

**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 23 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

ニューロンおよびアストロサイトの活動を fMCI 法で、血流を sBCI 法で大規模に記録する方法を開発&改善する。とくに SN 比およびスループットの向上を図る。同時に実験手技のみならず、データマイニングもまた研究の成功の鍵となる。主成分分析、K 平均法、相関カーネル法、サポートベクタマシンなどの方法に、多変量解析やベイズ推定などを併用しながら、効果的なデータ解析法を探る。薬理的アプローチが容易なため *in vitro* でも実験を行うが、できる限り *in vivo* で実験を行う。Ca²⁺感受性タンパク質 G-CaMP4 の *in vivo* における実用性については、活動電位を一発から検出できる感度であることを確認する。

この方法を用いて、活動時空間パターンの特徴を多変量解析やベイズ推定を用いて抽出する。とくに細胞アセンブリ性の時系列ダイナミクスに着目する。得られた解析データを ROTing 法で同定した回路構造と照査し、活動ルールを推定する。なお、グリアの細胞アセンブリ性については、過去に一切の知見がなく、まったく新しい情報が得られることになる。できる限り *in vivo* 動物で実験を行う (G-CaMP4 を活用する)。脳血管を流れる血球のダイナミクスを sBCI 法で記録する。血管の種類 (細動脈、細静脈、毛細血管) や太さや脳亜領域によって、一個一個の赤血球の流れ (捻れベクトル、血管壁や分岐点への衝突、ずり応力など) がどう異なるかを追究する。

2. 研究の実施状況

ニューロンの fMCI 法についてはほぼ技術的に安定しており、定常的にデータを取ることができている。また当該年度では、共同研究により赤色のカルシウム蛍光色素を fMCI に応用することにも着手し、こちらも成功させた。利用可能な波長領域を増加させたことにより、実験のポテンシャルが格段に伸び、本研究の目的達成に一步近づいたと言える。

グリア細胞については、とくに *in vivo* 画像法に多少の苦勞を強いられており、成功率の観点からまだ工夫が必要である。

血流を sBCI 法で大規模に記録する方法は予定通り開発することができたので、まず和文総説として同方法を詳細に報告した。

Ca²⁺感受性タンパク質 G-CaMP4 の *in vivo* における実用性については、パッチクランプ法を用いることで、活動電位を一発から検出できる感度であることが確認できた。次年度に論文として公開

様式19 別紙1

することができればと考えている。

データマイニング法の活用については、ニューロンとグリアはようやくデータが得られるようになったので、必要に応じて開発&解析してゆく。その一方で、樹状突起へのシナプス入力を可視化できるようになったので、時空相関法を開発し、解析した。その結果、シナプス入力局所で同期していることを見出すなど、うれしい誤算もあった。血流については、視覚応答から刺激画像を予測する相互交差法を開発した。これによりわずか10本の血管からデータを取得するだけで、有意な予測ができることがわかった。この結果は、「摂動項（説明変数）→応答項（目的変数）」を規定する関数を決定するという当該研究の目的に叶うものであり、次年度はこのデータを発表すべくさらなる検討を行う。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計11件
計15件	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bershadskii, A and Ikegaya, Y. Chaotic neuron clock. <i>Chaos Solitons & Fractals</i>, 44:342-347, 2011. 2. Minamisawa, G., Funayama, K., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Intact internal dynamics of the neocortex in acutely paralyzed mice. <i>J. Physiol. Sci.</i>, 61:343-348, 2011. 3. Takahashi, N., Oba, S., Yukinawa, N., Ujita, S., Mizunuma, M., Matsuki, N., Ishii, S. and Ikegaya, Y. High-speed multineuron calcium imaging using Nipkow-type confocal microscopy. <i>Curr. Protoc. Neurosci.</i>, 2:Unit2.14, 2011. 4. Matsumoto, N., Takahara, Y., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Thoracotomy reduces intrinsic brain movement caused by heartbeat and respiration: a simple method to prevent motion artifact for in vivo experiments. <i>Neurosci. Res.</i>, 71:188-191, 2011. 5. Kimura, R. Kang, S., Takahashi, N., Usami, A., Matsuki, N., Fukai, T. and Ikegaya, Y. Hippocampal polysynaptic computation. <i>J. Neurosci.</i>, 31:13168-13179, 2011. 6. Egawa, T., Hanaoka, K., Koide, Y., Ujita, S., Takahashi, N., Ikegaya, Y., Matsuki, N., Terai, T., Ueno, T., Komatsu, T. and Nagano, T. Development of a far-red to near-infrared fluorescence probe for calcium ion and its application to multicolor neuronal imaging. <i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 133:14157-14159, 2011. 7. Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Locally synchronized synaptic inputs. <i>Science</i>, 335:353-356, 2012. 8. Seki, M., Kobayashi, C., Takahashi, N., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Synchronized spike waves in immature dentate gyrus networks. <i>Eur. J. Neurosci.</i>, 35:673-681, 2012. 9. Sun, Y., Norimoto, H., Pu, X. P., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Cannabinoid receptor activation disrupts the internal structure of hippocampal sharp wave-ripple complexes. <i>J. Pharmacol. Sci.</i>, 118:288-294, 2012. 10. Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Effects of axonal topology on somatic modulation of synaptic outputs. <i>J. Neurosci.</i>, 32:2868-2876, 2012. 11. Sakaguchi, T., Ishikawa, D., Nomura, H., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Normal learning ability of mice with surgically exposed hippocampus. <i>Neuroreport</i>, 23:457-461, 2012. <p>(掲載済み一査読無し) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 岡田沙織、高原雄史、池谷裕二、脳微小循環の網羅的イメージング、<i>実験医学</i>、30:306-310, 2012 <p>(未掲載) 計3件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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>, in press. 2. Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Targeted axon-attached recording with fluorescent patch-clamp pipettes in brain slices. <i>Nat. Protoc.</i>, in press. 3. Norimoto, H., Mizunuma, M., Ishikawa, D., Matsuki, N. and Ikegaya, Y. Muscarinic receptor activation disrupts hippocampal sharp wave-ripples. <i>Brain Res.</i>, in press.

