

課題番号	LS023
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	革新的技術を用いて脳疾患を理解する「システム薬理学」の創成
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
氏名	池谷 裕二

1. 当該年度の研究目的

<p><u>1. ニューロン</u> 前年度はシナプス入力の時空パターンを低速撮影ながら、記録できる方法を確立した。本年度は、この手法を拡張し、高速イメージングを行うことで、樹状突起への入力パターンの繰り返し配列を記録する。また in vivo パッチクランプ記録を用いて感覚刺激に伴うシナプス入力も精査する。</p> <p><u>2. グリア</u> 前年度はアストロサイトのカルシウム動態を大規模に記録したデータを解析し、新しい時間パターンを示す intermittent oscillation cell (IOC) を発見した。本年度は IOC の活動メカニズムを機能的意味と追求する。</p> <p><u>3. 血管</u> 大脳皮質第一層の血流を蛍光測定することに成功し、さらに多点相関法により流速を効果的に求めるアルゴリズムを開発した。本年度は同手法を用いることで、感覚刺激によって血流がどう変化するかを単血管解像度で記録する。</p>

2. 研究の実施状況

<p><u>1. ニューロン</u> シナプス入力の撮影技術を大幅に向上させることを可能にした。とくに250個のシナプスから30Hzでの撮影に成功した。その結果、シナプス入力は少数のグループに分けられ、同期入力はこのグループの柔軟な組み合わせによっていることを明らかにした。in vivo 記録については小規模ながら感覚入力を撮影することができた。</p> <p><u>2. グリア</u> アストロサイトの intermittent oscillation cell (IOC) のメカニズムとして代謝型グルタミン酸の活性化に依存していることを見出した。さらに時空的に同期しておらず、比較的ランダムな発生パターンをもっていることを見出した。</p> <p><u>3. 血管</u> 大脳皮質第一層の血流が、特異的に視覚刺激によって増加することを見出した。単血管解像度での記録の結果、隣り合った血管が異なった特異性を有すること、また大脳皮質の深い血管ほど反応特異性が高まることを見出した。</p>

様式19 別紙1
3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 12 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 10 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Egawa, T., Hirabayashi, K., Koide, Y., Kobayashi, C., Takahashi, N., Mineno, T., Terai, T., Ueno, T., Komatsu, T., Ikegaya, Y., Matsuki, N., Nagano, T. and Hanaoka, K. Red fluorescence probe for monitoring dynamics of cytoplasmic calcium ion. <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i>, 125:1-5, 2013. 2. Ikegaya, Y., Sasaki, T., Ishikawa, D., Honma, N., Tao, K., Takahashi, N., Minamisawa, G., Ujita, S. and Matsuki, N. Interpyramid spike transmission stabilizes the sparseness of recurrent network activity. <i>Cereb. Cortex</i>, 23:293-304, 2013. 3. Namiki, S., Norimoto, H., Kobayashi, C., Nakatani, K., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Layer III neurons control synchronized waves in the immature cerebral cortex. <i>J. Neurosci.</i>, 33:987-1001, 2013. 4. Ohkura, M., Sasaki, T., Sadakari, J., Gengyo-Ando, K., Kagawa-Nagamura, Y., Kobayashi, C., Ikegaya, Y.* and Nakai, J. Genetically encoded green fluorescent Ca²⁺ indicators with improved detectability for neuronal Ca²⁺ signals <i>PLoS One</i>, 7:e51286, 2012. 5. Okada, Y., Sasaki, T., Oku, Y., Takahashi, N., Seki, M., Ujita, S., Tanaka, K. F., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Preinspiratory calcium rise in putative pre-Botzinger complex astrocytes. <i>J. Physiol. (Lond.)</i>, 590:4933-4944, 2012. 6. Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Heterogeneity and independency of unitary synaptic outputs from hippocampal CA3 pyramidal cells. <i>J. Physiol. (Lond.)</i>, 590:4869-4880, 2012. 7. Koyama, R., Tao, K., Sasaki, T., Ichikawa, J., Miyamoto, D., Muramatsu, R., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. GABAergic excitation after febrile seizures induces ectopic granule cells and adult epilepsy. <i>Nat. Med.</i>, 18:1271-1278, 2012. 8. Ohkura, M., Sasaki, T., Kobayashi, C., Ikegaya, Y. and Nakai, J. An improved genetically encoded red fluorescent Ca²⁺ indicator for detecting optically evoked action potentials. <i>PLoS One</i>, 7:e39933, 2012. 9. Norimoto, H., Mizunuma, M., Ishikawa, D., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Muscarinic receptor activation disrupts hippocampal sharp wave-ripples. <i>Brain Res.</i>, 1461:1-9, 2012. 10. Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Targeted axon-attached recording with fluorescent patch-clamp pipettes in brain slices. <i>Nat. Protoc.</i>, 7:1228-1234, 2012. <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小林千晃、高橋直矢、池谷裕二、シナプス入力のリアルタイムイメージング、日薬理誌、140:19-23, 2012 2. 池谷裕二、光学イメージング法を用いた脳血流調節の解析、脳循環代謝、23:32-37, 2012 <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 18 件</p>	<p>専門家向け 計 15 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 水沼未雅、乗本裕明、江川堯寛、坂口哲也、花岡健二郎、日置寛之、金子武嗣、山口瞬、長野哲雄、松木則夫、池谷裕二、海馬回路の興奮・抑制バランスの崩れが記憶痕跡の再生をドライブする、第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 28 日、28pmD-064 2. 松本信圭、南澤玄樹、松木則夫、池谷裕二、行動試験を用いた視覚機能の可塑的变化の検討、第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 28 日、28pmD-058S 3. 乗本裕明、水沼未雅、松木則夫、池谷裕二、海馬急性スライス標本から自発的に生じる脳波、第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 28 日、28pmD-057S 4. 小林千晃、松木則夫、池谷裕二、海馬 CA3 錐体細胞樹状突起におけるシナプス入力パターン、第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 28 日、28pmD-056S 5. 舟山健太、南澤玄樹、松本信圭、松木則夫、池谷裕二、マウス一次視覚皮質における遅延性応答、第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 28 日、28pmC-131 6. 大倉正道、佐々木拓哉、小林千晃、池谷裕二、中井淳一、改良型赤色蛍光カルシウムプローブタンパク質 R-GCaMP1.07 を用いた channelrhodopsin-2 の光刺激による神経発火の可視化、第 86 回日本薬理学会年会(福岡)2013 年 3 月 23 日、O3H44-2 7. 大倉正道、貞苺純子、佐々木拓哉、安藤恵子、永村ゆう子、小林千晃、池谷裕二、中井淳一、好感度かつ高速応答性の G-CaMP 型改良カルシウムプローブタンパク質を用いた細胞単位およびシナプス単位での神経活動の可視化、第 86 回日本薬理学会年会(福岡)2013 年 3 月 23 日、O3H44-1 8. 宇治田早紀子、浅田晶子、松木則夫、池谷裕二、大規模イメージングによりグリア細胞の活動パターン解析、第 86 回日本薬理学会年会(福岡)2013 年 3 月 22 日、P2-24

