から発せられた緑色光が C1V1 に吸収され、光電流が発生したことが示唆された(Hososhima et al., 2015b)。ドナーとしての LNP とアクセプターとしての ChR の組合せをさまざまに選択することにより、生体深部の近赤外光操作を最適化することが展望される。

状態遷移の研究には、急性脳スライス、スライス培養などの *in vitro* システムにおいて、複数の任意の関心領域に対して独立した時空間パターンで、並列的に光刺激するシステムの開発および評価が必須であるとのことから新たな多点独立刺激装置を開発実用化して研究に用いることとなった(出願番号 2010-265375)。研究期間を通じ、DLP®方式のイメージプロジェクターを顕微鏡落射管に装着した装置(PMOS)とこれを制御するソフトウェア(多点並列光刺激システム、MiLSS、アスカカンパニー社)を開発・発展させ、W-TChR2V4 ラットの急性スライスを用いた評価実験において、高い空間および時間解像度で、並列的に光刺激実験ができることを報告した(Sakai et al., 2013)。また、DLP®プロジェクターの光量を上げ、マルチバンドパスフィルターを用いることにより、同一ニューロンに発現させた青色光-ChR2 の組合せによる脱分極と橙色光-ArchT の組合せによる過分極を並列的に操作することが容易なシステムを開発した(八尾他, 2012)。したがって、今後、多くの研究者に利用されることが期待される。類似のものとして、液晶方式プロジェクターを用いたシステムが報告されている(Stirman et al., 2012)。しかし、われわれのシステムは、いち早く商品化され、すでにいくつかのラボの研究に供されている点においてすぐれている。しかし、PMOS の場合、プロジェクターの性能に限界がある。そこで、光源と DMD 素子をそれぞれ独立にソフトウェア制御するシステム(x-MiLSS)を新たに構築した。本システムの性能は、以下に要約される。

- ① 任意の大きさの複数のターゲットに光を照射できる(max, 90 targets)
- ② ターゲットごとに照射タイミングを変えられる(max, 4 kHz)

- ③ ターゲットごとに任意の波長の光が照射できる
- ④ 光強度は、LED レベルからレーザーダイオードまで可能
- ⑤ マッピングに対応
- ⑥ ファイバーカップルタイプにより、あらゆる光学系に対応可能

機能的に多様なオプトジェネティクス分子と MiLSS, x-MiLSS を組み合わせることにより、ニューロンネットワークの基礎研究および中枢神経作用薬のアッセイなどの応用研究の進展が期待される。

意思決定のように不連続なダイナミクスに関連した現象として、入力の変化が小さいにも関わらず出力の差が顕著に拡大する bifurcation が挙げられる。これとは逆向きに、感覚や記憶のような入力を適応的に行動出力とバインドさせる神経系においては、出力側の変化に応じて入力の変化をダイナミックに変化させるメカニズムの存在もまた検討されるべきものと考えられる。そこで、海馬の局所回路において出力側の変化が入力側に影響を及ぼす可能性を検討した。我々はチャンネルロドプシン2 発現ラットと2点の局所光刺激手法を用いて、海馬急性スライスにおいてシナプス前ニューロン(CA3)の興奮性がシナプス後ニューロン(CA1)とのペアリング刺激のパターンに依存して変化することを発見した。シナプス前ニューロンの興奮性の変化を追跡するため、持続的な光刺激条件下の発火率を細胞外記録にて取得した。ペアリングが因果的な場合、すなわちシナプス前ニューロンと後ニューロンが同期的に発火するペアリング刺激をした際、シナプス前ニューロンの発火率が上昇した。一方、ペアリングが非因果的な場合、すなわちシナプス後ニューロンが抑制された状態で前ニューロンが発火するペアリング刺激の場合、発火率が低下した。これらは、出力側の変化に応じて入力側のレンジが動的に変化することを意味しており、出力側の状況に応じて適応的に回路形成が為されている可能性を示唆するものである(Ohta et al., 2013) シナプス前ニューロン活動とシナプス前ニューロン活動のペアリングにより、スパイクタイミング依存的に、LTP/LTD がシナプス後性に引き起こされることについては、さまざまなシステムで報告されているが、シナプス前ニューロンの興奮性の可塑的変化が誘導されることについては、培養ニューロンを用いた Mu-ming Poo グループの報告が先行している(Fitzsimonds et al., 1997; Ganguly et al., 2000; Tao et al., 2000)。しかし、海馬の神経回路については、本研究が世界に先駆けている。海馬スライスのネットワークは単純ではないので、Poo らのシステムと同じ現象ではない可能性があり、今後の検証が必要である。しかし、シナプス後ニューロンとシナプス前ニューロンがパラレルに活動性が変動することは、アトラクター形成のメカニズムとして重要な発見である。

てんかんモデル動物では、海馬歯状回顆粒細胞が内分子層に異所性の投射をすることにより、異常なアトラクター回路を形成することが報告されている。しかし、これらの先行研究の多くは、Timm 染色法などの亜鉛染色法によるものであり、苔状線維終末選択的に高濃度の亜鉛が分布していることを前提としている。そこで、歯状回顆粒細胞選択的にシナプトフルオリンを発現するトランスジェニックマウス(TV-42, Araki et al., 2005)を用いて、ピロカルピンてんかんモデル動物を作製した。シナプトフルオリンは、シナプス小胞 v-SNARE タンパク質の一つ synaptobrevin/VAMP-2 と pH 感受性 GFP の融合タンパク質なので、亜鉛の分布を前提としないシナプス前終末の分布を検証することができる。その結果、Timm 染色法と同等ないしより高い感度で内分子層への投射が認められた。また、これらの終末にシナプス小胞が集積し、シナプス前終末として機能していることが示唆された。さらに、CA3 領域においても、放線層などにおいて、シナプトフルオリン陽性のシナプス前終末を多数認めた。したがって、これらの領域においても、新しいシナプスが形成され、情報の流れが変化していることが示唆される(Ito et al., 2012)。てんかんモデル動物において歯状回顆粒細胞の反動的投射が異所的に形成されることについては、Timm 染色法などの亜鉛染色法を用いた多くの先行研究があるが、シナプス小胞マーカーを用いた研究は、本研究が世界に先駆けている。これにより、機能的なシナプスが形成されていることが初めて証明された。

海馬歯状回においては、成体においても顆粒細胞が新生されている。ニューロン新生は、ネットワーク活動に依存し、アトラクター形成に関与していることが示唆されている。また、その異常がてんかん発症のメカニズムの一つとして重要である。しかし、海馬の神経幹細胞が活動依存的にニューロンに分化するメカニズムは未解明である。われわれは、成体ラット海馬歯状回からクローニングされた神経幹細胞 PZ5 をモデル系に用い、PZ5 から産生されるニューロンが L 型 Ca^{2+} チャンネルの

活性化により増加し、その抑制により減少することを見出した。さらに、そのプロセスの詳細を研究し、L 型 Ca^{2+} チャネルが臨界期における新生ニューロンの生存と成熟を促進することを明らかにした(Teh et al., 2014)。本研究は、ネットワーク活動と細胞内分子メカニズムを連関する仕組みを解明したものとして、重要である。細胞の分化・成熟過程が電気刺激などに依存する現象がさまざまな組織で報告されている。われわれは、ChRGR 遺伝子をマウスの筋芽細胞 C2C12 に組み込んだ。この改変型チャネル遺伝子導入で、青緑色光に感受性を持つ筋細胞を作り、リズム的に照射した。その結果、青緑色光の照射を受けた細胞は、収縮の最小構成単位である筋細胞内のサルコメア構造の発達が促進された。また、このように成熟した筋細胞が、光刺激に応答して収縮することも確かめた。この効果はChRGRを発現する細胞のみで認められた。1秒に1回の周期的な細胞内カルシウム振動が最も効率的に成熟した筋細胞への分化を進めることも突き止めた(Asano et al., 2015)。この研究で開発された新技術は、光を照射するだけで特定の時間に、特定の細胞または細胞群を活性化させて細胞の成長・成熟を促進させる。その結果、光照射に応答して収縮する能力を獲得した骨格筋細胞がえられる(Asano et al., 2012)。つまり、運動ニューロンの主要な機能を「オール光」で代替できる。今後、ヒトの細胞で効果を確かめる必要はあるが、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの筋力低下の難病を光照射で治療できる原理を示した点にこの研究の意義がある(Asano et al., 2013)。また、マイクロマシンの駆動源となるバイオアクチュエータを実現するものとして期待される。

W-TChR2V4 ラットでは中枢および末梢のさまざまなニューロンが ChR2 を発現しており光刺激できることを明らかにした。たとえば、脊髄後根神経節においては、機械刺激に応答する大型のDRGニューロン選択的にChR2が発現しているが、傷害刺激に関与する小型のDRGニューロンには発現していなかった。また、メルケル小体、マイスナー小体などの末梢機械受容器にもChR2が発現しており、皮膚の光刺激が機械受容感覚を誘発することを報告した。本ラットにパターン化された光照射を組み合わせることにより、末梢触覚刺激の時空間パターンにともなう大脳皮質の状態遷移研究のモデルシステムが得られることが示唆される(Ji et al., 2012)。本研究は、本来感覚できないエネルギーや情報の知覚を有するラットの作製という生物学的重要性とともに、感覚研究の革新的モデルシステムの確立という方法論的重要性を併せ持っている。このような報告は、世界的にも前例がなく、高い関心を集めている。たとえば、本成果がPLoS ONE 2012 March 7(3)に電子掲載後のわずか2日間に2400回以上閲覧され、2015年3月までに1000回以上ダウンロードされている。本ラットは、汎用性の高い光刺激実験動物モデルとして、国内外の複数の研究機関に配布され、それぞれの研究を促進している(Abe et al., 2012; Hernandez et al., 2014)。

本ラットに関する最新の成果として、ChR2 が三叉神経節の機械受容ニューロンや頬ひげ(ウイスカ)毛包を包み込むように密に分布している機械受容神経終末にも発現していることを報告した。一次体性感覚野においては、ウイスカの2次元的な配列に対応した2次元的なバレル構造が形成されている(バレル野)。すなわち、ウイスカに接触した物体の形や運動などの時空間パターン情報は、バレル野の時空間的活動パターンに反映される。ウイスカバレル野は、体性感覚におけるパターン認識やその発達・可塑性の優れたモデルになっている。ウイスカ床光刺激に対する応答を、反対側大脳皮質バレル野において計測したところ、青色光照射に同期したユニット活動(MUA)の上昇および局所フィールド電位(LFP)の変動を計測した。バレル野MUAは、反対側のウイスカ床の青色光照射に同期したバースト活動(Light-evoked burst, LEB)、LEBに引き続いた活動休止期、10-20Hzの頻度で繰り返すアフターバーストから構成されていた。また、LFPについては、光照射に同期したネガティブ応答とこれに引き続くスピンドル振動(10-20 Hz)が認められた。このような状態遷移応答は、ウイスカ光刺激の時間・空間的パターンに依存しており、知覚パターンの脳内表現の一種であると考えられる。このような実験系は、世界的に類例がなく、それぞれのウイスカを独立にパターン刺激する道が開かれた(Honjoh et al., 2014)。これは、感覚生理学の分野におけるマイルストーンであるとともに、アトラクターとその状態遷移の研究を進展させることが期待される。その第一歩として、W-TChR2V4 ラットのウイスカに対する光刺激パターンを報酬などに関連付けて学習させるシステムを開発した。これにより、パターン学習にともなう大脳皮質状態遷移の解明が促進される。

UASプロモーターの下流に最適化された改変チャネルロドプシン(Wang et al., 2009)の一つ、

チャンネルロドプシンワイドレシーバー(ChRWR)をコードした配列を有する UAS:ChRWR-EGFP トランスジェニック・ゼブラフィッシュを作製した。これをエンハンサートラップ法により作られた Gal4 トランスジェニック・ゼブラフィッシュ系統の一つ SAGFF36B (Asakawa et al., 2008)と交配し、Rohon-Beard ニューロン特異的に ChRWR を発現する個体を得た。このようにして得られたトランスジェニック・ゼブラフィッシュの体幹部に青色光(480 nm)・緑色光(540 nm)・赤色光(600 nm)の照射を行い、前2者において Rohon-Beard ニューロンの光駆動による逃避反射行動の誘発に成功した(Umeda et al., 2013)。本研究は、チャンネルロドプシンをコンディショナルに発現するゼブラフィッシュとして汎用性の高いものの最初の報告であり、国内外の複数の研究機関に配布され、それぞれの研究を促進している(Kimura et al., 2013)。

3. 7: 扁桃体局所回路の解明(柳川グループ)

扁桃体局所回路では錐体細胞とGABAニューロンが主要な構成要素であり、GABAニューロンには複数のサブタイプがある。そこで、扁桃体 GABA ニューロンサブタイプの発現分布の特徴を明らかにする目的で、GABA ニューロンに Venus 蛍光タンパク質が発現している VGAT-Venus トランスジェニックマウスを用いて、GABA ニューロンサブタイプの化学マーカーの発現について、免疫染色法を用いて解析を行った。最初に、カルシウム結合タンパク質のパーブアルブミン(PV)、カルビンディン-D28K (CB)、カルレチニン (CR)が発現する細胞について検討した結果、(1)扁桃体外側核(LA)と基底外側核(BLA)では多数の GABA ニューロンでカルシウム結合タンパク質の発現があること、(2) CR 陽性細胞は、PV 陽性細胞、CB 陽性細胞とは異なるサブタイプに属することを明らかにした。それから、新規のカルシウム結合タンパク質セクレタゴジン(scgn)の分布を調べた結果、扁桃体中心核(CA)に発現があることを明らかにした(Mulder et al., 2010)。さらに、大脳皮質 GABA ニューロンサブタイプの化学マーカーである血管作動性腸管ペプチド (VIP)、ソマトスタチン(SST)、コレシストキニン(CCK)、 α -アクトニン扁桃体での分布を調べた結果、(1) VIP、SST および CCK は、CA に神経終末様シグナルが限局して発現があること、(2) α -アクトニンは扁桃体での発現がないことを明らかにした。

ラット扁桃体基底外側核錐体細胞より自発的で約 1Hz 周期の同期抑制性シナプス後電流が観察される。この抑制性ネットワークオシレーションの生成メカニズム解明を目的として VGAT-Venus トランスジェニックラットの扁桃体スライス標本を用いて、GABA ニューロンから直接記録を行った。扁桃体 GABA ニューロンからのホールセル記録した結果、以下のことを明らかにした。(1) GABA ニューロン上で周期的な興奮性シナプス後電流/電位 (EPSCs/EPSPs) が観察され、発火閾値を超えることによって周期的活動電位バーストが発生した。(2) オシレーションを示した GABA ニューロンの電気生理学的な発火パターンを解析したところ、持続的脱分極刺激中に複数のスパイク群に分かれるような間欠的バースト活動電位発射パターン(“stutter-firing 細胞”様パターン)、レギュラータイプ、ファーストタイプの 3 種類の発火特性をニューロンに分類された。(3)ドーパミンはこれらの GABA ニューロンに入力する EPSP バーストのサイズおよび周期性を修飾した。

GABA はグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD; GAD65 と GAD67 の 2 型存在)により生合成される。恐怖などの情動行動機能におけるパーブアルブミンニューロン(PV ニューロン)からの GABA 神経伝達の役割を明らかにする目的で、PV ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス(PV-GAD67 KO マウス)を作出し、組織学的解析、生化学的解析、行動解析、電気生理学的解析を行った。まず GAD67-flox マウスと PV-Cre マウスとを交配して、PV-GAD67 KO マウス、ヘテロ接合体とホモ接合体を作製した。免疫染色により PV ニューロンで GAD67 発現が低下(ヘテロ接合体)あるいは欠損(ホモ接合体)していることを確認した。ウェスタンブロットで大脳皮質の GAD65 と GAD67 の発現レベルを抗 GAD65/67 抗体で検討した結果、ホモ接合体ではコントロール(GAD67-flox マウス)に比較し、GAD67 の発現が低下し、GAD65 の発現が上昇していた。また、ホモ接合体では、てんかん様の痙攣発作が観察され生後 2 月齢まで約 20%が死亡した。一方、ヘテロ接合体では、痙攣発作は観察されなかった。それから、免疫組織化学的解析により、PV シグナル陽性細胞密度およびペリニューラルネット陽性細胞密度の低下が観察された。ヘテロ接合体とコントロール(GAD67-flox マウス)について行動解析を行い、比較検討した。扁桃体が関連する恐怖条件付き学習や不安レベル(高架式十字迷路テストおよび明暗テスト)では両者に差異がなかった。一方、ヘテロ接合体

において聴覚性驚愕反応におけるプレパルス抑制の低下、自発運動量におけるMK801感受性の亢進、3チャンバーテストにおける社会行動の変化(新規嗜好性の低下)が観察された。ヘテロ接合体とコントロールから急性海馬スライス標本を用いたパッチクランプ法による電気生理学的解析を行った。その結果、ヘテロ接合体で、抑制性シナプス伝達(IPSC)の入力出力関係の減弱に加えて、NMDA 受容体の電流-電圧曲線の異常が観察された。また、組織学的解析により、PV-GAD67 KO マウスヘテロ接合体ではスパイン密度の増加が観察された。プレパルス抑制の低下、MK801 感受性の亢進、社会行動の変化はいずれも統合失調症モデルマウスで報告されている。統合失調症死後脳の研究では、PV ニューロンにおける GAD67 の発現低下が報告されているが、GAD67 発現低下が統合失調症の病態に関連するかどうか不明であった。本研究の結果は、PV ニューロンからの GABA 神経伝達の障害が統合失調症の病態に寄与していることを示唆する。また、GABA 神経伝達の障害が NMDA 受容体の機能異常と関連することを明らかにした(Fujihara et al., 2015)。一方、PV-GAD67 KO マウスは統合失調症の GABA 仮説を検証する上で貴重なモデル動物となる。例えば、統合失調症患者では γ オシレーションの障害や成体海馬新生ニューロンの成熟の障害が報告されている。そこで、PV-GAD67 KO マウス、そして比較のためにソマトスタチンニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウス(SST-GAD67KO マウス)を用いて検討した結果、PV-GAD67 KO マウスで γ オシレーションの減少が観察された(虫明チームとの共同研究)(Kuki et al. 2015)。また、成体海馬新生ニューロンの成熟マーカーであるカルビンデインの発現低下が観察された。今後は、これらの知見を基にしてさらに統合失調症の病態解明を進める。

扁桃体での局所回路の動態を明らかにする目的で、テトラサイクリン誘導システムを利用し、GABA ニューロンにチャネルロドプシン (ChR) などの機能プローブを安定的に発現させる方法について検討した。小胞型 GABA トランスポーター (VGAT) は前脳(大脳皮質、海馬、扁桃体を含む)において GABA ニューロン特異的に発現する。そこで、VGAT 遺伝子にテトラサイクリントランスアクチベーター-2 (tTA2; 改変した tTA) をノックインした VGAT-tTA2 (Δ neo) マウスを作製した。tetO プロモーターの下流に ChR 遺伝子と YFP 遺伝子を配置した Act-ChR ノックインマウスとを交配し、得られたダブルトランスジェニックマウス産仔の脳組織切片について検討したが、YFP の発現は認められなかった。今後は、異なるレポーターマウスあるいはウイルスベクターとの併用について検討する。一方、GAD67-GFP ノックインマウスと順行性色素を利用し、海馬 CA1 領域から扁桃体基底内側核へ投射するニューロンでは、標的の一部が GABA ニューロンであることを明らかにした(Müller et al., 2012)。

3.8 動的イメージング計測による状態遷移機構の解明とモデル化-オプトジェネティック実験系の作成(東北大学 小山内グループ)

(1)研究実施内容及び成果

研究実施項目:光学計測と多機能電極の開発

In vivo イメージングシステムの構築に向けて、イメージング、光刺激用の極微細蛍光内視鏡及び専用光学システムの開発を虫明グループ、八尾グループ、企業と協同で行った。

極微細蛍光内視鏡は、イメージファイバと GRIN レンズから構成されている。この内視鏡は先端径 350 μm という微細な直径でありながら、10,000 画素という高い分解能を持つ。この内視鏡の空間分解能は実測で約 4 μm であり、十分単一細胞を識別できる。これはこれまで報告されているイメージファイバを用いた内視鏡型蛍光顕微鏡の中でも、最も侵襲度が低く、空間分解能も最も高い。

プロトタイプではこの内視鏡部分をレーザー共焦点顕微鏡と結合させ、脳スライス標本中の単一細胞が発する GFP 蛍光を捉えることができただけでなく、カルシウムイメージングを行うことに成功した。しかし、このプロトタイプは in vivo 脳機能イメージングを行うには、可搬性、簡易性の点から問題があった。そこで、極微細蛍光内視鏡専用のイメージングシステムを企業と共同で開発している。専用のイメージング装置は、30 cm 四方以下の大きさであるため、可搬性に富む。加えて蛍光色素の励起光源には小型半導体レーザーを使用しているため小型であり、イメージング装置との結合には光ファイバーを用いるため、光学装置

と分離して配置することが可能である。これらの特徴は自由行動下の動物に対して機能イメージング及びオプトジェネティクス実験を行うために十分な条件を備えている。この極微細蛍光内視鏡システムを用いて、直径 $4\ \mu\text{m}$ の蛍光ビーズの観察、GAD67-GFP マウス全脳標本中の大脳皮質及び線条体の GABA ニューロンの可視化に成功している。本光学システムは、in vivo 深部脳機能イメージングの有用なツールとなり得る。

