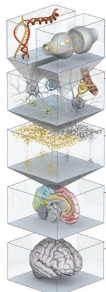


脳形態機能学 メンバー構成

深澤有吾 (教授)
 黒田一樹 (准教授)
 村田航志 (助教)

領家 崇 (大学院生) 山本真弓 (事務補佐員)
 酒井 涼 (大学院生) 村井恵理 (技術補佐員)
 前川 文子 (大学院生) 前川孝子 (教務補佐員)
 医学部生アルバイトの皆様
 新しいアルバイトの方も
 随時募集してます!

研究室としての目標(標的階層)



Molecular
 A center of research, beginning with the first inspection of a biological underpinning, may branch into digital facilities that combine component molecular parts to assemble a cell line demonstrating the essential properties of an organism, the transmission of electrical and chemical signals.

Cellular
 A brain in a box simulation will have to capture every detail of neurons and non-neuronal glial cells, including the exact genetic shape of the dendrites and axons that connect with one another.

Circuit
 A model of the neural connections between different brain areas and among neighboring cells may branch back to the original complex brain domains such as autism and schizophrenia.

Regions
 Major neural substructures—the amygdala (emotion), the hippocampus (memory), the frontal lobe (executive control)—can be inspected in detail as they interact with one another.

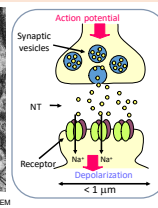
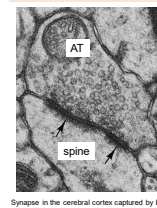
Whole Organ
 An in silico brain might substitute for the actual organ. By removing the computer code for a "spine," the virtual system can, for instance, mimic the effects of a mutation, as scientists do today by "knocking out" a gene in a mouse. This tool would speed the lengthy breeding process and could simulate a multitude of experimental conditions.

「シナプス伝達」「興奮性制御」の分子反応速度論的理解

「情動」「記憶」に基いて「価値判断」担う神経回路の同定

多様な行動様式の神経メカニズム

研究目標1: 脳内分子-超微細形態イメージング



分子局在
 ポンプ
 チャネル
 受容体
 トランスポーター
 シグナル分子
 構造分子
 超微細形態
 多様性・共通性

定量的な分子局在や超微細形態情報から生体内で起きている生理現象のダイナミズムを理解する。「変化するシナプス、神経細胞、神経回路の同定と機能解析」

基盤とする研究手法

- 脳内状態を組織学的に可視化する技術
 遺伝子発現
 タンパク質
 超微細形態(3次元構造解析)
 神経回路
- 脳(神経細胞・回路の活動)を操作する技術
 遺伝子導入(ウイルスベクター・電気穿孔法)
 遺伝子編集(CRISPR/Cas9)
 光遺伝学(チャネルロドプシン)
- 動物行動実験
 刺激提示(視覚・嗅覚・痛覚・絶水)
 条件付け学習課題
 行動選択課題

- 生理現象のダイナミズムを定量的な分子発現情報から理解する
- 多様な行動様式の脳内メカニズムを解明する

分子局在を定量的にナノスケールで可視化する技術と、遺伝子工学的に神経回路を同定し活動操作する技術を基盤に、脳の動作原理と多様な行動様式決定の神経メカニズムに迫る。

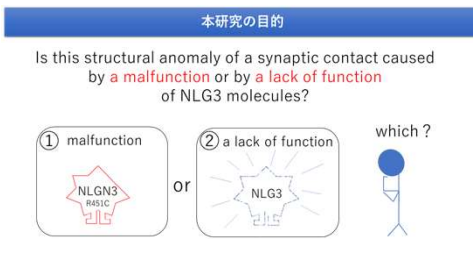
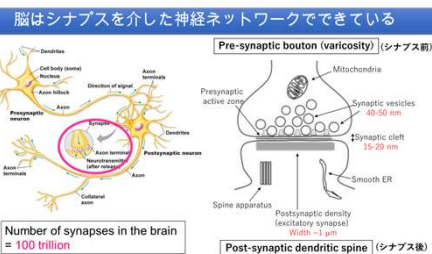
研究目標2: 神経回路解析