様式19 別紙1

	<p>9. 本郷良泳、高須景子、小川公一、池谷裕二、長谷川稔、坂口岳、多細胞高速カルシウムイメージングによる in vitro てんかんモデルの神経ネットワーク解析、第 86 回日本薬理学会年会(福岡)2013 年 3 月 21 日、P1-11</p> <p>10. 小林千晃、高橋直矢、松木則夫、池谷裕二、CA3 錐体細胞樹状突起における時空間的に固定されたシナプス入力パターン、第 35 回日本神経科学大会(名古屋)2012 年 9 月 21 日、P4-a25</p> <p>11. 坂口哲也、石川大介、野村洋、松木則夫、池谷裕二、海馬の露出処置はマウスの学習能力に影響を与えない、第 35 回日本神経科学大会(名古屋)2012 年 9 月 20 日、P3-a07</p> <p>12. 乗本裕明、松木則夫、池谷裕二、海馬急性スライス標本から生じる自発的シータ波、第 35 回日本神経科学大会(名古屋)2012 年 9 月 19 日、P2-a28</p> <p>13. 石川大介、松木則夫、池谷裕二、報酬による海馬ニューロンへのシナプス入力の自己制御、第 35 回日本神経科学大会(名古屋)2012 年 9 月 19 日、P2-e35</p> <p>14. 岡田沙織、高原雄史、松木則夫、池谷裕二、脳血管の視覚応答の機能的マッピング、第 35 回日本神経科学大会(名古屋)2012 年 9 月 19 日、P2-a20</p> <p>15. Ikegaya, Y. Novel temporal dynamics of astrocytic activities revealed by large-scale imaging. Meeting German Neuroscience Society(ゲッティンゲン)2013 年 3 月 16 日、「Functional specializations of neuroglia as critical determinants of brain activity」</p> <p>一般向け 計 3 件</p> <p>1. 2013 年 3 月 24 日 日本薬学会第 133 年会 高校生向け市民講演会「薬の歴史 アセチルコリンを巡って」</p> <p>2. 2012 年 8 月 26 日 静岡理科大学 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>3. 2012 年 10 月 21 日 姫路獨協大学・ホームカミングデー 「脳を知って、脳を活かす」</p>
<p>図書 計 3 件</p>	<p>1. 池谷裕二、脳には妙なクセがある、扶桑社(2012年8月、349 ページ)</p> <p>2. 池谷裕二、中村うさぎ、脳はこんなに悩ましい、新潮社(2012年12月、255 ページ)</p> <p>3. 上大岡トメ、池谷裕二、のうだま2、幻冬舎(2012年7月、157 ページ)</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 1 件</p>	<p>(取得済み) 計 1 件</p> <p>1. 発明者:平田唯史、福山宏也、谷川慶寿、池谷裕二 観察面用カッタとその製造方法および観察用穴開け具(特許番号 5139007、登録日 2012 年 11 月 22 日)</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.hippocampus.jp/CV/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>2012 年 12 月 23 日盛岡第一高校 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>2012 年 10 月 21 日姫路獨協大学・ホームカミングデー 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>2012 年 8 月 26 日静岡理科大学 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>2012 年 8 月 1 日浜松開誠館高等学校 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>2012 年 6 月 11 日熊谷西高校・進路講演会 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>2012 年 6 月 5 日 宇都宮大学教育学部附属小学校 講演「脳を知って、脳を活かす」</p> <p>ポスター展示「未来からの招待状」 研究内容について一般の方々への展示とアンケート(東京大学研究推進部外部資金課企画チーム主催)</p> <p>2012 年 8 月 7 日「オープンキャンパス」東京大学安田講堂 2 階通路(来場者数:442 名)</p> <p>2012 年 9 月 14 日～9 月 20 日 東京大学医学部附属病院外来棟ロビー</p> <p>2012 年 10 月 20 日「第 11 回東京大学ホームカミングデー」東京大学安田講堂 2 階通路(来場者数:約 150 名)</p> <p>2013 年 1 月 16 日～1 月 17 日 東京都文京シビックセンター区民ひろば</p> <p>2013 年 3 月 24 日 日本薬学会第 133 年会 高校生向け市民講演会「薬の歴史 アセチルコリンを巡って」</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 7 件</p>	<p>1. 2012 年春号『Argument』(旺文社)、P1-3、【脳研究者である私と英語】</p> <p>2. 2012 年 5 月号発行『Nature ダイジェスト』(新潮社)、P20-21、【シナプスの活動を一括して調べることで、神経回路の緻密な配線メカニズムに迫る！】</p> <p>3. 2012 年 7 月 17 日 朝日新聞「熱性けいれん てんかんの遠因? 東大チーム、米誌に発表」</p> <p>4. 2012 年 7 月 17 日 日本経済新聞「熱性けいれん原因 東大が解明」</p>