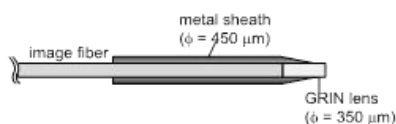


図: 極微細蛍光内視鏡先端部 (上) と専用の光学系 (下)

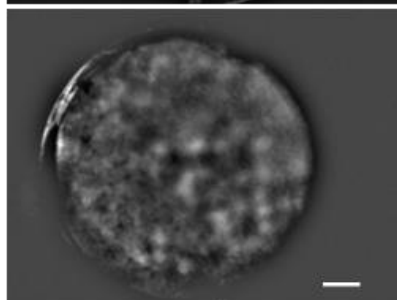
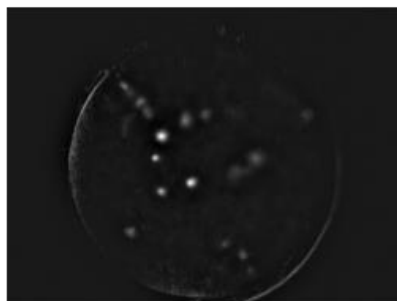


図: 極微細蛍光内視鏡及び専用イメージングシステムで得られた直径 $4\ \mu\text{m}$ の蛍光ビーズ画像 (上) と大脳皮質 GABAergic ニューロンが発する GFP

3.9 動的イメージング計測による状態遷移機構の解明とモデル化-神経細胞とアストロサイトの slow oscillation (東北大学 小山内グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

研究実施項目: 大脳皮質-基底核ループの状態遷移機構の解明

細胞内カルシウムは、カルシウム依存性カリウムチャネルの活性調節などを介して、ニューロンの入出力特性を遷移させ、大脳皮質-基底核ループの状態遷移を引き起こす鍵になっているであろうとの観点から、大脳基底核線条体における slow Ca^{2+} oscillation の発生メカニズムの解明、及びその特徴の解析を行った。その結果、ニューロン、アストロサイトにおいて、持続時間が最大 200 s の slow Ca^{2+} oscillation が観測された。これまでのところ、この slow Ca^{2+} oscillation は線条体でのみ観察されており、大脳基底核特異的な現象である。薬理学実験により、この slow Ca^{2+} oscillation は、細胞内カルシウムストアを枯渇させることにより消失し、テトロドトキシン非感受性のもも含まれる。加えて IP3 受容体の阻害及び代謝型グルタミン酸受容体の 5 型 (mGluR5) を阻害することにより消失することから、mGluR5-IP3 の経路が、この slow Ca^{2+} oscillation の発生メカニズムであることが分かった。また、この slow Ca^{2+} oscillation は細胞間で同期していた。

それぞれの細胞から得られる slow Ca^{2+} oscillation は不規則であるが、大脳皮質との神経結合の有無により、その周期性が変化することが分かった。さらにこのカルシウムリズムには有意な相関がある細胞ペアが多数存在するが、活動電位阻害によりその相関ペア数は減少する傾向にあった。これらの結果から、線条体における slow Ca^{2+} oscillation は、大脳皮質からの入力により制御を受けていることが示唆された。

この生理的意義を推定するために、 Ca^{2+} ダイナミクスを導入した線条体投射ニューロンのモデル細胞を作成し、カルシウムイメージングで得られた slow Ca^{2+} oscillation の時系列データにより細胞体の Ca^{2+} 濃度を固定する “ Ca^{2+} -clamp” シミュレーションを行った。その結果、slow Ca^{2+} oscillation が Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネル、特に SK チャネルを介してニューロンの発火特性を変化させていることが示唆された。

一方、大脳基底核は、大脳皮質から入力を受け、大脳皮質に出力をしているループ回路を形成しており、この大脳皮質—大脳基底核ループは、運動制御、行動選択などに重要な役割を担っていると考えられている。パーキンソン病では、大脳基底核に障害が発生し、症状が現れると考えられているが、その結果、大脳皮質—大脳基底核ループ全体の神経活動に異常が現れると考えるのは当然のことである。しかし、パーキンソン病における大脳皮質の神経活動の異常に関する報告は少なく、また、大脳基底核の異常とどのようにリンクしているのかを詳細に調べた報告は少ない。このように複数の領域間の活動変化を捉えるためには、全脳の活動を同時に計測する必要がある。そこで、活動依存性マンガン造影 MRI (Activation-induced manganese-enhanced MRI, AIM-MRI) を用いて、パーキンソン病モデルマウスの全脳神経活動計測を行った。AIM-MRI では自由行動下の動物の神経活動履歴を計測することが可能である。パーキンソン病モデル動物の神経活動を健常動物と比較したところ、大脳基底核線条体に神経活動の昂進が見られたが加えて、その直上の大脳皮質運動野にも神経活動の昂進が観察された。これは、大脳皮質の神経活動と大脳基底核の神経活動が連関していることを直接示している。つまり、パーキンソン病による大脳基底核の状態遷移が、大脳皮質の状態遷移を引き起こしたことを示唆している。このような計測・解析法は、神経回路同士の相互作用を広い領域で捉えることができるため、脳内の状態遷移の相互関係を解析することができる (Kikuta et al., 2015)。

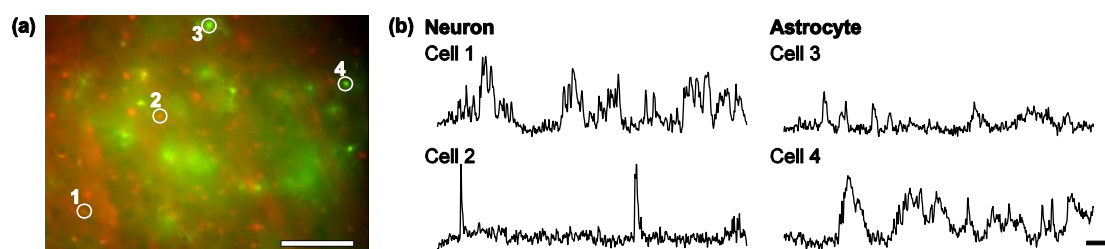


図: (a) GFAP-GFP マウス線条体スライスの蛍光写真。スケールバー: 100 μm 。 (b) ニューロン、アストロサイトにおける自発 Ca^{2+} リズム。スケールバー: 横軸 100 s, 縦軸 Ca^{2+} 変化量。



図: (左) 構築した線条体投射ニューロンモデル。スケールバー: 横軸 100 s, 縦軸 Ca^{2+} 変化量。 (右) Ca^{2+} 振動の時系列データで “ Ca^{2+} -clamp” した際のモデル投射ニューロンの自発発火の変化。上段: 膜電位 (スケールバー: 横軸 5 s, 縦軸 20 mV)。下段: 細胞内 Ca^{2+} 濃度 (スケールバー: 横軸 5 s, 縦軸 100 nM)。

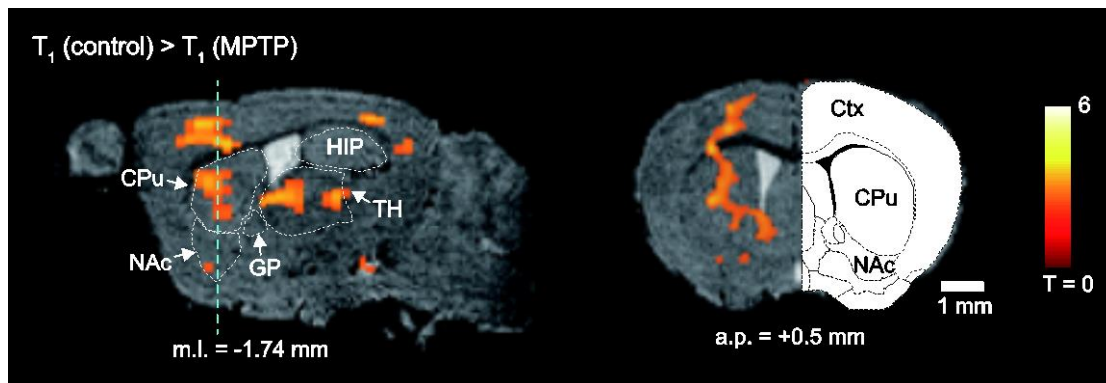


図: AIM-MRI により、パーキンソン病モデルマウスの神経活動が健常動物と比べて昂進している領域。Statistical parametric mapping (SPM) 解析により、有意に ($p < 0.025$) 神経活動が昂進していた領域に色付けがしてある。(Kikuta et al., 2015)

3.10 動的イメージング計測による状態遷移機構の解明とモデル化-大脳皮質回路の状態遷移(東北大学 小山内グループ)

研究実施項目: 大脳皮質回路の状態遷移機構の解明

多細胞カルシウムイメージングにより、大脳皮質局所神経回路における、振動現象の解析を行った。柳川らの開発した GAD67-GFP マウス及び sulforohdamine 101 を用いて、GABA ニューロン、アストロサイト、錐体細胞 を同定した上で多細胞から自発活動を計測した。その結果、多くの錐体細胞では 1 Hz 以下のカルシウム濃度上昇が観察された。これは up-state, down-state の遷移に伴う slow oscillation が観察できていることを示している。この振動現象は、周波数解析の結果、ほぼ一定周期で続いていた。しかし、まれに生じる GABAergic ニューロンのバースト活動(大きなカルシウム濃度上昇)に伴って多くの錐体細胞でその状態が遷移した。ある錐体細胞では、GABAergic ニューロンの発火に同期して、up-state の延長が観察された。その他の複数の錐体細胞では、GABAergic ニューロンの発火の後、しばらくたってから slow oscillation の周期が一定時間変化した。その変化の方向は、周期を短くする方向のものと長くする方向のもの両者の状態が観察された。この現象は大脳皮質 GABAergic ニューロンの活動が錐体細胞の slow oscillation の状態を遷移させている、つまり、錐体細胞のモードシフトを抑制性ニューロンが担っていることを示していると考えられる。

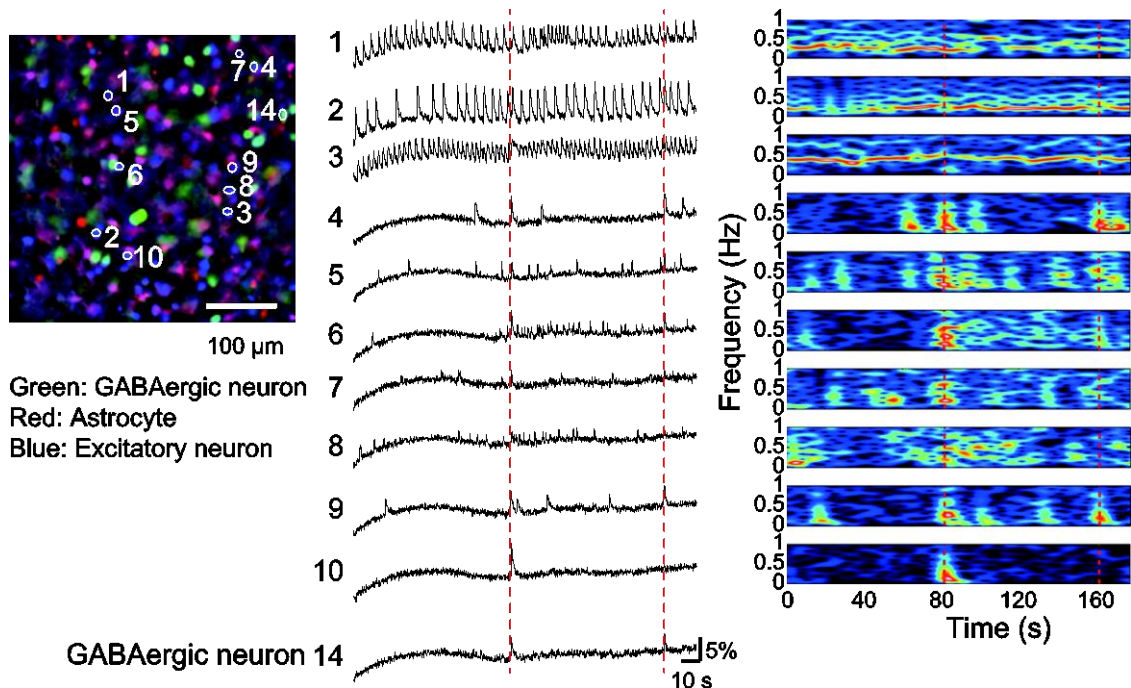


図: (左)GAD67-GFP マウスの大脳皮質スライス標本をカルシウム感受性蛍光色素 Fura-2 LR 及びアストロサイトマーカー sulforhodamine 101 で染色した際の蛍光写真。(中) Ca^{2+} 振動の時系列データ。(右) 錐体細胞の時系列データの周波数解析結果。GABA ニューロン (14 番) で大きな Ca^{2+} 上昇が観察されたタイミング、つまりバースト発火したタイミングと同期して、多くの錐体細胞の振動パターンに変化が生じている。

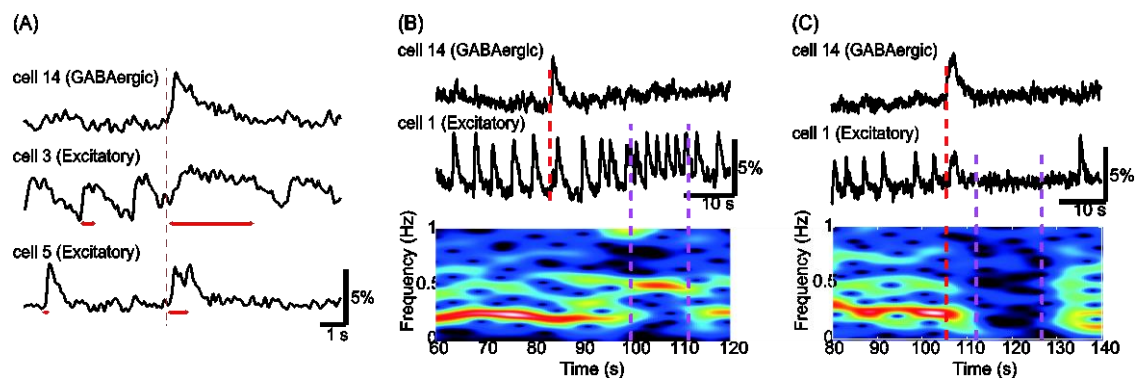


図: (A)GABAergic neuron の発火に伴い、興奮性細胞の up-state が延長した例。(B, C) GABAergic neuron の発火に伴い、時間遅れを伴って、興奮性細胞の up-, down-state の遷移リズムが変化した例。周波数が上がった場合 (B) と下がった場合 (C) とが観察された。

3. 11 動的イメージング計測による状態遷移機構の解明とモデル化-アンサンブル可視化

研究実施項目: in vitro カルシウムイメージングによる、ニューロン活動のアンサンブル計測

大脳皮質スライス標本を用いて、カルシウムイメージング法による神経活動のアンサンブル計測を行った。その結果、経シナプスの皮質内信号伝播を可視化することに成功した。その信号伝播は大脳皮質の層に垂直方向に伝播し水平方向にはあまり伝播しないという、いわゆるカラム様であった。この信号伝播の特徴は物理的な神経回路構造によるものではなく、抑制性シナプス伝達により達成されていることを明らかにした。

大脳基底核線条体ニューロンにおいて、カルシウムイメージングによる、ニューロン活

動のアンサンブル計測を行った。その結果、細胞外液の K^+ 及び Mg^{2+} 濃度を調整することにより、興奮性を高めた状態における線条体ニューロンの発火頻度は、大脳皮質を切り離れたスライス標本では上昇傾向にあるものの、大脳皮質付の線条体スライスではほとんど変化がなかった。この結果は、線条体の 90% 以上を占める投射ニューロンに抑制性の入力を与えている介在ニューロンに対する大脳皮質からの入力、線条体投射ニューロンへの入力と同期していることを示唆しており、線条体投射ニューロンの自発発火頻度が極めて低い原因は、投射ニューロンと介在ニューロンへの皮質からの同期入力の原因であると考えられる。これは、大脳皮質の発火リズムが線条体の発火リズムに大きな影響を与えていることを示唆する。また、この線条体投射ニューロンの自発神経活動は、まれではあるが、同期することがあることと、その同期細胞集団に参加する神経細胞は同期活動ごとに異なることが観察された。

研究実施項目：生理学的な現象の背景になる神経機構のモデル化

大脳基底核線条体のモデル化及びシミュレーション実験は先に述べた通りである。

大脳皮質の状態遷移メカニズムを推定するために、5 層錐体細胞のモデル化を行った。この錐体細胞モデルには、transient-, persistent- Na^+ チャネル、A-type, delayed rectifier, very slow K^+ チャネル、BK チャネル、SK チャネル、電位依存性 Ca^{2+} チャネル、HCN (Ih) チャネル、のチャネル群を導入し、細胞内カルシウム制御機構として、 Na^+/Ca^{2+} -exchanger, Ca^{2+} -ATPase 及び、細胞内拡散、細胞内カルシウム結合タンパク質を導入した。これらのイオンチャネル等は、実際の錐体細胞の分布に則して樹状突起、細胞体、軸索に分布させた。この錐体細胞モデルに電流注入を行ったところ、皮質 5 層で観察される regular spiking タイプの錐体細胞と酷似した発火パターンを示した。現在このモデル細胞に抑制性ニューロンからの入力を与えた際の応答のモデル化を進めている。

研究実施項目のまとめ

各実施項目から、情報表現と振動、振動と背景にある抑制細胞のサブタイプ、局所の脳回路の共振性の関係性が理解される。これらの成果は神経精神科の病態を理解する事に貢献すると思われる。横断的に関連付けて理解できる主要な結果を状態遷移と維持に分けて以下にまとめた。

	状態維持	状態遷移	備考
内側運動野	β波増強とγ波低下	β波低下とγ波増加	両手順序課題
海馬光操作	10Hz光刺激で共鳴	誘発脳波から発作波へ	てんかん発作
皮質光操作	1、10Hz共鳴現象	光応答性無い細胞も広く動因	引き込み現象
PVGAD67KO の除波振動	高周波の層別異常 (ガンマ・ベータ)	徐波アップ間隔延長傾向	ケタミン徐波期の ラット前頭葉
抑制細胞サブ タイプ	PV抑制細胞が低下 SST細胞の増加？	ガンマ波の生成にはPV抑制細胞の活動関与、細胞体近傍の抑制と、SSTの相対的抑制による樹状突起部の入力開放	回路モチーフとの振動の各帯域が対応

抑制細胞の回路モチーフが 回路の振動特性と合致することが知られている。PV 細胞、SST 細胞は 大脳皮質、海馬、基底核、扁桃体に同様に存在しており、ある程度共通の特性を保持している。そのために同じ振動数には各領域で対応する抑制細胞サブタイプが関与することが示唆される。

さらに プロジェクトの成果と関係する臨床的な疾患として てんかん 統合失調症、パーキンソン病の3つを取り上げて意義を検討した。

	てんかん	統合失調症	パーキンソン病
病態生理	異常同期波と伝搬 海馬は好発部位	ネットワーク異常 ガンマ波の異常	ベータ波の亢進 動作開始、切替障害
プロジェクトの 成果と関連性	海馬光操作で発作波 の誘発容易、引き込み と進行波の影響で発 作波に遷移	PV細胞GAD67低下で 皮質内振動異常 皮質内の維持・遷移 のバランス不安定	皮質ベータ波亢進は状 態維持を強くし、動作・ 行動の変化困難 更新期にベータ波低下 とガンマ波亢進

今後、てんかん 統合失調症、パーキンソン病は 振動異常を伴うネットワーク病態として、さらに研究していくことが期待される。その背景に 抑制細胞のサブタイプの機能障害が、病気の原因の違いにもかかわらず存在すると考えられる。正常状態での機能の理解を踏まえて、病態ではどのような神経回路の障害が伴うかを理解することで、病態理解、治療に関して研究が進むと期待される。

§ 4 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際 (欧文) 誌 52 件)

■原著論文(国際(欧文)誌)