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 44 件</p>	<p>専門家向け 計 35 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 池谷裕二、神経回路の自発性を光観測・操作する、神経活動の光操作(行動への応用)(岡崎)2011 年 9 月 29 日 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、第 23 回日本脳循環代謝学会(東京)、2011 年 11 月 4 日 3. 池谷裕二、海馬研究の最前線、第 20 回海馬と脳高次機能学会(金沢)、2011 年 10 月 9 日 4. 池谷裕二、Imaging active neuronal networks with high resolution、第 34 回日本分子生物学会(横浜)、Workshop「Neuronal ensemble revealed by calcium imaging」、2011 年 12 月 13 日、1W4pII-3 5. 池谷裕二、Microscopic Architecture of Cortical Microcircuitry、International Symposium: Neocortical Organization(岡崎)2012 年 3 月 12 日、Neural connections 6. 池谷裕二、Mesoscopic views of neuronal network activity、10th Systems Neurobiology Spring School 2012 (SNSS 2012): Decoding of Neural Codes and Structures(京都)2012 年 3 月 8 日 7. 池谷裕二、Brain Circuit Systems revealed by large-scale optical imaging、第 34 回日本神経科学大会(横浜)、「Optical imaging techniques linking different levels of neural information processing in the brain」、2011 年 9 月 15 日 8. 宇佐美篤、安藤恵子、大倉正道、池谷裕二、中井淳一、松木則夫、改良型 G-CaMP を用いた線虫運動出力の神経調節機構の解明、第 132 回日本薬学会年会(札幌)2012 年 3 月 30 日 9. 岡田沙織、高原雄史、松木則夫、池谷裕二、マウス一次視覚皮質における血流応答の方位選択性、第 132 回日本薬学会年会(札幌)2012 年 3 月 29 日 10. 乗本裕明、Yi Sun、蒲小平、松木則夫、池谷裕二、カンナビノイド受容体の活性化は海馬 ripple 波を減少させる、第 132 回日本薬学会年会(札幌)2012 年 3 月 29 日、29E22-pm01S 11. 舟山健太、松木則夫、池谷裕二、マウス視覚皮質における遅延性応答とその入力基盤、第 89 回日本生理学会大会(松本)2012 年 3 月 31 日 12. 小林千晃、關恵、高橋直矢、松木則夫、池谷裕二、発達期歯状回における自発的な協奏発火、第 89 回日本生理学会大会(松本)2012 年 3 月 29 日 13. 本間尚子、佐々木拓哉、石川大介、田尾賢太郎、高橋直矢、南澤玄樹、宇治田早紀子、松木則夫、池谷裕二、錐体細胞間のスパイク伝達と神経回路活動の安定性、第 85 回日本薬理学会年会(京都)2012 年 3 月 15 日 14. 高原雄史、岡田沙織、松木則夫、池谷裕二、高速イメージングを用いた大脳皮質血流の網羅的解析、第 85 回日本薬理学会年会(京都)2012 年 3 月 14 日 15. 乗本裕明、石川大介、水沼未雅、松木則夫、池谷裕二、ムスカリン作動性神経系により Sharp Wave-Ripple 波発生調節機構の解明、第 20 回海馬と高次脳機能学会(金沢)2011 年 10 月 17 日 16. 高原雄史、松木則夫、池谷裕二、高速イメージングによる大脳皮質血流の網羅的な解析 優秀発表賞受賞、第 55 回日本薬学会関東支部大会(金沢)2011 年 10 月 8 日 17. 野村洋、豊田雄、三浦友樹、今村菜津子、島上洋、橋川浩一、江口恵、山口瞬、池谷裕二、松木則夫、恐怖条件づけによるシナプス伝達の増強は、扁桃体基底外側核の一部のニューロン集団に局限して生じる、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 17 日 18. 宇佐美篤、安藤恵子、永村ゆう子、吉田有花、松木則夫、池谷裕二、中井淳一、自由運動下での線虫神経筋活動のカルシウムイメージング、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 16 日、P3-g21 19. 宇治田早紀子、松木則夫、池谷裕二、間歇的な周期活動をするアストロサイト、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 16 日 20. 高橋直矢、松木則夫、池谷裕二、大規模イメージングによるシナプス活動の空間局在性の解析、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 16 日 21. 石川大介、松木則夫、池谷裕二、単離海馬のシータ波、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 16 日 22. 松本信圭、高原雄史、松木則夫、池谷裕二、開胸法による脳の揺れの軽減、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 15 日 23. 本間尚子、佐々木拓哉、石川大介、田尾賢太郎、高橋直矢、南澤玄樹、宇治田早紀子、松木則夫、池谷裕二、錐体細胞間のスパイク伝達、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 15 日 24. 佐々木拓哉、松木則夫、池谷裕二、軸索の配線トポロジーがシナプス出力を調節する、第 34 回日本神経科学大会(横浜)2011 年 9 月 15 日 25. 宇佐美篤、安藤恵子、池谷裕二、中井淳一、松木則夫、in vivo Ca²⁺ imaging を用いた線虫運動出力系の調節機構の解明、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011(東京)、2011 年 8 月 31 日 26. 宇治田早紀子、松木則夫、池谷裕二、大規模イメージングによるアストロサイトの活動パターンの発見、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2011(東京)、2011 年 8 月 31 日 27. 宇治田早紀子、松木則夫、池谷裕二、大規模イメージングによるグリア細胞の活動パターン解明、第 124 回日本薬理学会関東部会(東京)2011 年 6 月 4 日、B1-3
------------------------	--