様式19 別紙1

	5. 2012年7月18日 毎日新聞「難治性てんかん原因解明」 6. 2012年7月29日 読売新聞「側頭葉てんかん 熱性けいれんが原因」 7. 2013年1月号 『新調45』(新潮社)、P266-277、【達人対談 脳はどこまで解明されたのか】、 ビートたけしとの対談
その他	なし

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	124,000,000	63,720,000	30,280,000	30,000,000	0
間接経費	37,200,000	19,116,000	9,084,000	9,000,000	0
合計	161,200,000	82,836,000	39,364,000	39,000,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	9,611,620	30,280,000	0	39,891,620	39,790,137	101,483	0
間接経費	0	9,084,000	0	9,084,000	4,542,000	4,542,000	0
合計	9,611,620	39,364,000	0	48,975,620	44,332,137	4,643,483	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	36,077,134	顕微鏡システム、パッチクランプ装置、マウス、試薬等
旅費	1,941,233	研究成果発表旅費(バルセロナ神経科学学会、医療薬理シンポジウム等)
謝金・人件費等	0	
その他	1,771,770	器機修理、学会参加費、論文投稿料等
直接経費計	39,790,137	
間接経費計	4,542,000	
合計	44,332,137	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
マクロズーム顕微 鏡システム	オリンパス社製・ MVX-ZB10	1	3,990,000	3,990,000	2012/9/27	東京大学
2ボウキングスキ ナー型実験箱ラッ ト	小原医科産業 (株)	1	676,200	676,200	2012/10/15	東京大学
タッチディスプレイ BIG PAD	PN-L702B・ シャープ	1	934,500	934,500	2012/10/31	東京大学
デジタルCCDカメ ラ	iXon3・アントール・テ クノロジーPLC社製	1	2,992,500	2,992,500	2012/11/1	東京大学
三次元空気バネ式 防振台	M-86・(株)フィジ オテック	1	504,000	504,000	2012/11/15	東京大学
パッチクランプ用増 幅器	米国Molecular Devices Axon CNS社製	1	2,391,900	2,391,900	2012/11/22	東京大学
データ取得イン ターフェース	米国Molecular Devices Axon CNS社製	1	866,250	866,250	2012/11/22	東京大学
電動マイクロマニ ピュレーター	特注・(株)成茂科 学器械研究所	1	630,000	630,000	2013/1/10	東京大学
恐怖条件付実験装 置	小原医科産業 (株)	1	2,484,300	2,484,300	2013/1/28	東京大学
行動実験用防音室	小原医科産業 (株)	1	3,351,600	3,351,600	2013/1/28	東京大学