1. Tomita H, Sugano E, Fukazawa Y, Isago H, Sugiyama Y, Hiroi T, Ishizuka T, Mushiake H, Kato M, Hirabayashi M, Shigemoto R, Yawo H, Tamai M. (2009) Visual properties of transgenic rats harboring the channelrhodopsin-2 gene regulated by the thy-1.2 promoter. *PLoS ONE*. 4: e7679.
2. Mulder J, Zilberter M, Spence L, Tortoriello G, Uhlén M, Yanagawa Y, Aujard F, Hökfelt T, Harkany T. (2009) Secretagogin is a Ca²⁺-binding protein specifying subpopulations of telencephalic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106: 22492-22497.
3. Chen L, McKenna JT, Leonard MZ, Yanagawa Y, (2010) McCarley RW, Brown RE. GAD67-GFP knock-in mice have normal sleep-wake patterns and sleep homeostasis. *Neuroreport*. 21: 216-220.
4. Kameyama K, Sohya K, Ebina T, Fukuda A, Yanagawa Y, Tsumoto T. (2010) Difference in binocularity and ocular dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *J Neurosci*. 30: 1551-1559.
5. Wen L, Wang H, Tanimoto S, Egawa R, Matsuzaka Y, Mushiake H, Yawo H. (2010) Opto-current-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channelrhodopsin. *PLoS ONE*. 5: e12893.
6. Yokose J, Ishizuka T, Yoshida T, Aoki J, Koyanagi Y, Yawo H. (2011) Lineage analysis of newly generated neurons in organotypic culture of rat hippocampus. *Neurosci Res*. 69: 223-233.
7. Osanai M, Tanaka S, Takeno Y, Takimoto S, Yagi T. (2010) Spatiotemporal properties of the action potential propagation in the mouse visual cortical slice analyzed by calcium imaging. *PLoS ONE*. 5: e13738.
8. Lütcke H†, Murayama M†, Hahn T, Margolis DJ, Astori S, Borgloh SMA, Göbel W, Yang Y, Tang W, Kügler S, Sprengel R, Nagai T, Miyawaki A, Larkum ME, Helmchen F, Hasan MT. (2010)(† equal contribution to this work) Optical recording of neuronal activity with a genetically encoded calcium indicator in anesthetized and freely moving mice. *Front Neural Circuits*. 4: 9.
9. Mulder J, Spence L, Tortoriello G, DiNieri JA, Uhlén M, Shui B, Kotlikoff MI, Yanagawa Y, Aujard F, Hökfelt T, Hurd YL, Harkany T. (2010) Secretagogin is a Ca²⁺-binding protein identifying prospective extended amygdala neurons in the developing mammalian telencephalon. *Eur J Neurosci*. 31: 2166-77.
10. Uchida T, Oki Y, Yanagawa Y, Fukuda A. (2011) A Heterozygous Deletion in the Glutamate Decarboxylase 67 Gene Enhances Maternal and Fetal Stress Vulnerability. *Neurosci Res*. 69: 276-282.
11. Nagata-Kuroiwa R, Furutani N, Hara J, Hondo M, Ishii M, Abe T, Mieda M, Tsujino N, Motoike T, Yanagawa Y, Kuwaki T, Yamamoto M, Yanagisawa M, Sakurai T. (2011) Critical role of neuropeptides b/w receptor 1 signaling in social behavior and fear memory. *PLoS ONE*. 6: e16972.
12. Shinomoto S, Omi T, Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J. (2011) Deciphering elapsed time and predicting action timing from neuronal population signals. *Front Comput Neurosci*. 5: 29.
13. Katori Y, Sakamoto K, Saito N, Tanji J, Mushiake H, Aihara K. (2011) Representational Switching by Dynamical Reorganization of Attractor Structure in a Network Model of the Prefrontal Cortex. *PLoS Comput Biol*. 7 : e1002266.
14. Matsuzaka Y, Akiyama T, Tanji J, Mushiake H. (2012) Neuronal activity in the primate dorsomedial prefrontal cortex contributes to strategic selection of response

- tactics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109 : 4633–4638.
15. Sakamoto K, Yamamoto K, Saito N, Tanji J, Mushiake H. (2012) Plan to execution through neuronal synchrony in the prefrontal cortex. *Advances in cognitive neurodyanamics*. 3: 331-337.
 16. Miyazaki A, Nakajima T, Shima K, Mushiake H. (2012) Neuronal activity in the prefrontal cortex during performance of a dual task consisting of a main- and an interrupting-task. *Advances in cognitive neurodyanamics*. 3: 795-801.
 17. Asano T, Ishizuka T, Yawo H. (2012) Optically controlled contraction of photosensitive skeletal muscle cells. *Biotechnol Bioeng*. 109: 199-204.
 18. Konno A, Honjo Y, Uchida A, Ishizuka T, Yawo H. (2011) Evaluation of Sindbis virus vector displaying immunoglobulin-binding domain - antibody-dependent infection to neurons in living mice. *Neurosci Res*. 71: 328-334.
 19. Ji Z-G, Ito S, Honjoh T, Ohta H, Ishizuka T, Fukazawa Y, Yawo H. (2012) Light-evoked somatosensory perception of transgenic rats which express channelrhodopsin-2 in dorsal root ganglion cells. *PLoS ONE*. 7: e32699.
 20. Osanai M, Yaguchi Y, Yamada N, Oboshi F, Yagi T. (2011) Spontaneous calcium changes in striatal cells. *Electronics and Communications in Japan*. 94: 43-52.
 21. Müller M, Faber-Zuschratter H, Yanagawa Y, Stork O, Schwegler H, Linke R. (2011) Synaptology of ventral CA1 and subiculum projections to the basomedial nucleus of the amygdala in the mouse: relation to GABAergic interneurons. *Brain Struct Funct*. 217: 5-17.
 22. Kuki T, Ohshiro T, Fukazawa Y, Matsuzaka Y, Yawo H, Mushiake H. (2013) Frequency-dependent entrainment of neocortical slow oscillation to repeated optogenetic stimulation in the anesthetized rat. *Neuroscience Res*. 75: 35-45.
 23. Okuyama S, Iwata J, Tanji J, and Mushiake H. (2013) Goal-oriented, flexible numerical operations by monkeys *Animal Cognition*. 16: 509-518.
 24. Iwata I, Shima K, Tanji J, and Mushiake H. (2013) Neurons in the cingulate motor area signal context-based and outcome-based selection of volitional action Experimental *Brain Res*. 22: 407-417.
 25. Matsuzaka Y, Akiyama T, Mushiake H. (2013) Participation of neurons in multiple sectors of medial frontal cortex undergoes dynamic alterations depending on the demand for volitional control of action. *Experimental Brain Res*. 229: 395-405.
 26. Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T , Hajime Mushiake H. (2013) Optogenetically induced Seizure and the Longitudinal Hippocampal Network. *PLoS ONE*. 8: e60928.
 27. Egawa R, Hososhima S, Hou X, Katow H, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. (2013) Optogenetic probing and manipulation of the calyx-type presynaptic terminal in the embryonic chick ciliary ganglion. *PLoS ONE*. 8: e59179.
 28. Sakai S, Ueno K, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Parallel and patterned optogenetic manipulation of neurons in the brain slice using a DMD-based projector. *Neurosci Res*. 75: 59-64.
 29. Tanimoto S, Sugiyama Y, Takahashi T, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Involvement of glutamate 97 in ion influx through photo-activated channelrhodopsin-2. *Neurosci Res*. 75:13-22.
 30. Umeda K, Shoji W, Sakai S, Muto A, Kawakami K, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Targeted expression of a chimeric channelrhodopsin in zebrafish under regulation of Gal4-UAS system. *Neurosci Res*. 75 : 69-75.
 31. Ito S, Ishizuka T, Yawo H. (2012) Remodeling of hippocampal network in pilocarpine-treated mice expressing synaptotfluorin in the mossy fiber terminals. *Neurosci Res*. 74 : 25-31.
 32. Ohta H, Sakai S, Ito S, Ishizuka T, Fukazawa Y, Kemuriyama T, Tandai-Hiruma M, Mushiake H., Sato Y, Yawo H, Nishida Y (2013) Paired stimulation between CA3

- and CA1 alters excitability of CA3 in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 534:182-187.
33. Wang ZH, Takada N, Uno H, Ishizuka T, Yawo H, Urisu T. (2012) Positioning of the sensor cell on the sensing area using cell trapping pattern in incubation type planar patch clamp biosensor. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 96: 44-49.
 34. Osanai M, Suzuki T, Tamura A, Yonemura T, Mori I, Yanagawa Y, Yawo H, Mushiake H. (2013) Development of a micro-imaging probe for functional brain imaging. *Neurosci Res*. 75: 46-52.
 35. McNally JM, McCarley RW, McKenna JT, Yanagawa Y, Brown RE. (2011) Complex receptor mediation of acute ketamine application on in vitro gamma oscillations in mouse prefrontal cortex: modeling gamma band oscillation abnormalities in schizophrenia. *Neuroscience*. 199: 51-63.
 36. McKenna JT, Yang C, Franciosi S, Winston S, Abarr KK, Rigby MS, Yanagawa Y, McCarley RW, Brown RE. (2013) Distribution and intrinsic membrane properties of basal forebrain GABAergic and parvalbumin neurons in the mouse. *J Comp Neurol*. 521: 1225-1250.
 37. Dimitrov EL, Yanagawa Y, Usdin TB. (2013) Forebrain GABAergic projections to locus coeruleus in mouse. *J Comp Neurol*. 521: 2373-97.
 38. Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiake H. (2013) Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS ONE*. 8: e60928.
 39. Kimura Y, Satou C, Fujioka S, Shoji W, Umeda K, Ishizuka T, Yawo H, Higashijima S. (2013) Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Curr Biol*. 23: 843-849.
 40. Nakajima T, Hosaka R, Tsuda I, Tanji J, Mushiake H. (2013) Two-dimensional representation of action and arm sequences in the pre-supplementary and supplementary motor areas. *J Neurosci*. 33: 15533-15544.
 41. Sakamoto K, Katori Y, Saito N, Yoshida S, Aihara K, Mushiake H. (2013) Increased firing irregularity as an emergent property of neural-state transition in monkey prefrontal cortex. *PLoS ONE*. 8: e80906.
 42. Kanno S, Lee S, Harashima T, Kuki T, Kino H, Mushiake H, Yao H, Tanaka T. (2013) Multiple optical stimulation to neuron using Si opto-neural probe with multiple optical waveguides and metal-cover for optogenetics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013*. 2013: 253-256.
 43. Kayakabe M, Kakizaki T, Kaneko R, Sasaki A, Nakazato Y, Shibasaki K, Ishizaki Y, Saito H, Suzuki N, Yanagawa Y. (2014) Motor dysfunction in cerebellar Purkinje cell-specific vesicular GABA transporter knockout mice. *Front Cell Neurosci*. 7: 286.
 44. Hernandez VH, Gehrt A, Reuter K, Jing Z, Jeschke M, Mendoza Schulz A, Hoch G, Bartels M, Vogt G, Garnham CW, Hiromu Yawo H, Fukazawa Y, Augustine GJ, Bamberg E, Kügler S, Salditt T, de Hoz L, Strenzke N, Moser T. (2014) Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Invest*. 124 : 1114-1129.
 45. Uno H, Wang Z, Nagaoka Y, Takada N, Obuliraj S, Kobayashi K, Ishizuka T, Yawo H, Komatsu Y, Urisu T. (2014) Improvements in the performance of an incubation-type planar patch clamp biosensor using a salt bridge electrode and a plastic (PMMA) substrate. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 193: 660.
 46. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. (2014) Both Neurons and Astrocytes Exhibited Tetrodotoxin-Resistant Metabotropic Glutamate Receptor-Dependent Spontaneous Slow Ca²⁺ Oscillations in Striatum. *PLoS ONE*. 9: e85351.
 47. Honjoh T, Ji Z-G, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Shibuya Y, Matsuzaka Y, Kawashima R, Mushiake H, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2.

- PLoS ONE*. 9: e93706.
48. Teh DBL, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Regulation of later neurogenic stages of adult-derived neural stem/progenitor cells by L-type Ca²⁺ channels. *Develop Growth Differ*. 56: 583-594.
 49. Miyako E, Russier J, Mauro M, Cebrian C, Yawo H, Ménard-Moyon C, Hutchison JA, Yudasaka M, Iijima S, De Cola L, Bianco A. (2014) Photofunctional nanomodulators for bioexcitation. *Angew Chem Int Ed*. 53:13121-5.
 50. Sandhu KV, Lang D, Müller B, Nullmeier S, Yanagawa Y, Schwegler H, Stork O. (2014) Glutamic acid decarboxylase 67 haplodeficiency impairs social behavior in mice. *Genes Brain Behav*. in press.
 51. Sakamoto K, Kawaguchi N, Yagi K, Mushiake H. (2014) Spatiotemporal patterns of current source density in the prefrontal cortex of a behaving monkey. *Neural Netw*. 62:67-72.
 52. Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, Mushiake H. (2015) Arm-use dependent lateralization of gamma and beta oscillations in primate medial motor areas. *Neural Netw*. 62:62-6.
 53. Kuki T, Fujihara K, Miwa H, Tamamaki N, Yanagawa Y, Mushiake H. (2015) Contribution of parvalbumin and somatostatin-expressing GABAergic neurons to slow oscillations and the balance in beta-gamma oscillations across cortical layers. *Front Neural Circuits*. 9:6.
 54. Kawaguchi N, Sakamoto K, Saito N, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, Mushiake H. (2015) Surprise signals in the supplementary eye field: rectified prediction errors drive exploration-exploitation transitions. *J Neurophysiol*. 113:1001-14.
 55. Asano T, Ishizuka T, Morishima K, Yawo H. (2015) Optogenetic induction of contractile ability in immature C2C12 myotubes. *Sci Rep*. 5:8317.
 56. Hososhima S, Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. (2015) Kinetic evaluation of photosensitivity in bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins. *PLoS ONE*. 10:e0119558
 57. Kato HE, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Kato Y, Ono H, Konno M, Ishizuka T, Hoque MR, Hososhima S, Kunitomo H, Ito J, Yoshizawa S, Yamashita K, Takemoto M, Nishizawa T, Taniguchi R, Kogure K, Maturana AD, Iino Y, Yawo H, Ishitani R, Kndori H, Nureki O (2015) Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump. *Nature* 521:48-53.
 58. Inaguma A, Tsukamoto H, Kato HE, Kimura T, Ishizuka T, Yawo H, Nureki O, Furutani Y. (2015) Chimeras of channelrhodopsin-1 and -2 from *Chlamydomonas reinhardtii* possess distinctive light-induced structural changes with less protonation change of a key glutamate residue for the gating behavior. *J Biol Chem*. 290:11623-34.
 59. Sandhu KV, Yanagawa Y, Stork O. (2015) Transcriptional regulation of glutamic Acid decarboxylase in the male mouse amygdala by dietary phyto-oestrogens. *J Neuroendocrinol*. 27: 285-92.
 60. Okuyama S, Kuki T, Mushiake H. (2015) Representation of the Numerosity 'zero' in the Parietal Cortex of the Monkey *Sci Rep*. 5:10059
 61. Hosakaa, Ryosuke , Nakajima Toshi, Aiharae Kazuyuki, Yamaguchi Yoko, and Mushiake Hajime Cerebral Cortex (2015) The Suppression of Beta Oscillations in the Primate Supplementary Motor Complex Reflects a Volatile State During the Updating of Action Sequences. (Epub ahead of print)
 62. Satomi Kikuta, Yukiyo Nakamura, Yukio Yamamura, Atsushi Tamura, Noriyasu Homma, Yuchio Yanagawa, Hajime Tamura, Jiro Kasahara, Makoto Osanai (2015) Quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI reveals severity of Parkinson's disease in mice Scientific Reports, 5, 12800
 63. Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y. (2015) Glutamate decarboxylase 67 deficiency in a subset of

GABAergic neurons induces schizophrenia-related phenotypes.
Neuropsychopharmacology (in press)

■原著論文(国内(和文)誌)

1. 田村篤史, 八木哲也, 小山内実. (2011) 視床下核電気刺激に対する神経応答のカルシウムイメージングによる計測. 電気学会論文誌 C. 131: 42-49.
2. 菊田里美, 田村篤史, 菊地琴美, 柳川右千夫, 森一生, 小山内実. (2012) 大脳基底核線条体における自発カルシウム濃度変化によるカルシウムストア依存性チャンネルの開口-Mn²⁺ 造影 MRI に向けた検討-. 東北大学医学部保健学科紀要. 21: 77-86.
3. 菊田里美, 柳川右千夫, 本間経康, 小山内実. (2015) 活動依存性マンガン造影 MRI のための神経細胞内へのマンガン流入量の検討. 電気学会論文誌 C. 135: 280-284.

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

■和文 29 件

- 1) 小山内実. (2010) 神経回路におけるカルシウム動態の光学イメージング計測. 東北大学医学部保健学科紀要. 19: 1-12.
- 2) 小山内実. (2010) バイオイメージング, 臨床医工学・情報学スキルアップシリーズ 1 臨床医工学スキルアップ講座. (春名 正光ら 編), pp 81-102, 大阪大学出版会.
- 3) 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 森一生, 小山内実. (2010) 線条体における持続時間の長い自発カルシウム変動の細胞間相関. BPEs 2010 第 25 回生体・生理工学シンポジウム論文集, 53-56.
- 4) 虫明元. (2010) 高次脳機能の基礎研究—サルを用いた問題解決行動の神経機構— 霊長類の脳科学. pp 0-23. 自然科学研究機構.
- 5) 八尾寛(監修).「光で脳をコントロール(K. ダイサーロス)」日経サイエンス 2011 年2月号, pp59-66. 【総説(訳)】
- 6) 中島敏, 宮崎淳, 嶋啓節, 虫明元. (2011) 順序動作課題と割込課題からなる二重課題を制御する神経機構」 英文タイトル: Neuronal Mechanism Controlling a Dual-Task Consisting of a Sequential Motor Task and an Interrupting Task. 日本神経回路学会誌. Vol. 18, No. 3 pp. 129-134. 2011 年 9 月 総説
- 6) 八尾寛,「ホールセル記録法」最新パッチクランプ実験技術法(岡田泰伸 編)吉岡書店、2011、pp 33-49.
- 7) 菊地 琴美, 小山内 実, 田村 篤史, 柳川右千夫, 森 一生, 八尾寛. (2011) マウス大脳基底核線条体 GABA ニューロンにおける自発カルシウム濃度変化. 電気学会研究会資料. MBE, 医用・生体工学研究会 112: 71-73.
- 8) 小山内実, 鈴木 太郎, 田村 篤史, 菊地 琴美, 森 一生, 米村 次男, 八尾 寛, 虫明 元. (2011) 脳機能イメージング用マイクロイメージングプローブの開発. 電気学会研究会資料. MBE, 医用・生体工学研究会 2011(112): 101-104.
- 9) 虫明元, 大城 朝一, 九鬼 敏伸, 菊地 琴美, 小山内実. (2013) 神経回路の振動計測と光遺伝学的操作による状態遷移. 生体の科学 64(1): 41-
- 10) 石塚徹, 八尾寛. (2012) 光を媒体とする脳・神経系への情報入力. レーザー研究 40(4): 254-258. (査読あり)
- 11) 八尾寛, 谷本早希, 石塚徹, 高橋哲郎. (2012) 光電変換タンパク質チャンネルロドプシンの動作メカニズム. 生物物理 52: 226-229. (査読あり)
- 12) 八尾寛, 酒井誠一郎, 上野賢一, 石塚徹. (2012) オプトジェネティクスのための多点並列光刺激システム. 実験医学 30: 2584-2585.
- 13) 酒井誠一郎, 八尾寛. (2013) オプトジェネティクスによる神経細胞光操作. 生体の科学 64(1): 52-58.
- 14) 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 町田好男, 森一生, 小山内実. (2012) mGluR5 の寄与する線条体ニューロン・アストロサイトに共通した自発カルシウムリズム. 平成 24 年 電気学

- 会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集: 119-123.
- 15) 菊地琴美, 田村篤史, 森一生, 八尾寛, 柳川右千夫, 小山内実. (2012) 多細胞高速カルシウムイメージング法によるマウス線条体ニューロンの機能的結合の解明. 平成 24 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集: 124-128.
 - 16) 菊田里美, 柳川右千夫, 森一生, 小山内実. (2012) AIME-MRI 法のための活動依存性細胞内 Mn^{2+} 蓄積の定量的解析. 平成 24 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集: 1803-1804.
 - 17) 坂本一寛, 虫明元. (2013) 行動の計画と前頭前野ダイナミクス. *日本神経回路学会誌* 20: 37-41.
 - 18) 本城達也, 八尾寛. (2013) オプトジェネティクスを用いた in vivo ラット脳の双方向性プロービング. *実験医学* 31: 927-933.
 - 19) 八尾寛. (2013) オプトジェネティクスの未来展望. *オプトジェネティクス—光工学と遺伝学による行動制御技術の最前線*, エヌ・ティー・エス, pp 95-106.
 - 20) 柳川右千夫. (2013) 統合失調症の GABA 仮説、モデル動物を用いた研究. *日本生物学的精神医学会誌* 24: 163-168.
 - 21) 八尾寛, 江川遼. (2014) 光遺伝学に有用なツール開発: 分子、遺伝子導入、光照射の実際. *細胞工学* 33: 243-248.
 - 22) 虫明元, 岩田潤一. (2014) 認知的運動制御システム. *総合リハビリテーション* 43: 7-12.
 - 23) 虫明元, 嶋啓節. 大脳運動野の運動制御と可塑性. 振動性の分子機構, 分子脳科学化学同人, 2014 年出版予定
 - 24) 八尾寛 (2014) 光遺伝学ことはじめ. *内藤財団時報* 93: 52-52.
 - 25) 成田慎弥, 小島晴樹, 虫明元, 小山内実. (2013) 徐波振動発生メカニズム推定のため の大脳皮質錐体細胞のモデル化. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会講演論文集: 1801-1802.
 - 26) 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 小山内実. (2013) 活動電位非依存的な線条体自発カルシウムリズムの多細胞間同期現象. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集: 61-65.
 - 27) 菊田里美, 大田拓人, 柳川右千夫, 小山内実. (2013) 非侵襲 in vivo 脳活動計測のための AIME-MRI 法の検討. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会講演論文集: 106-109.
 - 28) 江川遼, 八尾寛. (2014) オプトジェネティクスによる細胞機能の光操作. *細胞*. 46 (6): 35-38.
 - 29) 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 柳川右千夫, 田村篤史, 本間経康, 田村元, 笠原二郎, 小山内実. (2014) パーキンソン病の病態は背外側線条体の神経活動と相関している. 平成 26 年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 講演論文集: 163-166.
 - 30) 小山内実. (2015) 大脳における細胞内カルシウム振動と神経・認知機能. *CLINICAL CALCIUM* 25: 49-57.