様式19 別紙1

	<p>28. Samura, T., Sato, Y. D., Ikegaya, Y., and Hayashi, H. A mechanism on power law distributed neuronal activity in hippocampal CA3 slice culture. 2012 International Joint Conference on Neural Networks (ブリスベン)2012年6月10-15日</p> <p>29. Shimazaki, H., Sadeghi, K., Ikegaya, Y., and Toyozumi, T. The simultaneous silence of neurons explains higher-order interactions in ensemble spiking activity. Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2012 (ソルトレイクシティ)2012年2月23-26日</p> <p>30. Funayama, K., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. Dynamic correlations of local inhibition shape late visual responses. Frontiers in Neuroscience: From Brain to Mind (京都)2011年12月7日</p> <p>31. Samura, T., Sato, Y. D., Ikegaya, Y., and Hayashi, H. Power Laws for Spontaneous Neuronal Activity in Hippocampal CA3 Slice Culture. F2011 International Conference on Neural Information Processing (上海)2011年11月14-17日</p> <p>32. Ujita, S., Matsuki, N., and Ikegaya, Y., Intermittent oscillations in astrocytic calcium activity., 第41回北米神経科学学会年会(ワシントンDC)2011年11月16日、767.21</p> <p>33. Nomura, H., Toyoda, T., Miura, N., Imamura, H., Shimagami, H., Hashikawa, K., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Ikegaya, Y. and Matsuki, N., Synaptic potentiation relevant to fear conditioning is localized in specific subsets of basolateral amygdala neurons, 第41回北米神経科学学会年会(ワシントンDC)2011年11月15日、614.01</p> <p>34. Minamizawa, G., Matsuki, N., and Ikegaya, Y., In vitro imaging of hippocampal ripples., 第40回北米神経科学学会年会(サンディエゴ)2011年11月16日</p> <p>35. Minamizawa, G., Matsuki, N., and Ikegaya, Y., Detecting single action potentials with the improved genetically encoded Ca²⁺ probe G-CaMP., 第40回北米神経科学学会年会(サンディエゴ)2011年11月15日</p> <p>一般向け 計9件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 新適塾「脳と社会」、多細胞同時記録を用いてニューロン社会の原理を探る、2011年4月14日 2. 豊島岡女子学園中学・高等学校、脳を知って、脳を活かす、2011年4月16日 3. 共立女子中学高等学校研修講演、脳を知って人のクセを知ろう、2011年8月31日 4. 日本神経科学学会市民公開講座、薬の歴史 アセチルコリンと記憶をめぐって、2011年9月10日 5. 金沢大学創基150年記念事業市民講演会、薬の歴史 記憶と海馬をめぐって、2011年10月10日 6. 脳を知るということ、第73回九州山口薬学大会 2011年11月12日 7. SBS学苑、記憶脳、やる気脳、2011年11月20日 8. 公開シンポ「動く細胞と場を読む」、メゾスコピック回路から眺めた脳システム、2012年1月27日 9. 福岡県立小倉高等学校(SSH講義)、脳を知って、脳を活かす、2012年2月28日
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計2件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計2件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 平田唯史、池谷裕二 脳観察用カッタおよび観察用カッタの製造法 特許出願番号 2011-144609、出願日2011年6月29日(国内) 2. 平田唯史、池谷裕二 対物光学系の観察補助装置 特許出願番号 2011-130027、出願日2011年6月10日(国内)
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://gaya.jp/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>SSH 指定校など高校への出張講義3回、学会または大学主催の4回を含む全9回の一般向け講演会を行った。来年度も数件の予定がすでに入っており、このペースを維持しながら、国民との対話の機会を大切にしておく。</p>