脳が持つ多様な機能にはどの領域・神経回路が関わるのか? → 「責任回路」の同定

最近の研究成果1: 自閉症モデルマウスの脳内シナプス構造異常

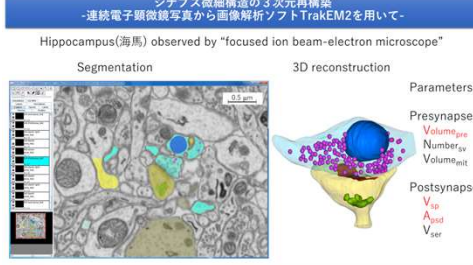
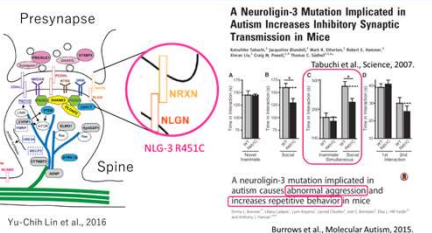
- 自閉症モデルNLG3-R451Cマウスのシナプスに新たなシナプス異常を発見した。
- NLG3-KOマウスには同様なシナプス異常は見いだせなかった。



本研究の目的
 Is this structural anomaly of a synaptic contact caused by a malfunction or by a lack of function of NLG3 molecules?
 ① malfunction OR ② a lack of function

本研究でわかったこと
 The ASD model mouse (NLG3-R451C) showed one morphological anomaly in the synapse.
 • Lack of correlation between the volumes of presynaptic varicosity and postsynaptic spine
 The synapse in NLG3-KO mouse showed normal phenotype.
 • Significant correlation between the volumes of presynaptic varicosity and postsynaptic spine
 These result suggest that the lack of correlation between pre- and post-synaptic compartments is caused by a malfunction of the NLG3 with R451C point mutation.

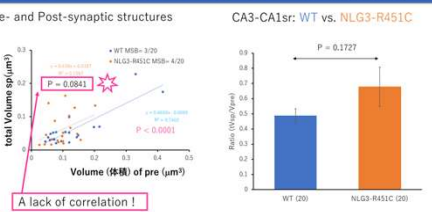
マウスNeuregulin-3の点変異(R451C)は自閉症用行動を引き起こす



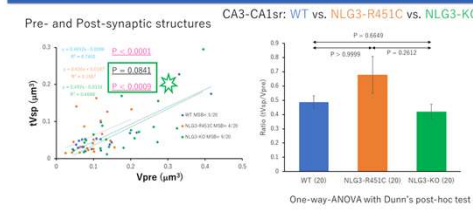
本研究でわかったこと
 The ASD model mouse (NLG3-R451C) showed one morphological anomaly in the synapse.
 • Lack of correlation between the volumes of presynaptic varicosity and postsynaptic spine
 The synapse in NLG3-KO mouse showed normal phenotype.
 • Significant correlation between the volumes of presynaptic varicosity and postsynaptic spine
 These result suggest that the lack of correlation between pre- and post-synaptic compartments is caused by a malfunction of the NLG3 with R451C point mutation.

自閉症スペクトラム障害の原因はまだ十分にはわかっていない
 Typical symptoms:
 Deficits in social communication and social interaction
 Restricted, repetitive patterns of behavior, interests or activities
 Patient number:
 1 out of 69 (1.5%) in total population
 1 in 42 male, 1 in 189 female. Expected to increase further.
 (US CDC 2010 report)
 Cause:
 Genetic risk factor; more than 400 genes have been identified.
 Prenatal and perinatal risk factors; gestational diabetes, medication,
 Vaccine; MMR vaccination
 Not well understood!

自閉症モデルマウス(NLG3-R451C)ではシナプスの形態異常が見られた



Neuregulin-3を欠損したマウスではシナプスの形態異常は見られなかった



電子顕微鏡を用いた脳内微細構造解析による業績

- Marin-Belmonte, Fukazawa et al. (2022,9) Nanoscale alterations in GABAB receptors and GIRK channel organization on the hippocampus of APP/PS1 mice. *Alzheimer's Research & Therapy*. 14(1):136.
- Saito, Fukazawa et al. (2022,9) Effects of TAMP family on the tight junction strand network and barrier function in epithelial cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2022 Sep 7. doi: 10.1111/nyas.14889. Online ahead of print.
- Alfaro-Ruiz, Fukazawa et al. (2022,9) Different modes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor alteration in the hippocampus of P301S tau transgenic mice. *Brain Pathology*. e13115. doi: 10.1111/bpa.13115. Online ahead of print.

最近の研究成果2: マウス嗅結節の光操作による誘引・忌避行動の誘起

誘引行動・忌避行動に関与する新たな神経細胞群を同定した。