■ 欧文13件

- 1) Mushiake H, Sakamoto K, Saito N, Inui T, Aihara K and Tanji J. (2009) Involvement of the prefrontal cortex in problem solving. *Int Review Neurobiol.* 85: 1-11.
- 2) Mushiake H, Shima K, Sakamoto K, Katori Y, Aihara K. (2011) Dynamical neuronal representation in the prefrontal cortex. In: *Advances in Cognitive Neurodynamics* (III), pp. 9-15.
- 3) Yawo H. "Whole-Cell Patch Method" Patch-Clamp Techniques. In: *From Beginning to Advanced Protocols* (Springer Protocols Handbooks) (Okada Y, ed), pp. 43-69, Springer Verlag.
- 4) Kikuchi K, Osanai M, Tamura A, Yanagawa Y, Mori I, Yawo H. (2011). Spontaneous calcium transients in the mouse striatal GABAergic neurons. In: *Proceedings of the 26th Symposium on Biological and Physiological Engineering.* pp. 362-364.
- 5) Osanai M, Suzuki T, Tamura A, Kikuchi K, Mori I, Yonemura T, Yawo H, Mushiake

- H. (2011). Development of the micro-imaging probe for the brain function imaging. In: *Proceedings of the 26th Symposium on Biological and Physiological Engineering*. pp. 389-392.
- 6) Yawo H., Koizumi A, Hegemann P. (2013) Adventure beyond borders of scientific fields with optogenetics. *Neurosci Res.* 75: 1-2.
 - 7) Ji Z-G, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Channelrhodopsins - their potential in gene therapy for neurological disorders. *Neurosci Res.* 75: 6-12.
 - 8) Asano T, Ishizuka T, Yawo H. (2013) Muscle Optogenetics: Controlling muscle functions with light. In: *Muscle Cells* (Ed, Benigno Pezzo), Nova Science Publisher Inc., Hauppauge NY.
 - 9) Oertner TG, Helmchen F, de Lecea L, Beck H, Konnerth A, Kaupp B, Knöpfel T, Yawo H., Musser M. (2013) Optogenetic analysis of mammalian neural circuits. "Optogenetics"; (Hegemann P, Sigrist S, ed), De Gruyter, *Dahlem Workshop Reports*, Berlin, pp. 109-126. ISBN: 978-3-11-027071-6.
 - 10) Yawo H., Asano T, Sakai S, Ishizuka T. (2013) Optogenetic manipulation of neural and non-neural functions. *Dev Growth Differ.* 55 : 474-490.
 - 11) Osanai M., Suzuki T, Tamura A, Yonemura T, Mori I, Yanagawa Y., Yawo H., Mushiake H. (2013) Development of the micro-imaging probe for functional deep brain imaging. *Proceedings of Life Engineering Symposium.* 2013: 501-504.
 - 12) Osanai M. (2014) Development of the fluorescence micro-endoscope system for the functional deep brain imaging. *Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering.* 52 (Supplement): SY-68-SY-69.
 - 13) Osanai M., Kohmura Y, Kojima T, Kikuta S, Tamura A, Yanagawa Y., Homma N, Yawo H., Mushiake M. (2014) Ultrafine fluorescence endoscope system. *Proceedings of Life Engineering Symposium.* 2014: 164-166.
 - 14) Hososhima S, Yuasa H, Ishizuka T, Yawo H. (2015) Near-infrared (NIR) optogenetics using up-conversion system. SPIE proceedings 9305, 93052R.
 - 15) Yawo H., Kandori H, Koizumi Eds. "Optogenetics: Light-Sensing Proteins and Their Applications", Springer, Tokyo (2015, in press).
 - 16) Yawo H., Egawa, R., Hososhima, S., Wen, L. Chapter 8. General description: Future prospects of optogenetics. "Optogenetics: Light-Sensing Proteins and Their Applications", Hiromu Yawo, Hideki Kandori and Amane Koizumi (editors), Springer, Tokyo (2015, pp. 111-132.).
 - 17) Ji, Z.-G., Ishizuka, T., Yawo H. Chapter 21. Strategies to probe mechanoreception: from mechanical to optogenetic approaches. "Optogenetics: Light-Sensing Proteins and Their Applications", Hideki Kandori, Hiromu Yawo and Amane Koizumi (editors), Springer, Tokyo (2015, pp. 305-314).

(3) 国際学会および主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 35 件、国際会議 18 件)

■招待講演(国際)

1. Mushiake H. neural representations of actions in the frontal motor areas and the prefrontal cortex. Tohoku University-Hanyang University Joint Symposium on Biomedical engineering in future medicine, 韓国, 2010 年 11 月 22 日.
2. Yawo H. Molecular determinants differentiating photocurrent properties of two channelrhodopsins from *Chlamydomonas*. Channelrhodopsin and Light-gated Enzymes, ドイツ, 2010 年 5 月 25 日.
3. Yawo H. Optogenetic actuation of brain and nervous system. Tohoku University-Hanyang University Joint Symposium on Biomedical engineering in future medicine, 韓国, 2010 年 11 月 22 日.

4. Mushiake H, Shima K, Sakamoto K, Katori Y, Aihara K. Dynamic neuronal representation in the prefrontal cortex. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN2011, Hokaido, Japan, 2011.6.9-13.
5. Ohta H, Nishida Y, Houk JC. Presynaptic inhibition and incremental learning in the striatum of the basal ganglia. Eighth International Conference on Complex Systems, Boston, 2011/6/30. (Unifying Themes in Complex Systems VIII, pp 1509-15, ISBN 978-0-9656328-4-3, 2011)
6. Yanagawa Y. How useful are VGAT-Venus transgenic mice for studying inhibitory neurons? Gordon Research Conference on Inhibition in the CNS, Waterville, USA, 2011.7.24-29.
7. Yawo H. Mapping neuronal networks. 103rd Dahlem-Conference, ドイツ, 2012年2月2-5日.
8. Honjoh T, Ji ZG, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Ishizuka T, Kawashima R, Yawo H. Optogenetic neural manipulations with channelrhodopsins, natural photoelectric transducers. International Conference on Nano-Molecular Electronics2012 (ICNME2012), 淡路島, 2012年12月12-14日.
9. Yawo H. Light-Evoked Touch Sense with Channelrhodopsin-Optogenetics. NIH-Tohoku University-JSPS Symposium, Sendai, 2013.5.9-11.
10. Yawo H. Optogenetic delivery of touch sense into peripheral and central nervous systems. IUPS2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
11. Yawo H. The molecular determinants involved in ion flux regulation of channelrhodopsins. International Symposium Optogenetics 2013, Tokyo, 2013.9.26-27.
12. Yawo H. Optogenetic patterning of whisker-barrel tactile perception. A symposium organized by the WCI Center for Functional Connectomics “Illuminating brain function: New 6 tools and new applications”, Seoul, 2013.9.30.
13. Osanai M. Visualization of the brain state using calcium imaging useful for the drug screening. 6th International Conference on Drug Discovery and Therapy, Dubai, 2014.2.12.
14. Yawo H. Optogenetic Patterning of Somatosensory Perception. The 2nd “International Institute for Advanced Studies” Conference of Novel Developments on the Study of Life and Biological Systems Based on Genome Engineering and Imaging Science “Genome engineering, Imaging, Optogenetics and Animal Models to Explore Neuronal Functions”, Kizugawa city, 2014.2.27-28.
15. Yawo H. Rat-Based Systems for Basic and Clinical Optogenetics. Gordon Research Conference on Photosensory Receptors and Signal Transduction, Lucca (Barga), Italy, 2014.4.6-11.
16. Yawo H, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Abe A, Koizumi K, Egawa R, Liu Y, Ohshiro T, Matsuzaka Y, Kawashima R, Mushiake H, Ishizuka T. Optogenetic patterning of touch perception – sensing light by skin. The 16th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2014), Nagahama, Japan, 2014.10.5-10.
17. Ishizuka T. Modification of ion selectivity in channelrhodopsins. Channelrhodopsin *et al.* Optogenetic Tools & Application 2014 Conference in Würzburg, Germany, 2014.9.28-10.1.
18. Osanai M. Slow calcium oscillation in striatum. Neural Oscillation Conference 2014, Okazaki, Japan, 2014.7.17-18.

■招待講演(国内)

1. 小山内実. 大脳基底核線条体における自発カルシウムリズム. 第21回生体生命工学研究会, 仙台, 2009年10月22日.
2. 八尾寛, 温磊, 王紅霞, 谷本早希, 酒井誠一郎, 石塚徹. 東北大学大学院生命科学研究科:「チャンネルロドプシン:構造—機能連関研究が何をもたらすか」、分子研研究会「拡がるロド

- プシンの仲間から“何がわかるか”“何をもたらすか”], 岡崎, 2010年3月23-24日.
3. 虫明元. 動的情報表現と行動制御. 第4回生理学研究所 motor control 研究会, 生理学研究所, 東岡崎, 2010年5月28日.
 4. Yawo H, Wang H, Wen L, Ishizuka T, Matsuzaka Y, Mushiake H. 新世代チャンネルロドプシンのデザイン・評価・神経科学への応用. 第48回日本生物物理学会年会, 仙台, 2010年9月20日.
 5. 八尾寛, 石塚徹. 神経細胞光刺激法の展開ー新世代チャンネルロドプシンによるオプトジェネティクス. 第37回日本神経内分泌学会学術集会, 京都, 2010年10月22日.
 6. 虫明元. 脳科学から見た問題解決行動. 日本学術会議3分科会連携シンポジウム「脳と教育」, 東京, 2010年12月4日.
 7. 八尾寛, 王紅霞, 温磊, 酒井誠一郎, 石塚徹. チャンネルロドプシン構造ー機能連関にもとづく次世代オプトジェネティクス. 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2010年12月7日.
 8. 八尾寛, 温磊, 王紅霞, 酒井誠一郎, 姫志剛, 本城達也, 石塚徹. 光を媒体とする脳・神経系への情報入力. レーザー学会第31回年次大会, 調布市, 2011年1月9日.
 9. Yawo H. Postnatal neurogenic lineages in organotypic culture of hippocampus. 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, 仙台, 2011年1月21日.
 10. 八尾寛. 光受容イオンチャンネル、チャンネルロドプシンの光受容ーチャンネル構造・機能連関. CBI学会 第317回研究講演会, 東京, 2011年5月27日.
 11. 八尾寛, 石塚徹. 新世代チャンネルロドプシンによるオプトジェネティクス. 神経組織の成長・再生・移植研究会 第26回学術集会, 東京, 2011年6月25日.
 12. 小山内実. 大脳基底核線条体における自発カルシウムリズムの特徴とその機能のシミュレーションによる考察, 応用数学連携フォーラム第21回ワークショップ, 仙台, 2011年8月11日.
 13. Yawo H, Wen L, Sakai S, Wang H, Tanimoto S, Egawa R, Ishizuka T. Resonant rhythms generated by neurons and network – opto-current-clamp with optimized channelrhodopsins. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2011年9月21日.
 14. 八尾寛, 石塚徹. 神経細胞活動の光制御. 電子情報通信学会技術研究報告「ME とバイオサイバネティクス」, 仙台, 2011年11月24日.
 15. 小山内実. カルシウムイメージングによる神経活動の可視化. 平成23年度生理学研究所研究会「大脳皮質局所回路の機能原理」, 岡崎, 2011年12月1日.
 16. 小山内実. 大脳基底核線条体における自発カルシウムリズムとその機能のシミュレーションによる検討. 第6回ブレインウェア研究会, 仙台, 2011年12月20日.
 17. 虫明元. 動的システム脳科学の観点からー脳と心とを結ぶ理論ー. 文科省数理連携ワークショップ「数理連携10の根本問題の発掘」, 理化学研究所大河内記念ホール, 2011年12月26-29日.
 18. 伊藤信, 酒井誠一郎, 上野賢一, 深澤有吾, 太田宏之, 石塚徹, 虫明元, 八尾寛. 中枢神経ネットワークモデルのオプトジェネティクス(光遺伝学). 日本薬学会第132年会企画シンポジウム「光が切り拓く新しい薬理学」, 札幌, 2012年3月30日.
 19. 八尾寛. 光操作オプシンの最適化. 新学術領域「大脳新皮質構築」技術支援講演会, 岡崎, 2012年6月7日.
 20. 柳川右千夫. モデルマウスを利用した統合失調症 GABA 仮説の検証. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月28-30日.
 21. 八尾寛. 光操作システムの開発とオプトジェネティクス(光遺伝学)への応用. 第32回 東邦大学生命科学シンポジウム, 船橋市, 2012年10月31日.
 22. 本城達也, 姫志剛, 横山超一, 住吉晃, 石塚徹, 川島隆太, 八尾寛. オプトジェネティクス(光遺伝学)による脳・神経系への情報送達. レーザー学会第437回研究会「ニューロフォトニクス」, 東京, 2012年12月07日.
 23. 虫明元. 学習と脳ーニューロリハビリテーションを実践するための脳科学. 神経理学療法研

- 究会, 仙台, 2013年2月16日.
24. Osanai M. Slow calcium oscillation in striatum. 第90回日本生理学会大会シンポジウム「基底核・辺縁系のリズムと持続」, 東京, 2013年3月29日.
 25. 八尾寛. 光を用いたニューロン活動の時空間操作. 第10回原子・分子・光科学(AMO)討論会, 調布, 2013年6月14-15日.
 26. 八尾寛. オプトジェネティクスを利用したラットウイスカ光刺激応答のメゾスコピック解析. 平成25年度「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」第1回領域班会議, 熱海, 2013年9月21-23日.
 27. 八尾寛, 本城達也, 姫志剛, 横山超一, 石塚徹. オプトジェネティクスを利用したラットウイスカ光刺激パターンニング. 生理学研究所研究会「シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス」, 岡崎, 2013年12月12-13日.
 28. 八尾寛. オルガネラ・オプトジェネティクス. 第16回「神経科学領域における分子モニタリング」シンポジウム, 名古屋, 2013年12月20日.
 29. 八尾寛. オプトジェネティクス(光遺伝学)による脳・神経系へのアプローチ. 第7回ラットリソースリサーチ研究会, 京都, 2014年1月31日.
 30. 八尾寛. オプトジェネティクスによる細胞機能操作 - 現状と展望. 第23回細胞電気薬理学研究会, 仙台, 2014年3月18日.
 31. 小山内実. 機能的脳深部イメージングのための極微細蛍光内視鏡システムの開発. 第53回日本生体医工学会大会 シンポジウム「先端技術で神経科学を切り拓く」, 仙台, 2014年6月24-26日.
 32. 虫明元. 光操作による振動引き込み現象. 光操作研究会シンポジウム, 仙台, 2014年8月21-22日.
 33. 八尾寛. 光を触覚として感じるラット. 光操作研究会シンポジウム, 仙台, 2014年8月21-22日.
 34. 柳川右千夫. GABAニューロンを標的とした遺伝子改変マウスの開発. 第18回活性アミンに関するワークショップ, 高松, 2014年8月30日.
 35. 八尾寛, 横山超一, 住吉晃, 阿部健太, 小泉協, 江川遼, 劉越人, 大城朝一, 松坂義哉, 川島隆太, 虫明元, 石塚徹. 触覚パターンのオプトジェネティクス制御. 第52回日本生物物理学会年会, 札幌, 2014年9月25-27日.
 36. 八尾寛. 感覚の遺伝子工学. 第5回感性センシング応用ロードマップ技術分科会, 東京, 2014年11月4日.
 37. 八尾寛. 触覚時空間パターン脳内表現のオプトジェネティクス. 第35回日本レーザー医学会総会, 東京, 2014年11月29-30日.
 38. 八尾寛. 光で生命機能に干渉する ~オプトジェネティクス(光遺伝学)の現況と展望~(チュートリアル). 応用物理学会 量子エレクトロニクス研究会, 軽井沢, 2014年12月19-20日.
 39. 八尾寛. チャネルロドプシンの分子ダイナミクス. 蛋白研セミナー「光運動反応・光センサー蛋白質・光遺伝学」, 吹田, 2015年3月10-11日.
 40. 小山内実. 線条体における遅いカルシウム振動と新しい脳活動イメージング法. 第3回ヘテロ・ニューロ・アナリシス研究会, 町田, 2015年3月18日.
 41. Yanagawa Y. Glutamate decarboxylase deficiency displays schizophrenia-like phenotypes: a study using knockout mice. 第92回日本生理学会大会, 神戸, 2014年3月21-23日.

② 口頭発表 (国内会議 58 件、国際会議 8 件)

■口頭発表(国際)

1. Tanimoto S, Hososhima S, Egawa R, Ishizuka T, Yawo H. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “The developments of new red fluorescence exocytosis probe, VAMP-mOrange”. Tohoku University – Taiwan Neuroscience

- Workshop for Young Scientists, Taiwan, 2010.1.21-23.
2. Konno A, Wen L, Honjo T, Ishizuka T, Yawo H. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “Antibody-dependent gene transfer using sindbis virus vectors displaying IgG-binding domains of protein A”. Tohoku University – Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, Taiwan, 2010.1.21-23.
 3. Yawo H, Umeda K, Shoji W, Ishizuka T. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “Transgenic zebrafish expressing an optimized channelrhodopsin variant under regulation of Gal4/UAS systems: optogenetic stimulation of Rohon-Beard neurons”. 1st European Zebrafish PI Meeting, Padua, Italy, 2010.3.18-21.
 4. Suster M, Shoji W, Ishizuka T, Yawo H, Kawakami K. “Targeted silencing and optogenetic activation of spinal sensory-motor circuits by Gal4/UAS-mediated expression of botulinum neurotoxin light chain (BoTxLC) and channelrhodopsin ‘wide receiver’ (ChRWR)”. 1st European Zebrafish PI Meeting, Padua, Italy, 2010.3.18-21.
 5. Arisawa H, Hosaka R, Shim K, Nakajima T, Mushiake H. Cue-Dependent Modulation of Beta-Synchrony in Primates’ Medial Motor Areas. The 4th International Conference on Cognitive Neurodynamics, Sweden, 2013.6.23-27. (2013.6.25.)
 6. Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, Mushiake H. Laterality of Gamma-Oscillations in Monkey Medial Motor Cortex. The 4th International Conference on Cognitive Neurodynamics, Sweden, 2013.6.23-27. (2013.6.25.)
 7. Sakamoto K, Saito N, Yoshida S, Mushiake H. 4 Excitation-inhibition balance of prefrontal neurons during the execution of a path-planning task. The 4th International Conference on Cognitive Neurodynamics, Sweden, 2013.6.23-27. (2013.6.25.)
 8. Hososhima S, Ishizuka T, Yawo H. Bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins - kinetics-dependent activation of neurons. The 16th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2014), Nagahama, Japan, 2014.10.5-10.
 9. Egawa R. Developmental connectomics of axonal reorganization in avian ciliary ganglion. The 2nd Taiwan-Tohoku University Neuroscience Workshop for Young Scientists “The Brain in Function and Malfunction: a Neurogenetic Approach”. Miyagi, Japan, 2014.12.7-11.
 10. Hososhima S, Yuasa H, Ishizuka T, Yawo H. Near-infrared (NIR) optogenetics using up-conversion system. SPIE Photonics West-Bios, San Francisco, USA, 2015.2.7-12 (2015.2.7).

■口頭発表(国内)

1. 梅田桂子, 東海林瓦, 石塚徹, 八尾寛. 東北大学大学院生命科学研究科:「神経細胞特異的に改変型チャンネルロドプシンを発現しているトランスジェニックゼブラフィッシュの運動機能評価」. 第42回東北生理談話会, 盛岡, 2009年10月17日.
2. 温磊, 王紅霞, 石塚徹, 八尾寛. 東北大学大学院生命科学研究科:「最適化された改変型チャンネルロドプシンを用いたマウス運動野ニューロンの光刺激」. 第42回東北生理談話会, 盛岡, 2009年10月17日.
3. 小山内実, 矢口雄一, 田尚宏, 八木哲也, 森一生. 大脳基底核線条体ニューロン・グリアにおける自発 Ca²⁺ リズム. 第42回東北生理談話会. 盛岡. 2009年10月17日.
4. Wang H, Sugiyama Y, Hikima T, Ishizuka T, Yawo H. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “Molecular determinant differentiating Chlamydomonas channelrhodopsins”. 生理研研究会「シナプス伝達概念指向型研究」, 岡崎, 2009年11月12-13日.
5. 小山内実. 大脳基底核ニューロン・グリアにおける自発 Ca²⁺ リズム. 知的ナノ集積システムと

- その応用に関する研究, 仙台, 2009年12月17日.
6. Mushiake H. Representational transformation as a state transition of attractor networks in the prefrontal cortex. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010年5月19日.
 7. 引間卓也, 荒木力太, 石塚徹, 八尾寛. Synaptic vesicle dynamics and its plasticity. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010年5月19日.
 8. 八尾寛, 王紅霞, 温磊, 酒井誠一郎, 伊藤信, 石塚徹. Dynamic responsiveness of a CNS neuron under opto-current-clamp using optimized channelrhodopsins. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010年5月19日.
 9. Mushiake H. “Dynamic neuronal representation in the prefrontal cortex”. 東北大学 GCOE summer retreat, 仙台, 2010年8月1日.
 10. 小山内実. 大脳基底核線条体における自発カルシウムリズム. 知的ナノ集積システムとその応用に関する研究, 仙台, 2010年8月20日.
 11. 山肩葉子, 柳川右千夫, 井本敬二. 海馬および扁桃体依存性学習・記憶におけるCa²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼIIα活性の役割. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 12. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 森一生, 小山内実. 線条体における持続時間の長い自発カルシウム変動の細胞間相関. 第 25 回生体・生理工学シンポジウム, 岡山, 2010年9月23-25日.
 13. 島田義規, 志岐卓也, 小山内実, 八木哲也. マウス一次視覚野における興奮性と抑制性信号の競合特性. 第 103 回近畿生理学談話会, 吹田, 2010年10月2日.
 14. 小山内実, 田村篤史, 森一生. 大脳基底核線条体ニューロンにおける自発 Ca²⁺リズムは投射ニューロンの発火特性を変化させる. 第 43 回東北生理談話会, 秋田, 2010年10月16日.
 15. 田村篤史, 小山内実, 矢口雄一, 山田尚宏, 森一生. 大脳基底核線条体ニューロン・グリアにおける自発 Ca²⁺リズムの細胞間相関. 第 43 回東北生理談話会, 秋田, 2010年10月16日.
 16. 小山内実. 多細胞カルシウムイメージングによる神経回路機能の可視化, 生体情報インターフェース創生のためのフォトニクス研究 第2回共同プロジェクト研究会, 仙台, 2010年12月10日.
 17. 武田孟, 八幡慎太郎, 清水正宏, 宮本浩一郎, 宮坂恒太, 浅野豪文, 吉信達夫, 八尾寛, 小椋利彦, 石黒章夫. 機械刺激応答を活用した筋細胞アクチュエータの自己組織的創成. 計測自動制御学会 システムインテグレーション部門講演会 (SI2010), 仙台, 2010年12月23-25日.
 18. 八尾寛. 樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明. 新学術領域研究「メソスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」平成 23 年度第1回領域班会議, 神戸, 2011年8月21-22日.
 19. Mushiake H. A new approach to the study of dynamics of neuronal circuits – Optically induced perturbation method–. 第 34 回神経科学会, 横浜, 2011.9.16.
 20. Kikuchi K, Osanai M, Tamura A, Yanagawa Y, Mori I, Yawo H. Spontaneous calcium transients in the mouse striatal GABAergic neurons. 第 26 回生体・生理工学シンポジウム, 滋賀県草津市, 2011年9月20-22日.
 21. Osanai M, Suzuki T, Tamura A, Kikuchi K, Mori I, Yonemura T, Yawo H, Mushiake H. Development of the micro-imaging probe for the brain function imaging. 第 26 回生体・生理工学シンポジウム, 滋賀県草津市, 2011年9月20-22日.
 22. 浅野豪文, 石塚徹, 八尾寛. チャネルロドプシンを用いた光刺激による筋収縮制御. 第1回オプトジェネティクス講習会, 仙台, 2011年9月23日.
 23. 浅野豪文, 石塚徹, 八尾寛. オプトジェネティクスを用いた培養骨格筋の光操作. 生体情報インターフェース創生のためのフォトニクス研究 - 共同プロジェクト研究会, 仙台, 2011年12

月 13 日.