様式19 別紙1

<p>新聞・一般雑誌等掲載 計3件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日経産業新聞 2012年1月20日「シナプス、仕組み解明 東大、樹状突起に配列」、10面 2. Yahoo ジャパンのトップニュース 2012年1月20日「東大など、数十年來の脳の謎を解明 - 脳回路が精密な配線であることを発見 (マイナビニュース) - Yahoo!ニュース」 3. 日経バイテク ONLINE 2012年1月20日「JST さきがけの池谷裕二・東大薬准教授ら、脳回路の精密配線を大規模スパインイメージング法で発見」(https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20120120/159096/)
<p>その他</p>	<p>『波』(新潮社)【オトナのための脳科学】および『週刊朝日』(朝日新聞社)【パテカトルの万脳薬】にて、科学記事の連載中</p>

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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		60,280,000	0
間接経費	37,200,000	19,116,000		18,084,000	0
合計	161,200,000	82,836,000	0	78,364,000	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	62,660,550	0	0	62,660,550	53,048,930	9,611,620	0
間接経費	19,116,000	0	0	19,116,000	19,116,000	0	0
合計	81,776,550	0	0	81,776,550	72,164,930	9,611,620	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	50,950,690	共焦点スキャナボックス、マニピュレーター、試薬、マウス等
旅費	1,305,623	研究成果発表旅費(コロンビア大学・北海道大学)等
謝金・人件費等	0	
その他	792,617	英文校正料、論文投稿料等
直接経費計	53,048,930	
間接経費計	19,116,000	
合計	72,164,930	

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
研究用対物上下動 顕微鏡	㈱ニコン・FN1	1	2,851,443	2,851,443	2011/5/13	東京大学
三次元電動マイク ロマニピュレーター	成茂科学器械研 究所・EMM-3NV 100V	1	1,701,840	1,701,840	2011/5/17	東京大学
データ取得インター フェース	Digidata1440A /Molecular D evices(Axon CNS)	1	814,800	814,800	2011/5/17	東京大学
データ取得インター フェース	Digidata1440A /Molecular D evices(Axon CNS)	1	814,800	814,800	2011/5/18	東京大学
パッチクランプ用増 幅器	米国Molecular Devices社製・ MultiClamp700B	1	4,502,400	4,502,400	2011/6/8	東京大学
共焦点スキャナ ボックス	横河電気製・ CV1000-SP11(3 色モデル)	1	22,443,750	22,443,750	2011/6/28	東京大学

蛍光光源装置	カールツァイス マイクロイメージ ング社製	1	1,103,602	1,103,602	2011/9/7	東京大学
2ch三次元電動マ ニピュレーター	英国Scientifica社 製・PS8300C	1	1,612,800	1,612,800	2012/2/2	東京大学
CSU用EMCCDカ メラセット	横河電気製・ DU897CSU- YHQSP-FR01	1	2,992,500	2,992,500	2012/3/12	東京大学