24. 江川遼, 八尾寛. 次世代シナプスモデルを用いた発達期シナプス刈込機構の研究. 東北大学脳科学 GCOE 異分野融合研究報告会, 仙台, 2012 年 3 月 2 日.
25. 八尾寛. メゾ神経回路オプトジェネティクス解析のための多点並列光刺激システム. 新学術領域研究「大脳新皮質構築」「メゾ神経回路」合同ワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-25 日.
26. 八尾寛. 最適化チャンネルロドプシンの開発とパラレル光刺激システムの構築. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
27. 菊地琴美, 田村篤史, 森一生, 八尾寛, 柳川右千夫, 小山内実. 多細胞高速カルシウムイメージング法によるマウス線条体ニューロンの機能的結合の解明. 平成 24 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前, 2012/9/5-7.
28. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 町田好男, 森一生, 小山内実. mGluR5 の寄与する線条体ニューロン・アストロサイトに共通した自発カルシウムリズム. 平成 24 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前, 2012/9/5-7.
29. 福田友彦, 顧威, 橋本弘和, 酒井誠一郎, 王玉琴, 伊左治知弥, 八尾寛, 東秀好, 顧建国. $\alpha 1,6$ フコース転移酵素 Fut8 欠損による海馬機能の変化. 第 31 回日本糖質学会年会, 鹿児島, 2012/09/17-20.
30. 三輪秀樹, 藤原和之, 柿崎利和, 三國雅彦, 棚平千代子, 玉巻伸章, 柳川右千夫. パルブアルブミン陽性ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウスを用いた統合失調症 GABA 仮説の検証. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012.9.18-21.
31. 菊田里美, 柳川右千夫, 森一生, 小山内実. 線条体 GABA ニューロンにおける自発 Ca^{2+} 濃度変化による SOC チャネルの開口. 第 44 回東北生理談話会, 山形, 2012/10/27.
32. 菊地琴美, 田村篤史, 森一生, 八尾寛, 柳川右千夫, 小山内実. 多細胞高速カルシウムイメージング法を用いたマウス線条体の機能的神経結合の検討. 第 44 回東北生理談話会, 山形, 2012/10/27.
33. 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. 杯状シナプスにおけるシナプス除去機構への光遺伝学的アプローチ. 第 44 回東北生理談話会, 山形, 2012/10/27.
34. 谷本早希, 石塚徹, 八尾寛. 光受容体チャンネル、チャンネルロドプシンのイオン流は Gd^{3+} によりブロックされる. 第 44 回東北生理談話会, 山形, 2012/10/27.
35. 江川遼, 細島頌子, 谷本早希, 石塚徹, 仲村春和, 八尾寛. プレシナプスの機能形態発達研究を加速させる次世代シナプスモデルシステムの確立. 生理研シナプス研究会「神経シナプス伝達の時空間ダイナミクス」, 岡崎市, 2012/11/27.
36. 太田宏之, 守本祐司, 山口良哉, 萩沢康介, 八尾寛, 西田育弘. 大脳皮質-線条体間伝達の光による操作と計測. レーザー学会第 437 回研究会「ニューロフォトニクス」, 東京, 2012/12/07.
37. 小山内実. 脳機能イメージングを目指した極微細内視鏡の開発. 東北大学電気通信研究所共同プロジェクト研究「知的ナノ集積システムの課題と展望」研究会, 仙台, 2013/3/11.
38. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Multicellular synchrony of the mGluR5-PLC-IP3 pathway dependent spontaneous Ca^{2+} rhythms in the striatum, 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
39. 阿部欣史, 関野正樹, 今岡遼大, 大崎博之, 寺園泰, 尾田正二, 三谷啓志, 深澤有吾, 八尾寛, 久恒辰博. 放射線照射を受け認知機能力 f 低下したラットでは海馬歯状回の光刺激後に誘導される CA3 領域の BOLD 反応が有意に低下していた. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
40. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 小山内実. 活動電位非依存的な線条体自発カルシウムリズムの多細胞間同期現象. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 北見, 2013.9.4-6.
41. 菊田里美, 大田拓人, 柳川右千夫, 小山内実. 非侵襲 in vivo 脳活動計測のための AIME-MRI 法の検討. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 北見,

- 2013.9.4-6.
42. Osanai M, Suzuki T, Tamura A, Yonemura T, Mori I, Yanagawa Y, Yawo H, Mushiake H. Development of the micro-imaging probe for functional deep brain imaging. 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, 横浜, 2013.9.12-14.
 43. 李相勲, 高島健太, 石塚徹, 八尾 寛, 小野寺宏. 脊髄損傷後の歩行運動機能解析. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 44. 高島健太, 坂本聡, 酒井誠一郎, 八尾 寛, 半田宏, 小野寺宏. インテリジェントナノビーズによる臓器内ピンポイント遺伝子発現方法の開発. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 45. 江川遼, 細島頌子, 加藤秀理, 石塚徹, 八尾寛. 光遺伝学的に誘起された杯状シナプス前終末小胞体ストアからの Ca²⁺放出. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 46. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 小山内 実. 線条体のニューロンとアストロサイトでは mGluR5 依存的・活動電位非依存的な長時間持続自発 Ca²⁺振動が発生する. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 47. 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 柳川右千夫, 本間経康, 笠原二郎, 小山内 実. MRI を用いた神経活動履歴計測. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 48. 成田慎弥, 小島晴樹, 虫明元, 小山内 実. 徐波振動発生メカニズム推定のための大脳皮質錐体細胞のモデル化. 第 45 回東北生理談話会, 仙台, 2013.10.5.
 49. 八尾寛, 本城達也, 姫志剛, 横山超一, 石塚徹. オプトジェネティクスを利用したラットウイスカ光刺激パターンニング. 生理研シナプス研究会「シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス」, 岡崎, 2013.12.12-13.
 50. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Kasahara J, Osanai M. Visualization of the history of the brain activity using manganese-enhanced MRI. The 1st Conference on Biomedical Imaging, 吹田, 2014.3.15.
 51. 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 柳川右千夫, 本間経康, 田村元, 笠原二郎, 小山内実. MRI を用いた神経活動計測によりパーキンソン病の重篤度を可視化する. 第 29 回大脳基底核研究会, 青森, 2014.8.23-24.
 52. 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 柳川右千夫, 田村篤史, 本間経康, 田村元, 笠原二郎, 小山内実. パーキンソン病の病態は背外側線条体の神経活動と関連している. 平成 26 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 松江, 2014.9.3-5.
 53. Osanai M, Kohmura Y, Kojima T, Kikuta S, Tamura A, Yanagawa Y, Homma N, Yawo H, Mushiake H. Ultrafine fluorescence endoscope system. 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 2014, 金沢, 2014/9/17-19.
 54. 阿部健太, 本城達也, 横山超一, 石塚徹, 八尾寛. 光遺伝学的手法を用いたウイスカ-パレルシステムにおける触覚の識別学習. 第46回東北生理談話会, 福島, 2014.10.25.
 55. 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. ステップ関数型キメラチャンネルロドプシンのキネティクス. 第46回東北生理談話会, 福島, 2014.10.25.
 56. 菊田里美, 中村幸代, 山村行生, 田村篤史, 本間経康, 柳川右千夫, 田村元, 笠原二郎, 小山内実. 活動依存性マンガン造影 MRI を用いたパーキンソン病モデルマウスの神経活動履歴計測. 第 46 回東北生理談話会, 福島, 2014/10/25.
 57. 田村篤史, 菊田里美, 柳川右千夫, 本間経康, 小山内実. 大脳皮質内神経回路ダイナミクスにおける興奮性・抑制性ニューロン活動の時間的關係. 第 46 回東北生理談話会, 福島, 2014/10/25.
 58. 江川遼, 酒井聡樹, 八尾寛. 発達期再編成過程におけるシナプス前軸索分枝パターンの創発. 生理研研究会「シナプス・神経ネットワークの機能ダイナミクス」, 岡崎, 2014.12.2-3.
- ③ ポスター発表 (国内発表 155 件、国際発表 70 件)

■ポスター発表(国際)

1. Nakajima T, Hosaka R, Tanji J, Mushiake H. Activity of putative pyramidal neurons and interneurons in medial motor areas during performance of a memory-guided sequential motor task. Chicago, USA, 2009.10.20. (SFN39)
2. Tanimoto S, Hososhima S, Egawa R, Ishizuka T, Yawo H. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “The developments of new red fluorescence exocytosis probe, VAMP-mOrange”. Tohoku University – Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, Taiwan, 2010.1.21-23.
3. Konno A, Wen L, Honjo T, Ishizuka T, Yawo H. Tohoku University Graduate School of Life Sciences, “Antibody-dependent gene transfer using sindbis virus vectors displaying IgG-binding domains of protein A”. Tohoku University – Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, Taiwan, 2010.1.21-23.
4. Toshi Nakajima, Ryosuke Hosaka, Jun Tanji and Hajime Mushiake. Parallel representation of arm- and action-sequence in the supplementary and pre-supplementary motor areas” The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, Sendai, Japan, 2011/1/21-23.
5. Yoshito Hirata, Yoshiya Matsuzaka, Hajime Mushiake, Kazuyuki Aihara. Chaos may facilitate decision making in the prefrontal cortex. Computational and Systems Neuroscience 2010, Saltlake, Utah, USA, 2010.2.25-28.
6. Lei Wen, Hongxia Wang, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo. Opto-current-clamp characterization of neuronal rhythm using an optimized channelrhodopsin. Channelrhodopsin and Light-gated Enzymes, ドイツ, 2010年5月25日.
7. Jun Yokose, Takeshi Yoshida, Jun Aoki, Toru Ishizuka, Yoshio Koyanagi and Hiromu Yawo. Tracking the fate of a newly generated cell and lineage construction in organotypic hippocampal slice culture. Adult neurogenesis: Structure and function, Frauenkiessee, Germany, 2010.5.27-29.
8. Osanai M, Yamada N, Yaguchi Y, Tamura A, Mori I. Spontaneous calcium transients in neurons and astrocytes of the striatum. The 29th Naito Conference “GLIA WORLD -Dynamic Function of Glial Cells in the Brain-”, 神奈川, 2010.10.5-8.
9. Osanai M, Tamura A, Mori I. Firing properties of medium spiny projection neuron in striatum could be modulated by the long-lasting spontaneous calcium rhythm. 40th Annual meeting NEUROSCIENCE 2010, アメリカ合衆国 サンディエゴ, 2010.11.13-17.
10. Toshi Nakajima, Ryosuke Hosaka, Jun Tanji and Hajime Mushiake. “Neuronal activity in the medial motor areas reflects the switching of arm use and switching of action during performance of a bimanual sequential motor task”. (382.4/XX20), SFN 米国神経科学学会, San Diego, USA, 2010/11/15.
11. Ryosuke Hosaka, Toshi Nakajima, Kazuyuki Aihara, Yoko Yamaguchi and Hajime Mushiake. “Modulation of LFP beta oscillation while updating motor plan in primate medial motor areas”. (382.5/YY1), SFN 米国神経科学学会, San Diego, USA, 2010/11/15.
12. Yamagata Y, Yanagawa Y, Imoto K. How important is the kinase activity of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IIa in hippocampus- and amygdala-dependent memory. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, 2010.11.16.
13. Tanaka M, Yanagawa Y, Hirashima N. Long-term monitoring of effects of small interfering RNA introduced by single-cell electroporation in cultured cerebellar neurons. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, 2010.11.16.
14. McKenna JT, Rigby M, Chen L, Winston S, Yanagawa Y, Mccarley RW, Brown RE. GAD67-GFP knock-in mice as a model system for investigation of vigilance

- state-related GABAergic neurons. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, 2010.11.17.
15. Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. Layer specific properties of hippocampal CA3 dendrites. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, 仙台, 2011年1月21日.
 16. Wen L, Wang H, Tanimoto S, Egawa R, Matsuzaka Y, Mushiake H, Isizuka T, Yawo H. Optocurrent-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channelrhodopsin. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, 仙台, 2011年1月21日.
 17. Ayumu Konno, Tatsuya Honjo, Toru Ishizuka & Hiromu Yawo. “Antibody-directed gene delivery with Sindbis viral vectors displaying the IgG-binding domain of protein A”. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, Tohoku University, Sendai, Japan, 2011.1.21-23.
 18. Tanimoto S, Wang H, Sugiyama Y, Ishizuka T, Yawo H. The Glu-97 mutation of channelrhodopsin-2 attenuates its photocurrent. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, 仙台, 2011年1月21日.
 19. Risato Kobayashi, Seiichiro Sakai, Sanghoon Lee, Soichiro Kanno, Yoshiho Yukita, Hiromu Yao, Tetsu Tanaka. Development of Si Neural Probe with Optical Waveguide for Highly Accurate Optical Stimulation of Neuron. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, Tohoku University, Sendai, Japan, 2011.1.21-23.
 20. Yokose J, Ishizuka T, Yawo H. The fate determinants of adult newborn neurons; monitoring the caspase activities and optogenetic control at single-cell level. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, 仙台, 2011年1月21日.
 21. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Oboshi F, Machida Y, Mori I, Osanai M. Long-lasting spontaneous Ca²⁺ rhythms in striatum. 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, Tohoku University, Sendai, Japan, 2011.1.21-23.
 22. Norihiko Kawaguchi, Kazuhiro Sakamoto, Yoshito Furusawa, Naohiro Saito, Jun Tanji, Hajime Mushiake. “Dynamic information processing in the supplementary eye field of monkeys during hypothesis testing behavior”. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN2011, Hokaido, Japan, 2011.6.9-13.
 23. Kazuhiro Sakamoto, Katsutoshi Yamamoto, Naohiro Saito, Jun Tanji, Hajime Mushiake. “Plan to execution through neuronal synchrony in the prefrontal cortex”. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN2011, Hokaido, Japan, 2011.6.9-13.
 24. Atsushi Miyazaki, Toshi Nakajima, Keisetsu Shima and Hajime Mushiake. “Neuronal activity in the prefrontal cortex during performance of a dual task consisting of a main and an interrupting-task”. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN2011, Hokaido, Japan, 2011.6.9-13.
 25. Abe Y, Sekino M, Fukazawa Y, Yawo H, Ohsaki H, Hisatsune T: Functional analysis of the hippocampus using Opto-fMRI. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN2011, Hokaido, Japan, 2011.6.9-13.
 26. UMEDA K, Shoji W., Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. Optogenetic stimulation of transgenic zebrafish expressing an optimized channelrhodopsin variant. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.14-18.
 27. Egawa R, Hososhima S, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. Development of the calyx-type synapses in the embryonic chick ciliary ganglion – a brainbow study. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.14-18.
 28. Yokose J, Ishizuka T, Yawo H. Simultaneous monitoring the caspase-activity under optogenetic actuation: a versatile probe for the study of activity-dependent

- neurogenesis. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.15.
29. Sakai S, Ueno K, Honjoh T, Ishizuka T, Yawo H. Patterned optical activation of channelrhodopsin-expressing neurons and neural circuits: Multi-independent light stimulation system (MiLSS). 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.15-19.
 30. Tanimoto S, Wang H, Sugiyama Y, Ishizuka T, Yawo H. The molecular determinants involved in ion flux regulation of channelrhodopsins. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.17.
 31. Honjoh T, Ishizuka T, Yawo H. Optogenetic enhancement of synaptic network of rat hippocampus in vivo. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence (Italy), 2011.7.18.
 32. Egawa R, Hososhima S, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. Synaptogenesis in the embryonic chick ciliary ganglion – a brainbow study. OIST International Workshop “Molecular & structural organization of presynaptic function and plasticity”, Okinawa, 2011.9.7-9.
 33. Shimizu M, Yawata S, Miyamoto K, Miyasaka K, Asano T, Yoshinobu T, Yawo H, Ogura T, Ishiguro A. Toward Biorobotic Systems with Muscle Cell Actuators. The 5th International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines (AMAM2011), 兵庫, 2011年10月12日.
 34. Yang C, Fraciosi S, McCarley R, Y. Yanagawa Y, R. Basheer R, Brown R: Adenosine and adenosine triphosphate act directly and indirectly to decrease the excitability of cholinergic and GABAergic basal forebrain neurons in the mouse. 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.13.
 35. Miwa H, Yanagawa Y. The physiological roles of vesicular GABA transporter (VGAT) in quantal release of GABA. 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.13.
 36. Ito S, Ishizuka T, Yawo H. Ectopic projection of hippocampal synapses in pilocarpine-treated mice expressing synaptopHluorin. NIPS International Workshop 2011 Cutting Edge in Synapse Research, Okazaki, 2011年12月8-9日.
 37. Yanagawa Y, Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N. Schizophrenia-like phenotypes in parvalbumin neuron-specific glutamate decarboxylase 67 knockout mice. 8th FENS Forum of NEUROSCIENCE, Barcelona, Spain, 2012.7.14-18.
 38. Egawa R, Hososhima S, Tanimoto S, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. An experimental platform for the study of presynaptic development, morphology and physiology - gene manipulation of the vertebrate model synapse. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting “Axon Guidance, Synapse Formation and Regeneration”, Cold Spring Harbor, USA, 2012/9/18-22.
 39. Nakajima T, Hosaka R, Tanji J and Mushiake H. “Modular representation of multiple motor sequences based on action and effector use in the medial motor areas”. Neuroscience 2012, New Orleans, 2012/10/13-17. 14(187.19/PP19)
 40. Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y and Mushiake H. “Modulation of LFP beta oscillation while updating motor plan in primate medial motor areas”. Neuroscience 2012, New Orleans, 2012/10/13-17. (382.5/YY1)
 41. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Both neurons and astrocytes in striatum exhibited the long-lasting Ca²⁺ rhythms triggered by mGluR5-IP3 pathway. 2012 Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, 2012/10/13-17.
 42. Ji Z-G, Ito S, Honjoh T, Ohta H, Ishizuka T, Fukazawa Y, Yawo H. Light-induced touch-pressure sense of transgenic rats that express channelrhodopsin-2 in dorsal root ganglion cells, Soc. Neurosci. Abstr., Neuroscience 2012, New Orleans, USA,

- 2012/10/13-17.
43. Seiichiro Sakai, Kenichi Ueno, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo. Parallel and patterned optogenetic manipulation of neurons in the brain slice using a DMD-based projector. Soc. Neurosci. Abstr., Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012/10/13-17.
 44. Miwa H, Yanagawa Y. Immunohistochemical characterization of GABAergic neurons in the amygdala using vesicular GABA transporter (VGAT)-Venus transgenic mice. Society for Neuroscience 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17.
 45. Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y. Altered gene expressions and behavioral phenotypes of parvalbumin neuron-specific glutamate decarboxylase 67 (GAD67) knockout mice. Society for Neuroscience 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.13-17.
 46. Shoko Hososhima, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo. Optogenetic manipulation of presynaptic activity in the ciliary ganglion of chick embryo. 7th International chick meeting, Nagoya, Japan, 2012/11/14-18.
 47. Shin-ichiro Osawa, Masaki Iwasaki, Ryosuke Hosaka, Yoshiya Matsuzaka, Hiroshi Tomita, Toru Ishizuka, Eriko Sugano, Eiichi Okumura, Hiromu Yawo, Nobukazu Nakasato, Teiji Tominaga, Hajime Mushiake. A novel hippocampal seizure model using optogenetics. 66th American Epilepsy Society, San Diego, USA, 2012/11/30-12/4.
 48. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Oboshi F, Machida Y, Mori I, Osanai M. Tetrodotoxin-resistant metabotropic glutamate receptor-dependent long-lasting Ca²⁺ rhythms in both neurons and astrocytes in striatum. NIH Tohoku University JSPS Symposium, Sendai, 2013.5.9-11.
 49. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Oboshi F, Machida Y, Mori I, Osanai M. Tetrodotoxin-resistant metabotropic glutamate receptor-dependent long-lasting Ca²⁺ rhythms in both neurons and astrocytes in striatum. NIH Tohoku University JSPS Symposium, Sendai, 2013.5.9-11.
 50. Fujihara K, Miwa H, Mikuni M, Yanagawa Y. Behavioral characterization of glutamate decarboxylase 67 haploinsufficient mice. The 6th MCCS ASIA SYMPOSIUM, Kyoto, 2013.6.19.
 51. Osanai M, Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Oboshi F. Cortical activity regulates the tetrodotoxin-resistant slow Ca²⁺ oscillation in the striatum. The sixth International Neural Microcircuit Conference “Functional Mechanism of Cortical Microcircuit”, Okazaki, 2013.6.24-26.
 52. Kikuta S, Yanagawa Y, Osanai M. Involvement of the store operated calcium entry in the long-lasting spontaneous calcium transient in the striatal GABAergic neuron. The sixth International Neural Microcircuit Conference “Functional Mechanism of Cortical Microcircuit”, Okazaki, 2013.6.24-26.
 53. Hososhima S, Ishizuka T, Yawo H. Optogenetic manipulation of presynaptic activity in the ciliary ganglion during embryogenesis of the chick. IUPS 2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
 54. Sakai S, Mishima T, Ishizuka T, Yawo H. A DMD-based multicolor irradiation system for the optogenetic analysis of neural circuits. IUPS 2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
 55. Honjoh T, Sumiyoshi A, Yokoyama Y, Ji ZG, Ishizuka T, Kawashima R, Yawo H. Whisker photostimulation evokes barrel cortical response of ChR2 transgenic rat. IUPS 2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
 56. Katow H, Egawa R, Hososhima S, Ishizuka T, Yawo H. Involvement of caspases in the synaptogenesis of chick ciliary ganglion. IUPS 2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
 57. Egawa R, Hososhima S, Katow H, Ishizuka T, Yawo H. Optogenetically-evoked Ca²⁺

- release from intracellular store in the calyx-type presynaptic terminal of the embryonic chick ciliary ganglion. IUPS 2013, Birmingham, 2013.7.21-26.
58. Fujihara K, Miwa H, Mikuni M, Yanagawa Y. Behavioral characterization of glutamate decarboxylase 67 (GAD67) heterozygous knockout mice. 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2013.11.9-13.
 59. Miwa H, Watanabe M, Yanagawa Y. Distribution of GAD65 and GAD67 immunoreactive somata in the mouse cortex: Classification using molecular markers. 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2013.11.9-13.
 60. Yawo H, Watanabe S, Ishizuka T. The molecular determinants involved in the Gd³⁺-dependent channel block of channelrhodopsins. Gordon Research Conference on Photosensory Receptors and Signal Transduction, Lucca (Barga), Italy, 2014.4.6-11.
 61. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y, Homma N, Kasahara J, Osanai M. Activation-induced manganese-enhanced mri can evaluate the pathological state of the parkinsonism. 9th FENS Forum of Neuroscience, Milan, Italy, 2014.7.5-9.
 62. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Homma N, Osanai M. Tetrodotoxin-resistant metabotropic glutamate receptor-dependent spontaneous slow calcium oscillations in striatal neurons and astrocyte. 9th FENS Forum of Neuroscience, Milan, Italy, 2014.7.5-9.
 63. H. Igarashi, T. Morita, T. Murakami, Y. Matsuzaki, A. Konno, T. Ishizuka, M. Dezawa, H. Yawo. Target-dependent direction of Muse cell differentiation – a proposal of in vitro model system. 5th International Congress on Stem Cells and Tissue Formation, Dresden, Germany, 2014.7.8-11.
 64. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Kobayashi K, Osanai M. mGluR dependent slow calcium oscillation in striatum. Neural Oscillation Conference 2014, Okazaki, Japan, 2014.7.17-18.
 65. Shoko Hososhima, Toru Ishizuka, Yawo Hiromu. Bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins - kinetics-dependent activation of neurons. The 16th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2014), Nagahama, Japan, 2014.10.5-10.
 66. A. Zamani, T. Ishizuka, H. Yawo. Light-induced membrane depolarization by two-component optogenetic. The 16th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2014), Nagahama, Japan, 2014.10.5-10.
 67. Y. Yokoyama, A. Sumiyoshi, R. Kawashima, H. Yawo. Functional MRI signal to optogenetic tactile pattern of channelrhodopsin-2 expressing rat in barrel cortex. The 16th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2014), Nagahama, Japan, 2014.10.5-10.
 68. R. Egawa, S. Hososhima, T. Ishizuka, H. Yawo. Developmental connectomics of axonal reorganization in avian ciliary ganglion. Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
 69. H. Igarashi, K. Koizumi, R. Kaneko, K. Ikeda, H. Onimaru, Y. Yanagawa, S.-I. Muramatsu, T. Ishizuka, H. Yawo. Evaluation of a novel reporter rat line which conditionally expresses red fluorescent protein (tdTomato). Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
 70. Tamura A, Kikuta S, Homma N, Kobayashi K, Osanai M. Metabotropic glutamate receptor dependent slow calcium oscillations were observed in the medium spiny projection neurons of striatum. Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.

■ポスター発表(国内)

1. 八尾寛, 東北大学大学院生命科学研究科、「チャンネルロドプシンの光受容ーチャンネル連関モーダルシフト」、特定領域研究「細胞感覚」平成 21 年度 冬の班会議, 箕面, 2009 年 12 月 23-24 日.
2. 保坂亮介, 中島敏, 虫明元, 合原一幸, 山口陽子. “新規運動準備器に見られる内側運動野 LFP の β 振動の減少”. 日本物理学会 春期大会, 岡山, 2010 年 3 月 20 日. (21aEA-5)
3. 温磊, 王紅霞, 石塚徹, 八尾寛. Opto-current-clamp enhancement of corticomotor activities using an optimized channelrhodopsin. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010 年 5 月 19 日.
4. 梅田桂子, 東海林互, 石塚徹, 八尾寛. Transgenic zebrafish expressing an optimized channelrhodopsin variant under regulation of Gal4/UAS systems: optogenetic stimulation of Rohon-Beard neurons. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010 年 5 月 19 日.
5. 江川遼, 谷本早希, 細島頌子, 侯旭濱, 酒井誠一郎, 石塚徹, 仲村春和, 八尾寛. Optical imaging of exocytosis from the calyx-type presynaptic terminal of the chick ciliary ganglion with novel red fluorescence exocytosis probe, VAMP-mOrange. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010 年 5 月 19 日.
6. Osanai M, Oboshi F, Yamada N, Mori I. Effect of the cortical activities on the spontaneous Ca^{2+} rhythm in the striatum. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010.5.19-21.
7. 今野歩, 本城達也, 石塚徹, 八尾寛. Targeted gene transfer by sindbis virus vector displaying the cell-specific antibody. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡市民文化ホール・岩手県民情報交流センター, 岩手県盛岡市, 2010 年 5 月 21 日.
8. 温磊, 王紅霞, 松坂義哉, 虫明元, 石塚徹, 八尾寛. 次世代チャンネルロドプシン光駆動による大脳皮質神経回路の賦活化. 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」平成 22 年度第 1 回分科会, 札幌, 2010 年 7 月 27-28 日.
9. 姫志剛, 伊藤信, 石塚徹, 深澤有吾, 八尾寛. 「皮膚で光を知覚する?ーチャンネルロドプシントランスジェニックラットのスーパー感覚」. 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」平成 22 年度第 1 回分科会, 札幌, 2010 年 7 月 27-28 日.
10. 酒井誠一郎, 石塚徹, 八尾寛. 「光ファイバーを用いた局所光刺激法の開発」文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」平成 22 年度第 1 回分科会, 札幌, 2010 年 7 月 27-28 日.
11. 今野歩, 本城達也, 石塚徹, 八尾寛. ニューロン特異的な光制御 - 抗体提示型ウイルスベクターによるチャンネルロドプシン遺伝子導入法. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク・夏のワークショップ(文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」平成22年度第1回分科会), ホテルさっぽろ芸文館, 北海道札幌市, 2010 年 7 月 27-30 日.
12. Konno A, Honjo T, Ishizuka T, Yawo H. TARGETED GENE TRANSFER THROUGH NEURON-TYPE SPECIFIC MEMBRANE PROTEINS USING SINDBIS VIRUS VECTOR DISPLAYING SPECIFIC ANTIBODY. The third Brain Science Summer Retreat, 宮城県仙台市, 2010 年 7 月 31 日.
13. Tanimoto S, Sugiyama Y, Ishizuka T, Yawo H. The Glu-97-Gln or Glu-101-Gln mutation of channelrhodopsin-2 attenuates its photocurrent. The third Brain Science Summer Retreat, 宮城県仙台市, 2010 年 7 月 31 日.
14. Umeda K, Shoji W, Ishizuka T, Yawo H. Characterization of transgenic zebrafish expressing an optimized channelrhodopsin variant under regulation of Gal4/UAS system. The third Brain Science Summer Retreat, 宮城県仙台市, 2010 年 7 月 31 日.
15. Egawa R, Tanimoto S, Hososhima S, Hou X, Sakai S, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. Live imaging of synaptic vesicle dynamics from the calyx-type presynaptic terminal of the chick ciliary ganglion with novel red fluorescence exocytosis probe, VAMP-mOrange. The third Brain Science Summer Retreat, 宮城県仙台市, 2010 年 7 月 31 日.
16. 江川遼, 谷本早希, 細島頌子, 侯旭濱, 酒井誠一郎, 石塚徹, 仲村春和, 八尾寛. ニワトリ胚

- 毛様体神経節杯状シナプス前終末への遺伝子導入手法の確立. 第 33 回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
17. 姫志剛、石塚徹、深澤有吾、重本隆一、八尾寛. Thy1.2 プロモーター制御下にチャンネルロドプシン 2 を発現するトランスジェニックラットの後根神経節における発現解析. 第 33 回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
 18. 姫志剛、八尾寛. 「皮膚で光を知覚する?—チャンネルロドプシントランスジェニックラットのスーパー感覚」. 第 2 回光操作研究会, 岡崎, 2010 年 9 月 9-10 日.
 19. Osanai M, Tamura A, Mori I. Firing properties of medium spiny projection neuron in striatum could be modulated by the long-lasting spontaneous calcium rhythm. 第 33 回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010 年 9 月 2-4 日.
 20. 今野歩, 本城達也, 石塚徹, 八尾寛, The gene transfer through neuron-type specific membrane proteins using Sindbis virus vector displaying specific antibody. 抗体提示型シンドビスウイルスを用いたニューロン種特異的な膜タンパク質を介した遺伝子導入. 第 33 回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
 21. 三輪秀樹、張月、柳川右千夫. GABA量子放出における小胞型GABAトランスポーターの役割. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 22. 張月、三輪秀樹、柳川右千夫. VGAT-Venus トランスジェニックマウスを用いた扁桃体外側核のカルシウム結合タンパク質陽性GABA作動性ニューロンの免疫組織化学的解析. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 23. 蝦名鉄平、惣谷和広、柳川右千夫、津本忠治. マウス大脳皮質視覚野における機能的GABAニューロンクラスターの三次元解析. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 24. 大城博矩、宋時榮、柳川右千夫、村越隆之. ラット扁桃体抑制性ネットワークオシレーションを生成するGABAニューロンの性質. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 25. 田中正彦、柳川右千夫、平嶋尚英. 単一細胞エレクトロポレーション技術の培養小脳神経細胞への適用. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月2日.
 26. Phongphanphanee P, Yanagawa Y, Isa T. The lateral interaction between two stimuli in the mouse superior colliculus slices. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月3日.
 27. 金丸隆志、大城博矩、宋時榮、柳川右千夫、松戸隆之、村越隆之、合原一幸. バーストニューロンモデルを用いた扁桃体同期抑制現象のモデリング. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月3日.
 28. Nakajima T, Hosaka R, Tanji J, Mushiake H. Neuronal activity related to switching of arm use and action during performance of a bimanual sequential motor task. 第 33 回神経科学会 (Neuro2010), 神戸, 2010.9.3.
 29. Katori Y, Sakamoto K, Mushiake H, Aihara K. Transition of information representation in a multi-stable attractor model of the prefrontal cortex. 第 33 回神経科学会 (Neuro2010), 神戸, 2010.9.3.
 30. Matsuzaka Y, Mushiake H. Neurons in the primate posterior medial prefrontal cortex respond to the clues as to the response rules of forthcoming actions. 第 33 回神経科学会 (Neuro2010), 神戸, 2010.9.3.
 31. Iwata J, Okuyama S, Tanji J, Mushiake H. Comparison of different outcome-based models for switching behavior of numerical device use by monkeys. 第 33 回神経科学会 (Neuro2010), 神戸, 2010.9.4.
 32. 澤田雅人、金子奈穂子、稲田浩之、和氣弘明、加藤康子、柳川右千夫、小林和人、根本知己、鍋倉淳一、澤本和延. 成体嗅球介在ニューロンの入れ替わりにおける時間的・空間的特徴の解析. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月4日.
 33. 西丸広史、柿崎美代、柳川右千夫. マウス新生児腰髄腹外側部GABA作働性ニューロンの

- 同定と歩行中枢による制御様式の解析. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月4日.
34. 木村梨絵、惣谷和広、蝦名鉄平、磯村宜和、柳川右千夫、加藤英之、津本忠治. 二光子カルシウムイメージングによって明らかになった、覚醒ラット視覚野の抑制性と興奮性神経細胞の光反応性. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月4日.
 35. 堀尾奈央、吉田竜介、安松啓子、柳川右千夫、石丸喜朗、松波宏明. PKD2L1は酸味応答に関与する. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2010年9月4日.
 36. 小林吏悟、李相勲、菅野壮一郎、酒井誠一郎、李康旭、福島誉史、石塚徹、虫明元、八尾寛、小柳光正、田中徹. 神経細胞の高精度光刺激のための光導波路付きシリコン神経プロトタイプの開発. 第 71 回応用物理学会学術講演会, 長崎大学, 2010 年 9 月 16 日. (12-269)
 37. 酒井誠一郎、石塚徹、八尾寛. 海馬 CA3 錐体細胞の層特異的な樹状突起特性: 光刺激による樹状突起解析. 第 88 回日本生理学会大会第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 横浜, 2011 年 3 月 28-30 日.
 38. 伊藤信、石塚徹、八尾寛. シナプトフルオリン発現マウスを用いたピロカルピンモデルにおける苔状線維の異所的な発芽の解析. 第 88 回日本生理学会大会第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 横浜, 2011 年 3 月 28-30 日.
 39. 本城達也、石塚徹、八尾寛. オプトジェネティクスによるラット海馬の活動促進. 第 88 回日本生理学会大会第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 横浜, 2011 年 3 月 28-30 日.
 40. 太田宏之、酒井誠一郎、佐藤義昭、煙山健仁、晝間恵、丸山聡、田代晃正、深澤有吾、石塚徹、八尾寛、西田育弘. 海馬 CA3 及び CA1 領域の同期的刺激は CA3 の興奮性を変化させる. 第 88 回日本生理学会大会第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 横浜, 2011 年 3 月 28-30 日.
 41. 谷本早希、石塚徹、八尾寛. Photocurrent attenuation by the Glu97 or 101Gln mutation of channelrhodopsin-2. 第87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010年5月19日.
 42. 谷本早希、王紅霞、杉山友香、石塚徹、八尾寛. チャネルロドプシン-2 の 97 残基あるいは 101 残基目のグルタミン酸は陽イオンの透過を決定するアミノ酸の一つである. 第 88 回日本生理学会大会第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会, 横浜, 2011 年 3 月 28-30 日.
 43. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Regulation mechanism of the spontaneous Ca²⁺ rhythms in neurons and astrocytes of the striatum. 第 88 回日本生理学会大会, 誌上開催, 2011.3.28-30.
 44. 細島頌子、侯旭濱、仲村春和、石塚徹、八尾寛. Localization of the actin binding protein, coactosin that expressed in the developing chick ciliary ganglion. 第44回日本発生物学会年会, 沖縄, 2011 年 5 月 19 日.
 45. 八幡慎太郎、清水正宏、宮本浩一郎、宮坂恒太、浅野豪文、吉信達夫、八尾寛、小椋利彦、石黒章夫. 光入力駆動が可能な筋細胞アクチュエータの開発. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会2011 (ROBOMECH2011), 岡山, 2011 年 5 月 27 日.
 46. 伊藤信、酒井誠一郎、上野賢一、深澤有吾、太田宏之、石塚徹、虫明元、八尾寛. 汎用性の高いオプトジェネティクス研究システムの提案. 2011 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 神戸, 2011 年 8 月 21-24 日.
 47. 太田宏之、酒井誠一郎、伊藤信、石塚徹、深澤有吾、煙山健仁、晝間恵、虫明元、佐藤義明、八尾寛、西田育弘. “海馬における逆行的可塑性”. 2011 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 神戸, 2011 年 8 月 21-24 日.
 48. 今野歩、本城達也、内田敦、石塚徹、八尾寛. 「抗体提示型シンドビスウイルスベクターによる抗体依存的な遺伝子導入技術の評価」. 2011 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 神戸, 2011 年 8 月 21-24 日.
 49. 小山内実、田村篤史、菊地琴美、森一生. 大脳基底核線条体投射ニューロンにおける自発 Ca²⁺ リズムと発火特性のシミュレーション解析. 包括型脳科学研究推進ネットワーク夏のワー

- クシヨップ, 神戸, 2011年8月21-24日.
50. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 町田好男, 森一生, 小山内実. 線条体での自発 Ca^{2+} リズムに対する代謝型グルタミン酸受容体の関与. 包括型脳科学研究推進ネットワーク夏のワークショップ, 神戸, 2011年8月21-24日.
 51. 藤原和之, 三輪秀樹, 柿崎利和, 三國雅彦, 棚平千代子, 玉巻伸章, 柳川右千夫. パルブアルブミン陽性ニューロン特異的 GAD67 ノックアウトマウスは統合失調症様の表現型を示す. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14日.
 52. 黒岩ルビー, 古谷直生, 原淳子, 本堂茉莉, 石井誠, 阿部友美, 三枝理博, 辻野なつ子, 本池敏行, 柳川右千夫, 桑木知之, 山本三幸, 柳沢正史, 櫻井武. NPBWR1 の社会行動および恐怖記憶における重要な役割. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14日.
 53. 山肩葉子, 柳川右千夫, 井本敬二. Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II α 活性の海馬依存性, 扁桃体依存性記憶形成への役割. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14日.
 54. Umeda K, Shoji W, Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. Transgenic zebrafish expressing optimized channelrhodopsin in Rohon-Beard neurons: escape behavior by light. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14-17日.
 55. Egawa R, Hososhima S, Ishizuka T, Nakamura H, Yawo H. ニワトリ胚毛様体神経節における杯状シナプスの形成—Brainbow 法による解析. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14-17日.
 56. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Metabotropic glutamate receptor type 5 contributes to the spontaneous Ca^{2+} rhythms in the striatal neurons and astrocytes. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14-17日.
 57. Osanai M, Matsumura A, Fujiwara T, Mori I, Akagawa K, Yagi T. Reduction in the cortical signal propagation in HPC-1/syntaxin 1A knockout mice. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月14-17日.
 58. 酒井誠一郎, 石塚徹, 八尾寛. 海馬 CA3 錐体細胞樹状突起の周波数応答特性: チャネルロドプシンによるオプト-カレントクランプ解析. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月15-17日.
 59. 横瀬淳, 石塚徹, 八尾寛. 海馬スライス培養における新生ニューロンの活動依存的生存評価のための新規光遺伝学プローブ. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
 60. Tatsuya Honjoh, Toru Ishizuka, Hirumu Yawo. Optogenetic enhancement of synaptic network of rat hippocampus in vivo. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
 61. Ueno K, Sakai S, Honjoh T, Yawo H. Patterned optogenetic activation of neurons and neural circuits: Multi-independent light stimulation system (MiLSS). 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
 62. Kawazoe Y, Yawo H, Kimura K: A multi-worm optogenetic system for the nematode *C. elegans*. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
 63. Abe Y, Sekino M, Fukazawa H, Yawo H, Ohsaki H, Hisatsune T. Functional analysis of the hippocampus using optp-fMRI. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 2011年9月16日.
 64. Masaya Toyoshima¹, Yusuke Shibata¹, Kazuhiro Sakamoto², Naohiro Saito³, Jun Tanji⁴, Hajime Mushiake¹. Neuronal activity in the dorsal premotor cortex during a path-planning task. 第34回神経科学会, 横浜, 2011.9.16.
 65. Toshinobu Kuki¹, Yoshiya Matuzaka¹, Yugo Fukazawa⁴, Hirumu Yawo^{2,3}, Hajime Mushiake¹. Analysis of functional connectivity among cortical layers during optogenetically induced perturbations. 第34回神経科学会, 横浜, 2011.9.16.

66. Yoshiya Matsuzaka¹, Yuutaro Saito², Jun Tanji³, Hajime Mushiake¹. Roles of the medial frontal cortices in the selection, storage and retrieval of response tactics in a voluntary arm-reaching task. 第 34 回神経科学会, 横浜, 2011.9.17.
67. Atsushi Miyazaki, Toshi Nakajima, Keisetsu Shima, Hajime Mushiake. The effect of interrupting a memory-guided sequential motor task on neuronal activity in the dorsal premotor area 第 34 回神経科学会横浜 2011.9.17 Yokohama JAPAN
68. Sumito Okuyama, jun-ichi Iwata, Toshinobu Kuki, Jun Tanji, Hajime Mushiake Dynamic neural representation in the dorsal premotor cortex during numerical operations. 第 34 回神経科学会, 横浜, 2011.9.17.
69. 細島頌子、侯旭濱、仲村春和、石塚徹、八尾寛. Expression of the actin-binding proteins, coactosin and drebrin, in the developing chick ciliary ganglion. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011 年 9 月 17 日.
70. Tanimoto S, Wang H, Sugiyama Y, Ishizuka T, Yawo H. The molecular determinants involved in ion flux regulation of channelrhodopsin-2. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011 年 9 月 17 日.
71. Teh DBL, Yokose J, Wang H, Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. APACOP, a FRET apoptosis probe with manipulation of neuronal activity. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011 年 9 月 17 日.
72. 藤原和之、三輪秀樹、柿崎利和、三國雅彦、棚平千代子、玉巻伸章、柳川右千夫. GABA 仮説に基づく統合失調症モデルマウスの開発と解析. 第 58 回北関東医学会総会, 前橋, 2011 年 09 月 29 日.
73. 細島頌子、侯旭濱、仲村春和、石塚徹、八尾寛. Distribution of the actin-binding protein, coactosin in the chick ciliary ganglion during embryonic synaptogenesis. 3rd UCL-Tohoku symposium, London, 2011 年 10 月 19 日.
74. 八尾寛. 樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明. 新学術領域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」平成 23 年度第 2 回領域班会議, 熱海, 2011 年 10 月 26-27 日.
75. Hiroyuki Ohta, Daisuke Uragami, Yasuhiro Nishida, James. C. Houk. “Presynaptic Inhibition in the Striatum Fosters Incremental Learning”. Proceedings of the 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, Okinawa, 2011.11.15.
76. 浅野豪文、石塚徹、八尾寛. 光収縮制御可能な培養筋細胞の開発. 第33回日本バイオマテリアル学会大会, 京都, 2011 年 11 月 21 日.
77. 太田宏之、酒井誠一郎、伊藤信、石塚徹、深澤 有吾、煙山健仁、晝間恵、虫明元、佐藤義昭、八尾寛、西田育弘. ラット海馬における逆行的可塑性. 生理研研究会「シナプス伝達概念志向型研究」, 岡崎, 2011 年 12 月 6 日.
78. Egawa, R., Hososhima, S., Ishizuka, T., Nakamura, H., and Yawo H. ニワトリ胚毛様体神経節における杯状シナプスの発達プロセス—Brainbow 法による解析. 生化学若い研究者の会 若手シンポジウム, 仙台, 2011 年 12 月 10 日.
79. Egawa, R., Hososhima, S., Ishizuka, T., Nakamura, H., and Yawo H. ニワトリ胚毛様体神経節における杯状シナプスの発達プロセス—Brainbow 法による解析. 東北脳科学ウィンタースクール, 仙台・蔵王, 2012 年 2 月 18-19 日.
80. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Metabotropic glutamate receptor type 5 contributes to the spontaneous Ca²⁺ rhythms in the striatal neurons and astrocytes. 東北脳科学ウィンタースクール, 蔵王, 2012 年 2 月 18-19 日.
81. Ohta H, Sakai S, Ito S, Ishizuka T, Fukazawa Y, Kemuriyama T, Tandai-Hiruma M, Mushiake H, Sato Y, Yawo H, Nishida Y. Retrograde Plasticity in Hippocampus. 第 89 回日本生理学会大会, 長野県松本市, 2012 年 3 月 29 日.

82. Sakai S, Ueno K, Ishizuka T, Yawo H. Bidirectional and Patterned Photomanipulation of Neuronal activities Using Multi-independent Light Stimulation System (MiLSS). 第 89 回日本生理学会大会, 長野県松本市, 2012 年 3 月 29 日.
83. Osanai M, Matsumura A, Fujiwara T, Kikuta S, Mori I, Yagi T, Akagawa K. Atypical cortical signal propagation was observed in HPC-1/syntaxin1A knockout mice. 第 89 回日本生理学会大会, 長野県松本市, 2012 年 3 月 29 日.
84. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Yanagawa Y, Machida Y, Mori I, Osanai M. Long lasting spontaneous Ca²⁺ rhythms in striatal GABAergic neuron. 第 89 回日本生理学会大会, 長野県松本市, 2012 年 3 月 29 日.
85. Kikuchi K, Inagaki T, Tamura A, Yanagawa Y, Yawo H, Mori I, Osanai M. Elucidation of the mouse striatal neuronal network by the multicellular Ca²⁺ imaging. 第 89 回日本生理学会大会, 長野県松本市, 2012 年 3 月 29 日.
86. 岩崎真樹, 大沢伸一郎, 富永悌二, 虫明元. 光感受性イオンチャンネルを用いた新しい動物てんかんモデル. 第 11 回国際バイオテクノロジー展/技術会議 (Biotech2012), 東京, ポスター展示および口演, 2012 年 4 月 27 日.
87. 酒井誠一郎, 上野賢一, 石塚徹, 八尾寛. 多点光刺激システムによる海馬神経活動の光操作. 新学術領域研究「大脳新皮質構築」「メブ神経回路」合同ワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-26 日.
88. 川添有哉, 八尾寛, Gottschalk A, 木村幸太郎. Optogenetic analysis of neural circuit for odor avoidance behavior in *C. elegans*. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
89. 福田友彦, 顧威, 酒井誠一郎, 伊左治知弥, 東秀好, 八尾寛, 顧建国. alpha 1,6 フコース転移酵素 Fut8 欠損マウスに認められた脳内神経伝達物質バランスの変化と海馬機能の低下. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
90. 江川遼, 細島頌子, 谷本早希, 石塚徹, 仲村春和, 八尾寛. プレシナプスの機能形態発達研究を加速させる次世代モデルシステムの確立. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
91. Ji Z-G, Honjoh T, Ishizuka T, Yawo H. Optogenetic actuation of trigeminal mechanoreceptive neurons from the Thy1-ChR2V rat. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
92. Teh DBL, Ishizuka T, Yawo H. Involvement of L-type Ca²⁺ channels in the postnatal neurogenesis. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012 年 7 月 24-27 日.
93. 菊田里美, 田村篤史, 菊地琴美, 柳川右千夫, 森一生, 小山内実. 大脳基底 核線条体における自発カルシウム濃度変化によるカルシウムストア依存性チャンネルの開口. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012/7/24-27.
94. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 町田好男, 森一生, 小山内実. mGluR5 の寄与する線条体ニューロン・アストロサイトに共通した自発カルシウムリズム. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 仙台, 2012/7/24-27.
95. 九鬼敏伸, 虫明元. 光遺伝学的手法による高周波振動の停止. 2012 年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 2012 年 7 月 26 日.
96. 保坂亮介, 中島敏, 虫明元. reciprocal activation of beta and gamma oscillations in primate medial motor areas. 2012 年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 2012 年 7 月 26 日.
97. 坂本一寛, 川口典彦, 虫明元. 動作順序を事前に決めているか:形操作課題のサル行動解析. 2012 年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 2012 年 7 月 26 日.
98. 菊田里美, 柳川右千夫, 森一生, 小山内実. AIME-MRI 法のための活動依存性細胞内

- Mn²⁺ 蓄積の定量的解析. 平成 24 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前, 2012/9/5-5.
99. Katori Y, Sakamoto K, Mushiake H, Aihara K. Dynamical reorganization of attractor structure in neural network model with dynamic synapses. The 22th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, 名古屋, 2012 年 9 月 12-14 日. (P3-11)
 100. Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushaike H. Is advance planning of sequential movements reflected in the behavior of monkeys? The 22th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, 名古屋, 2012 年 9 月 12-14 日. (P3-19)
 101. 川口典彦, 坂本一寛, 古沢義人, 丹治順, 青木正志, 虫明元. 視覚探索課題中の行動評価における補足視野の役割. 日本神経科学会, 名古屋, 2012/09/13.
 102. 松坂義哉, 斎藤雄太郎, 虫明元. エンコード・実行時で異なるニューロン群が反応タクティクスとアクションをコードする. 日本神経科学会, 名古屋, 2012/09/18.
 103. 坂本一寛, 斎藤尚宏, 吉田隼, 香取勇一, 丹治順, 合原一幸, 虫明元. 経路探索課題中の前頭野興奮性-抑制性バランスの時間発展. 日本神経科学会, 名古屋, 2012/09/18.
 104. 九鬼敏伸, 大城朝一, 深澤有吾, 松坂義哉, 八尾寛, 虫明元. 光遺伝学的刺激により引き込まれたラット大脳皮質の除波振動のアップ状態の高周波活動の解析. 日本神経科学会, 名古屋, 2012/09/20.
 105. Kikuchi K, Tamura A, Mori I, Yawo H, Yanagawa Y, Osanai M. The functional network structure of the striatum was revealed by the multicellular fast calcium imaging. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012/9/18-21.
 106. Kikuta S, Ohta T, Mori I, Yanagawa Y, Osanai M. Quantitative analysis of the relation between the neuronal activity and the accumulation of Mn²⁺ in the cells for AIME-MRI. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012/9/18-21.
 107. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Machida Y, Mori I, Yanagawa Y, Osanai M. Long-lasting spontaneous Ca²⁺ rhythms in astrocytes and GABAergic neurons in striatum. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012/9/18-21.
 108. Teh DBL, Ishizuka T, Yawo H. Involvement of L-type Ca²⁺ channels in the postnatal neurogenesis. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 18-21 日.
 109. Honjoh T, Ji Z-G, Ishizuka T, Yawo H. Whisker photostimulation induces spike and LFP responses in barrel cortex of ChR2 transgenic rat. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 18-21 日.
 110. Ji Z-G, Honjoh T, Ishizuka T, Fukazawa Y, Yawo H. Selective expression of channelrhodopsin-2 in the mechanoreceptive neurons in the trigeminal. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 18-21 日.
 111. 藤原和之, 三輪秀樹, 柿崎利和, 三國雅彦, 棚平千代子, 玉巻伸章, 柳川右千夫. パルプアルブミンニューロン特異的GAD67ノックアウトマウスの大脳皮質におけるGAD65とパルプアルブミンの発現変化. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 2012/9/18-21.
 112. 浅野豪文, 石塚徹, 八尾寛. チャネルロドプシンを発現した骨格筋管細胞における筋収縮と成熟の光操作. 第 50 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2012 年 9 月 22-24 日.
 113. 本城達也, 姫志剛, 石塚徹, 八尾寛. オプトジェネティクスを用いた光によるウイスカへの触覚刺激. 第 50 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2012 年 9 月 22-24 日.
 114. 稲熊あすみ, 塚本寿夫, 木村哲就, 石塚徹, 八尾寛, 古谷祐詞. 全反射赤外分光法によるキメラチャネルロドプシンの構造変化解析. 第 50 回日本生物物理学会年会, 名古屋, 2012 年 9 月 22-24 日.
 115. Shin-ichiro Osawa, Masaki Iwasaki, Ryosuke Hosaka, Yoshiya Matsuzaka, Hiroshi Tomita, Toru Ishizuka, Eriko Sugano, Eiichi Okumura, Hiromu Yawo, Nobukazu Nakasato, Teiji Tominaga, Hajime Mushiake. 光感受性イオンチャンネルを用いた新しい海馬てんかん発作モデル. 第 46 回日本てんかん学会, 東京, 2012/10/11-12.
 116. 酒井誠一郎, 三嶋孝知, 八尾寛. 樹状突起における情報処理ダイナミクスの解明. 新学術領

- 域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」平成24年度第2回領域班会議, 熱海, 2012/11/07.
117. 八尾寛, 江川遼, 細島頌子, 谷本早希, 石塚徹, 仲村春和. ニワトリ胚毛様体神経節カリックスを用いた発達期シナプス研究の新展開. 新学術領域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」平成24年度第2回領域班会議, 熱海, 2012/11/07.
 118. 本城達也, 八尾寛. オプトジェネティクスを用いたウイスカへの光触覚刺激. 新学術領域研究「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」平成24年度第2回領域班会議, 熱海, 2012/11/07.
 119. 浅野豪文, 石塚徹, 八尾寛. オプトジェネティクスを用いた筋細胞機能の光操作. 「細胞を創る」研究会5.0, 横浜市, 2012/11/21.
 120. 小野寺宏, 坂本聡, 酒井誠一郎, 高島健太, 八尾寛, 半田宏. インテリジェントナノビーズによる臓器内ピンポイント遺伝子発現方法の開発. 第12回日本再生医療学会総会, 横浜, 2013/3/21-23.
 121. Takaaki Mishima, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo. Optogenetic induction of bursting activity of hilar mossy cells. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013年3月27-29日.
 122. Shoko Hososhima, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo. Optogenetic manipulation of presynaptic activity in chick ciliary ganglion during synapse elimination. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013年3月27-29日.
 123. Ryo Egawa, Shoko Hososhima, Saki Tanimoto, Toru Ishizuka, Harukazu Nakamura, Hiromu Yawo. An experimental platform to study physiology, morphology and development of the vertebrate presynaptic terminal with genetic manipulations. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013年3月27-29日.
 124. Tatsuya Honjoh, Akira Sumiyoshi, Yukinobu Yokoyama, Zhi-Gang Ji, Toru Ishizuka, Ryuta Kawashima, Hiromu Yawo. Optogenetic study of whisker-barrel system - cortical electrophysiology and functional MRI. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013年3月27-29日.
 125. Kikuchi K, Tamura A, Mori I, Yanagawa Y, Yawo H, Osanai M. The functional synaptic connection of the GABAergic neurons in the striatum was examined by the multicellular calcium imaging. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013/3/27-29.
 126. Kikuta S, Yanagawa Y, Mori I, Osanai M. Involvement of the store operated calcium channels in the spontaneous calcium transients in striatal GABAergic neuron. 第90回日本生理学会大会, 東京, 2013/3/27-29.
 127. Kawaguchi N, Sakamoto K, Saito N, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, Mushiake H. Multiple prediction errors in the supplementary eye field drive the exploration-exploitation transitions during an oculomotor search task. 第36回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
 128. Kikuchi K, Tamura A, Mori I, Yawo H, Yanagawa Y, Osanai M. The functional neuronal connections of the striatal GABAergic neurons were revealed by the multicellular fast calcium imaging. 第36回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
 129. Osanai M, Suzuki T, Tamura A, Yonemura T, Mori I, Yanagawa Y, Yawo H, Mushiake H. Development of a microimaging probe system for functional brain imaging. 第36回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
 130. Kikuta S, Yanagawa Y, Mori I, Osanai M. Involvement of the store operated calcium channels in the long-lasting spontaneous calcium transients in the striatal GABAergic neuron. 第36回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
 131. 藤原和之, 三輪秀樹, 三國雅彦, 柳川右千夫. GAD67 ヘテロノックアウトマウスの行動解析. 第36回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
 132. 三輪秀樹, 柳川右千夫. 小胞型 GABA トランスポーター (VGAT)-Venus トランスジェニック

- マウスを用いた扁桃体基底外側群 GABA 作動性ニューロンの免疫組織化学的分類. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
133. 三嶋孝知, 八尾寛, 石塚徹. 歯状回門苔状細胞のバースト活動を光で誘導する. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
134. 江川遼, 細島頌子, 侯旭濱, 加藤秀理, 石塚徹, 仲村春和, 八尾寛. ニワトリ胚毛様体神経節杯状シナプス前終末における光遺伝学的操作・計測. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
135. Teh D, Ishizuka T, Yawo H. Involvement of Cav1.2 and Cav1.3, L-type Ca^{2+} channel subclasses in postnatal neurogenesis. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013.6.20-26.
136. 加藤秀理, 江川遼, 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. ニワトリ胚の毛様体神経節で見られる軸索刈り込みにカスパーゼが関与しているという仮説を検証する. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
137. 深堀良二, 加藤成樹, 小林憲太, 佐野裕美, 南部篤, 八尾寛, 磯村宜和, 小林和人. HiRet ベクターを応用した二重遺伝子導入法による特定神経路におけるチャンネルロドプシン遺伝子の高レベルな発現誘導, 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
138. 菊田里美, 柳川右千夫, 本間経康, 小山内実. 大脳基底核線条体におけるストア作動性カルシウム流入. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 名古屋, 2013.8.29.-2013.9.1.
139. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 小山内実. 線条体で発生する活動電位非依存的な遅いカルシウム振動は多細胞間で同期する. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 名古屋, 2013.8.29.-2013.9.1.
140. 成田慎弥, 小島晴樹, 虫明元, 小山内実. 徐波振動発生メカニズム推定のための大脳皮質錐体細胞のモデル化. 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 北見, 2013.9.4-6.
141. 本城達也, 住吉晃, 横山超一, 姫志剛, 川島隆太, 八尾寛. ウイスカ光触覚刺激に対するパレル野の応答解析. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 京都, 2013.6.20-23.
142. Teh D, Ishizuka T, Yawo H. Involvement of L-type Ca^{2+} channels in postnatal neurogenesis of the rodent adult hippocampal derived stem cells. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
143. 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. キメラチャンネルロドプシンの双安定性. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
144. 五十嵐敬幸, 小泉協, 金子涼輔, 柳川右千夫, 村松慎一, 石塚徹, 八尾寛. 赤色蛍光タンパク質を Cre-loxP コンディショナルに発現するレポーターラット. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
145. Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Osanai M. Metabotropic glutamate receptor-dependent slow Ca^{2+} oscillations in striatal neurons and astrocytes. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
146. Kikuta S, Yanagawa Y, Homma N, Osanai M. Measurement the history of the neural activity with AIME-MRI. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
147. Narita S, Kojima H, Mushiake H, Homma N, Osanai M. Modeling of the neocortical layer 5 pyramidal cell to predict the mechanisms of the slow oscillation. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014.3.16-18.
148. 加藤秀理, 江川遼, 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. 発達期ニワトリ胚毛様体神経節で見られるプレシナプス刈り込みへのカスパーゼ 6 の関与. 第 47 回発生生物学会, 名古屋, 2014.5.27-30.
149. 田村篤史, 山田尚宏, 矢口雄一, 小林和人, 本間経康, 小山内実. 線条体で現れる代謝型グルタミン酸受容体依存的な遅いカルシウム振動. 第 6 回光操作研究会, 仙台, 2014.8.21-22.

- 150.五十嵐敬幸, 小泉協, 金子涼輔, 池田啓子, 鬼丸洋, 柳川右千夫, 村松 慎一, 石塚 徹, 八尾寛. 赤色蛍光タンパク質 tdTomato を Cre-loxP コンディショナルに発現するレポーターラットの評価. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.11-13.
- 151.加藤秀理, 江川遼, 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. ニワトリ胚毛様体神経節の発達期におけるカスパーゼ 6 依存的なシナプスリモデリング. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.11-13.
- 152.江川遼, 細島頌子, 石塚徹, 八尾寛. ニワトリ胚毛様体神経節における軸索再編成の発達期コネクトミクス研究. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.11-13.
- 153.横山超一, 住吉晃, 川島隆太, 八尾寛. オプトジェネティクスを用いた触覚パターンによるバレル野の fMRI 応答. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.11-13.
- 154.Tamura A, Yamada N, Yaguchi Y, Kikuta S, Homma N, Kobayashi K, Osanai M. Direct and indirect striatal projection neurons exhibited slow calcium oscillations. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014. 9. 11-13.
- 155.Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Yanagawa Y., Homma N, Kasahara J, Osanai M. Activation-induced manganese-enhanced MRI unravel pathological state of Parkinson's disease. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 2014. 9. 11-13.
- 156.細島頌子, 湯浅英哉, 石塚徹, 八尾寛. ランタニドナノ粒子のアップコンバージョン効果に応用した生体の近赤外光操作. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会, 東京, 2014.11.17-18.
- 157.阿部健太. 光遺伝学を用いた触覚のパターン識別に関する研究. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のワークショップ, 東京, 2014.12.11-13.
- 158.江川遼. ニワトリ胚毛様体神経節における発達期軸索競合の定量コネクトミクス解析. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のワークショップ, 東京, 2014.12.11-13.
- 159.五十嵐敬幸. コンディショナルに赤色蛍光タンパク質(tdTomato)を発現するレポーターラットの作製・評価. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のワークショップ, 東京, 2014.12.11-13.
- 160.八尾寛. オプトジェネティクスのための多点並列光刺激システム. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のワークショップ, 東京, 2014.12.11-13.
- 161.小泉協. 緑色蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変動物での Ca²⁺イメージングを目的としたウイルスベクターの評価. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のワークショップ, 東京, 2014.12.11-13.
- 162.小山内 実, 幸村 裕治, 小島 太郎, 三輪 秀樹, 田村 篤史, 菊田 里美, 本間 経康, 柳川 右千夫, 八尾 寛, 虫明 元. 脳深部の機能イメージングを可能にする極微細蛍光内視鏡システム. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム, 東京, 2014.12.11-13.
- 163.田村 篤史, 菊田 里美, 小林 和人, 本間 経康, 小山内 実. 線条体投射ニューロンの遅いカルシウム振動. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム, 東京, 2014.12.11-13.
- 164.菊田 里美, 中村 幸代, 山村 行生, 田村 篤史, 本間 経康, 柳川 右千夫, 田村 元, 笠原 二郎, 小山内 実. マンガン造影 MRI を用いた神経活動履歴計測によるパーキンソン病の重篤度の可視化. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム, 東京, 2014.12.11-13.
- 165.Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Onimaru H, Yanagawa Y, Muramatsu S-I, Ishizuka T, Yawo H. A new reporter rat line which express bright red fluorescent protein (tdTomato) conditionally under Cre-loxP system. 第 92 回日本生理学会大会, 神戸, 2015.3.21-23.
- 166.Abe K, Ishizuka T, Yawo H. Discrimination of optogenetic whisker pattern in channelrhodopsin-2 transgenic rat. 第 92 回日本生理学会大会, 神戸, 2015.3.21-23.
- 167.Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Kawashima R, Yawo H. Opt-fMRI study of whisker-barrel cortical responses using channelrhodopsin-2 expressing rat. 第 92 回日本生理学会大会, 神戸, 2015.3.21-23.

168. Kikuta S, Nakamura Y, Yamamura Y, Tamura A, Homma N, Yanagawa Y, Tamura H, Kasahara J, Osanai M. The striatal neuronal activity quantifies by activation-induced manganese-enhanced MRI is related to the severity of Parkinson's disease. 第92回日本生理学会大会, 神戸, 2015.3.21-23.

169.

(4) 知財出願

①

平成 21 年度特許出願内訳 (国内 0 件、海外 0 件)
平成 22 年度特許出願内訳 (国内 2 件、海外 0 件)
平成 23 年度特許出願内訳 (国内 1 件、海外 0 件)
平成 24 年度特許出願内訳 (国内 1 件、海外 1 件)
平成 25 年度特許出願内訳 (国内 0 件、海外 0 件)

② CREST 研究期間累積件数 (国内 4 件、海外 1 件)

- 1) 発明者: 虫明元, 八尾寛, 小山内実, 鈴木太郎
発明の名称: マイクロイメージングプローブとその製造方法
PCT 出願 出願番号: PCT/JP2011/56301 出願日: 2011-03-16
- 2) 発明者: 上野賢一, 八尾寛
発明の名称: 光照射装置及び顕微鏡
出願番号: 2010-265375 出願日: 2010-11-29
- 3) 発明者: 大沢伸一郎, 岩崎真樹, 虫明元, 八尾寛, 富永悌二, 古澤義人
発明の名称: ラット脳内光誘発けいれんモデル
出願番号: 特願 2011-198126 出願日: 2011 年 9 月 12 日
- 4) 発明者: 大沢伸一郎, 岩崎真樹, 虫明元, 八尾寛, 富永悌二, 古澤義人
発明の名称: ラット脳内光誘発けいれんモデル
PCT 出願出願番号: PCT/JP2012/580 出願日: 2012/09/12
- 5) 発明者: 小山内実
発明の名称: 細胞内イオンイメージング法、生体サンプルの細胞への細胞内イオンイメージング用色素の導入方法及び細胞内イオンイメージング用色素導入用容器
出願番号: 特願 2012-86840 出願日: 2012/4/5
- 6) 発明者: 八尾寛, 石塚徹
発明の名称: 改変された光受容体チャネル型ロドプシンタンパク質
特許第 5544659 号 登録日: 2014/05/23

(5) 受賞・報道等

① 受賞

1. 王紅霞 (東北大学生命科学研究科)、平成 21 年度東北大学藤野先生記念奨励賞
2. 引間卓也、荒木力太、石塚徹、八尾寛: 日本生理学会入澤記念 JPS 優秀論文賞 (平成 22 年 5 月) β -Phorbol ester-induced enhancement of exocytosis in large mossy fiber boutons of mouse hippocampus: Takuya Hikima, Rikita Araki, Toru Ishizuka, Hiromu Yawo, (Vol. 59: 263-274, 2009)
3. 江川遼: 東北大学脳科学神経サマーリトリートポスター賞、2010 年 7 月 31 日
Egawa R, Tanimoto S, Hososhima S, Hou X, Sakai S, Ishizuka T, Nakamura H,

Yawo H. Live imaging of synaptic vesicle dynamics from the calyx-type presynaptic terminal of the chick ciliary ganglion with novel red fluorescence exocytosis probe, VAMP-mOrange. The third Brain Science Summer Retreat、宮城県仙台市、2010年7月31日

4. Toshi Nakajima, Atsushi, Miyazaki, Keisetsu Shima, Jun Tanji and Hajime Mushiake、"Recall error of a memorized motor sequence after performance of an interrupting motor task -A behavioral analysis" 2010年7月27-28日 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ神経学会ポスター賞
 5. 村山正宜: 日本神経科学学会奨励賞 (2010).
 6. 太田宏之、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ 若手優秀発表賞、2011/8/24
 7. 温 磊、東北大学藤野先生記念奨励賞、2011年10月31日
 8. 藤原和之、北関東医学会総会優秀発表賞、2011年09月30日
 9. 江川 遼: 2012年度 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ若手優秀発表賞、2012年7月26日
 10. 成田慎弥: 平成25年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 "優秀ポスター賞"、2013.9.5.
 11. 小山内 実: 平成24年 電気学会 電子・情報・システム部門大会 "企画賞"、2013.9.5.
 12. 江川遼: 平成25年度東北日本生理科学奨励賞(日本生理学会)、2013.10.5.
 13. 菊田里美: 東北大学脳神経科学コアセンター・脳科学若手の会東北部会 第3回東北脳科学ウィンタースクール "最優秀ポスター発表賞" 2014.2.16.
 14. 田村篤史: 辛酉優秀学生賞 (東北大学医学部)、2014.11.20
 15. 細島頌子: 平成26年度東北日本生理科学奨励賞(日本生理学会)、2014.12.11.
 16. 菊田里美: 最優秀研究賞 (第四回東北脳科学ウィンタースクール)、2015.2.20.
 17. 細島頌子: 平成26年度東北大学生命科学研究科長賞、2015.3.25.
 18. 大澤伸一郎: 日本てんかん学会奨励賞 (Juhn and Mary Wada 賞) 2015.7.27
- ②マスコミ(新聞・TV)報道

平成21年度(2009)

- 1) 河北新報朝刊「緑藻遺伝子で視力再生」(2009年11月6日)
大阪読売新聞(2009年11月13日)

平成22年度(2010)

- 1) 日経産業新聞 (H22. 9. 21) 「緑色LEDで操作」
- 2) 河北新報 (H22. 9. 24朝刊) 「緑色光で脳を活性化」
- 3) 読売新聞 (H22. 9. 24朝刊) 「光照射で脳を活性化」
- 4) 河北新報 (H22. 12. 16朝刊) 「神経を照らし情報伝達」
- 5) 朝日新聞 (H22. 11. 23) 「脳を動かす光のスイッチ」(全国版・科学欄特集)
- 6) 東北大学新聞 (H22. 11. 15) 「光で脳細胞を活性化」

平成23年度(2011)

- 1) 2012 PNAS への成果発表に関連して
 - ・ 読売新聞複雑な決定下す脳の領域(2012年2月28日)
 - ・ 河北新報(28日)脳に行動戦略に関わる領域 2012年2月28日
 - ・ 日経産業(29日)作業パターン使い分け大脳の一部細胞が活性 2012年2月29日

- 2) 2012 Plos one の成果発表に関して
 - ・ 河北新報(朝刊)、皮膚で光を感知、東北大グループがマウス使い発見 応用期待、2012年03月09日
 - ・ 朝日新聞(朝刊、科学欄)、手足の皮膚で光を感知、2012年3月15日
 - ・ 日経産業新聞、皮膚で光感じるネズミ - 触角の仕組み解明に活用、2012年3月21日

平成24年度(2012)

- 1) 日本経済新聞(朝刊、科学欄)、光が照らす脳の迷宮. 2012年7月1日.

平成25年度(2013)

- 1) 朝日新聞、光でてんかん発症するラット、2013. 4. 12 (虫明チーム)
- 2) 河北新聞、ラットの脳に光刺激 東北大がてんかん発作の誘発に成功、2013. 4. 12. (虫明チーム)
- 3) 日経電子版、東北大 多数の連続的な動作をグループ分けする細胞を発見、2013. 9. 26. (虫明チーム)
- 4) 河北新報、大脳内に前兆の「揺らぎ」 東北大グループが確認、2013. 12. 5. (虫明チーム)
- 5) 日経産業新聞、ひらめく瞬間 神経に乱れ 東北大 不規則活動を発見、2014. 1. 7. (虫明チーム)
- 6) 小山内 実: プレスリリース「極微細内視鏡の開発」11月30日

平成26年度(2014)

- 1) FNN ローカル TV(仙台放送)「ALS 治療に新技術 LED ライトの光で筋肉を収縮 東北大学が発表(宮城 15/02/10)」2015. 2. 10
- 2) 財経新聞「東北大、光で筋肉を再生する技術を開発 ALS などの治療法開発に期待」2015. 2. 12
- 3) サイエンスポータル(JST)「光で筋肉再生の原理を実証、ALS に光」2015. 2. 12.

③その他

(技術移転など)

- 1) 本 CREST の成果の一部を実用化に向けて企業と共同開発するために、JST, A-STEP FS ステージ「探索タイプ」に申請し以下の課題が採択された。
課題名: GRIN レンズを用いたマイクロイメージングプローブの開発
実施期間: 平成 22 年度
申請代表者名: 小山内実
 虫明元, 八尾寛, 小山内実: 東洋ガラス株式会社と極微細蛍光内視鏡の共同開発
- 2) 本 CREST の成果の一部を実用化に向けて企業と共同開発するために、JST, A-STEP FS ステージ「探索タイプ」に申請し以下の課題が採択された。
課題名: 脳機能イメージング用マイクロイメージングプローブの開発
実施期間: 平成 23-24 年度 代表者名: 小山内実
- 3) 八尾寛: アスカカンパニー(株)と共同による多点並列光刺激システムの開発及び最適化
- 4) 八尾寛: 改変チャンネルロドプシンの供与(東京大学、名古屋大学、理研 BSI、岩手大学、基礎生物学研究所、国立西多賀病院、生理学研究所)
- 5) 八尾寛: チャンネルロドプシン組換えラットの供与(九州大学)
- 6) 八尾寛: 改変チャンネルロドプシン組み換えゼブラフィッシュの供与(ハーバード大学、CRICM)
- 7) 八尾寛: JST, A-STEP「シーズ顕在化タイプ」(平成 25 年分担研究)

- 8) 小山内実: JST, 復興促進プログラム A-STEP 「探索タイプ」脳機能イメージング用マイクロプローブイメージングシステムの開発(2012-2013 年度)
- 9) 小山内実: 株式会社ルシールとの極微細蛍光内視鏡用イメージング装置の共同開発

(6) 成果展開事例

① 実用化に向けての展開

- [マイクロイメージングプローブとその製造方法]は JST「A-STEP」事業に2010年度採択された。
- 特許出願[マイクロイメージングプローブとその製造方法]は、民間企業と共同で実用化にむけて交渉中。
- 特許出願「光照射装置及び顕微鏡」は民間企業と共同で実用化され、脳科学研究者支援ネットワークで技術支援を始めている。

② 社会還元的な展開活動

- 得られた成果は、国際的なダーレムコンファレンスの報告書に反映されている。
Oertner TG, Helmchen F, de Lecea L, Beck H, Konnerth A, Kaupp B, Knöpfel T, Yawo H, Musser M. (2013) Optogenetic analysis of mammalian neural circuits. "Optogenetics"; Hegemann P, Sigrist S (editors), De Gruyter, Dahlem Workshop Reports, Berlin, pp. 109-126. ISBN: 978-3-11-027071-6.
- 得られた成果「ラット脳内光誘発けいれんモデル」、国際バイオテクノロジー展という展示会に出展した。また 寄託されたラットは バイオリソースとして現在国内外の研究者に配布されている。
- 河北新報(2014 年 1 月 7-12 日朝刊)連載コラム『科学の泉』、「光を電気に変換するタンパク質」(八尾寛)

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

平成22年度(2010)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010年5月21日	日本生理学会企画シンポジウム「中枢神経系局所回路の状態遷移としての動的情報変換」	盛岡市	60人	状態遷移のモデル、脳の各部位における具体例、新しい研究手法などについて、国内の主要な研究者を招き、総合的に考察した。
2010年10月14日	出前講座「ユニバーサイエンス」2010	米沢市立興譲館高校	100人	「感覚をつくる」というタイトルで1-3年生生物の特別授業を行った。
2010年12月4日	東北大学サイエンスカフェ・第6回脳カフェ	せんだいメディアアテーク	200人	「光で脳と対話する」というタイトルで、一般向けの講演を行った。
2011年1月23日	東北大学脳科学シンポジウム	東北大学生命科学研究科	150名	最新の脳科学の進歩を若手研究者の参加も含め講演とポスター発表を行った。
2011年2月5日	文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」第3回公開シンポジウム『未来を拓く脳科学研究』	一橋記念講堂	200人	「未来を開く、脳との光通信」というタイトルで、一般向けのポスター発表を行った。

平成23年度(2011)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2011年5月10日	東大講義「前頭葉における行動調節の動的情報処理機構」	東京	30人	前頭前野の行動調節機構を状態遷移の考え方から見直し解説した。
2011年6月9日-12日	第3回の認知的神経ダイナミクス	北海道ニセコ	200人	Dynamic neuronal representation in the prefrontal cortex で招待講演とCRESTに関連する2演題の発表や議論
2011年9月10日	こころの脳科学」市民公開講座	仙台国際センター	100人	問題を解く脳の働き」として前頭前野の働きを一般向けに講演
2011年9月16日	NSR-エルゼビア協賛シンポジウム	横浜	100人	「光生物学から神経科学へのメッセージ」のテーマで5題の講演を含むシンポジウムを実施した。
2011年9月23-24日	第1回オプトジェネティクス講習会	東北大学	42人	オプトジェネティクスの基礎、主義について講演及び実技講習を実施した。
2011年9月29日	出前講義「脳と心」	福島須賀川桐陽高校	40人	「脳科学の最近の進歩を自分たちの研究を中心に高校生向けに講義を行った。
2011年12月27日	文科省数理連携ワークショップ「数理連携10の根本問題の発掘」	理科学研究所	50名	脳における数理科学の問題として前頭前野の動的な情報処理問題を提案した。

平成24年度(2012)

年月日	名称	場所	参加人数	概要	備考
2012年7月24日-27日	包括脳夏のワークショップ(公開)	仙台	200人 八尾、虫明	光操作技術の新展開	尾藤
2012年7月28-29日	第2回オプトジェネティクス講習会(公開)	東北大学	八尾42人	オプトジェネティクスの基礎、主義について講演及び実技講習	共催
2012年9月2-5日	Dahlem Conference (公開)	Berlin, Germany	八尾40人	"Optogenetics. Challenges and Perspectives."	
2012年9月5-7日	平成24年電気学会電子・情報・システム部門大会	弘前	50人 小山内	企画セッション「神経工学」	
2012年9月18日-21日	日本神経科学会(公開)	名古屋	10人 虫明、八尾、柳川、小山内	研究進捗報と打ち合わせ	連携研究者も含めて研究打ち合わせ
2012年10月15日	三沢高校SSH講義(公開)	青森	虫明40名	最新の脳操作技術の話	
2012年10月27日	東北生理談話会(公開)	山形大学	40人 八尾小山内	研究進捗報と打ち合わせ	
2012年11月1日	宮城一高校SSH講義(公開)	仙台	虫明30名	最新の脳操作技術の話	
2013年2月16日	作業療法士研修会講演(公開)	仙台	虫明90名	脳刺激操作とリハビリテーション	
2012年6月15日	出前授業(ユニバーサイエンス)(公開)	青森県立五所川原高等学校	80人	「光で探る脳の働き」のテーマで授業を実施した。	公益財団法人東北活性化研究センターの主催による。
2013年3月29日	第90回日本生理学会大会	東京	小山内90名	シンポジウム「基底核・辺縁系のリズムと持続」	

平成25年度(2013)

年月日	名称	場所	参加人数	概要	備考
2013, 7. 16	IUPS2013	Birmingham, UK	八尾40名	Symposium "Shedding light in the	Nagel G. Vaziri A, Landmesser

				neurophysiological black box” のオー ガナイズ	L, Yamanaka A
2013. 8. 28, 31.	包括脳夏のワ ークショップ	名古屋	200 人 八尾、 虫明、 柳川、 小山 内	光操作技術の新展開	尾藤、松井 広、保坂、連 携研究者
2013. 9. 14.	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 2013	横浜	小山 内 50 人	脳神経インターフェ ースのこれから	
2013. 10. 5.	第 3 回オプトジ ェネティクス講 習会	東北大学	八尾 42 人	オプトジェネティクス の基礎、主義につい て講演及び実技講習	共催
2013. 10. 11.	理数系教員養 成拠点構築事 業(CS T 事業) における 最新の科学情 報を学ぶ特別 授業(信州大 学)	長野	八尾 30 名	オプトジェネティクス の基礎と応用につい ての講義	
2013. 10. 15.	仙台第一高校 SSH 講義	仙台第一高 校講義(公 開)	虫明 40名	最新の脳操作技術の 話	
2013. 10. 22.	仙台第一高校 SSH 講義	仙台第一高 校講義(公 開)学	虫明 40名	最新の脳操作技術の 話	
2013. 11. 1.	宮城一高校 SSH 講義	仙台	虫明 30名	最新の脳操作技術の 話	
2013. 11. 19.	第13回 東北 大学出前授業	仙台	八尾 70 名	脳についての話と実 習	
2013. 12. 11.	群馬大学 GFL 講義	前橋	八尾 柳川 30 名	オプトジェネティクス の基礎と未来展望	
2014. 2. 12.	6th International Conference on Drug Discovery and Therapy (公開)	ドバイ	小山 内 20 名	Advances in Neuroscience Technique Useful for Drug Discovery and Therapy	村山正宜
2014. 2. 27.	生理研シンポ ジウム	東岡崎	虫明 50名	脳振動現象と介在細 胞	
2014. 4. 6	Gordon	Lucca	八尾	世界各国から参加し	

	Research Seminar	(Barga), Itary	20名	た大学院生・ポスドクと交流し、セミナーを実施した	
2014. 6. 26	第53回日本生体医工学会大会	金沢	小山内 50名	シンポジウム「先端技術で神経科学を切り拓く」	村山正宜
2014. 8. 19	青森研高等学校理科教育部会	青森	虫明 30名ほど	生物学教員向けに最新の脳科学の講演	
2014. 8. 22	光操作研究会2014	仙台	虫明、八尾、小山内 100名ほど	光操作と振動都の関連性に関する公演を行った	
2014. 12. 1	生理学研究所(NIPS) 所長招聘セミナー	岡崎	八尾 30名ほど	Current progress in channelrhodopsin optogenetics	

§ 6 最後に

これまで自分の研究室では主に認知行動の前頭葉機能の働きを解明すべく細胞レベルでの研究を行ってきた。しかし脳のシステムとしての理解には、遺伝子分子レベルから、細胞回路レベル、個体行動レベル、また計算論的アプローチなどが全て融合したアプローチで脳を研究することが必要になる時代になってきた。この CREST プロジェクトでチームを形成することで、システム生理学、計算論的神経科学に加え、光遺伝学的な手法、抑制細胞の遺伝子操作、イメージング手法を新たに導入しマクロとミクロとを結びつける仕事に発展できる機会を得たことを感謝している。その成果として局所電場電位の振動特にベータ波、ガンマ波と大脳皮質の情報表現の状態遷移の関連性が解明できたこと、これらの振動の背景に抑制細胞サブタイプが、独自の役割を持っていること、オプトジェネティクスと脳の振動操作の技術が開発でき、いくつかの技術の特許申請ができたことが、このプロジェクトそしてこのチームで初めて成し遂げられた事である。成果はまだ途上であり、この融合的な手法による脳状態遷移機構の解明は今後の発展が期待できる。

基礎的な脳の振動現象から臨床的な振動の意義も明らかになってきた。オプトジェネティクスによるてんかん動物モデルは、簡単な共鳴刺激が病的なてんかん発作につながる事が判明した。海馬内の抑制細胞、興奮細胞の回路から特定の周波数への感受性が示唆された。また抑制細胞のサブタイプ PV ニューロンの GAD67 の KO マウスでは統合失調症との関連性から、その振動異常が皮質のスローオシレーションに見いだせたことは回路の振動異常が中間表現エンドフェノタイプをとらえることができたと考えられる。ゆっくりとした自発的な徐波振動は様々な精神疾患との関連で注目されており、海外との共同研究も含めて今後の精神科領域における振動現象との関連性が期待される。また運動野のベータ振動、ガンマ振動の文脈依存的な情報更新との関連性は、パーキンソニズムに見られる動作の切り替え障害や無動症などの異常の理解につながる。パーキンソン病ではベータ振動による皮質-基底核のコヒーレンスが異常に高くなっていることが知られている。また我々の動物モデルでも大脳皮質と基底核の異常の過活動が認められている。皮質でおこるベータ波とガンマ波の意義は、生理的な情報表現の維持、更新機構のみならずパーキンソン病の症状理解にもつながる。振動変化にともなう状態の安定性と不安定性が文脈で切り替わることで調節されている事が重要であろう。様々な神経・精神疾患の臨床は脳のネットワークの病態であり、そこには深く振動現象の異常があることが理解できるというコンセプトや方法論の道筋ができたことは、この CREST 研究の成果と言える。