

Title	脳微小循環に関わる神経：グリア - 血管相互作用におけるアストロサイトの役割の解明
Sub Title	A role of astrocyte in neuro : glio-vascular unit concerning cerebral microcirculation
Author	畷川, 美悠紀(Unekawa, Miyuki) 富田, 裕(Tomita, Yutaka) 田中, 謙二(Tanaka, Kenji) 正本, 和人(Masamoto, Kazuto) 鈴木, 則宏(Suzuki, Norihiro) 菅野, 巖(Kanno, Iwao) 渡部, 竜志(Watanabe, Tatsushi) 畠山, 菜緒(Hatakeyama, Nao)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>アストロサイトまたはニューロンだけに光感受性蛋白チャンネルロドプシン2を発現したマウスに光刺激を加えたところ, いずれも強度依存的に脳血流が増大した。さらに, 薬理学的実験から, それぞれ独立した血流調節機序を有していることが示された。</p> <p>大脳皮質拡張性抑制(CSD)発生時には著しい軟膜動脈と穿通動脈の収縮と拡張, 毛細血管内赤血球速度の低下, 頻回発生時には穿通動脈拡張と赤血球速度の増加が繰り返された。田村変法による中大脳動脈一時閉塞に伴う脳虚血時にCSDが発生すると梗塞巣の形成・拡大に関与する可能性が認められた。家族性片麻痺性片頭痛2型モデルマウスではCSD感受性が高く, CSDからの回復が遅延した。</p> <p>Photostimulation to transgenic mice expressing light-sensitive cation channel, channelrhodopsin-2, in astrocyte or neuron elicited intensity-dependent increase in cortical blood flow. Pharmacological study exhibited specific mechanism of astrocyte- or neuron-originated microcirculatory control. Cortical spreading depression (CSD) involving mass depolarization of neuron and astrocyte elicited transient constriction and dilation of pial and intraparenchymal penetrating artery, followed by mild constriction, and deceleration of red blood cell (RBC) flowing in capillary in parallel with arterial constriction. Repeated CSD elicited marked dilation of penetrating artery and acceleration of RBC. Spontaneous occurrence of CSD during transient middle cerebral artery occlusion by modified Tamura's method may be involved in formation and/or development of infarction. Susceptibility to CSD was enhanced and recovery from CSD was elongated in familial hemiplegic migraine 2 model mice.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2014～2017 課題番号：26350981 研究分野：神経生理学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26350981seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26350981seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350981

研究課題名(和文)脳微小循環に関わる神経-グリア-血管相互作用におけるアストロサイトの役割の解明

研究課題名(英文)A role of astrocyte in neuro-glio-vascular unit concerning cerebral microcirculation

研究代表者

畝川 美悠紀 (Unekawa, Miyuki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任講師

研究者番号：10548481

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):アストロサイトまたはニューロンだけに光感受性蛋白チャンネルロドプシン2を発現したマウスに光刺激を加えたところ、いずれも強度依存的に脳血流が増大した。さらに、薬理学的実験から、それぞれ独立した血流調節機序を有していることが示された。大脳皮質拡張性抑制(CSD)発生時には著しい軟膜動脈と穿通動脈の収縮と拡張、毛細血管内赤血球速度の低下、頻回発生時には穿通動脈拡張と赤血球速度の増加が繰り返された。田村変法による中大脳動脈一時閉塞に伴う脳虚血時にCSDが発生すると梗塞巣の形成・拡大に関与する可能性が認められた。家族性片麻痺性片頭痛2型モデルマウスではCSD感受性が高く、CSDからの回復が遅延した。

研究成果の概要(英文):Photostimulation to transgenic mice expressing light-sensitive cation channel, channelrhodopsin-2, in astrocyte or neuron elicited intensity-dependent increase in cortical blood flow. Pharmacological study exhibited specific mechanism of astrocyte- or neuron-originated microcirculatory control. Cortical spreading depression (CSD) involving mass depolarization of neuron and astrocyte elicited transient constriction and dilation of pial and intraparenchymal penetrating artery, followed by mild constriction, and deceleration of red blood cell (RBC) flowing in capillary in parallel with arterial constriction. Repeated CSD elicited marked dilation of penetrating artery and acceleration of RBC. Spontaneous occurrence of CSD during transient middle cerebral artery occlusion by modified Tamura's method may be involved in formation and/or development of infarction. Susceptibility to CSD was enhanced and recovery from CSD was elongated in familial hemiplegic migraine 2 model mice.

研究分野：神経生理学

キーワード：光遺伝学 脳微小循環 アストロサイト ニューロン neurovascular unit 大脳皮質性拡張性抑制 脳梗塞 Na-K-pump

### 1. 研究開始当初の背景

脳内ではニューロン・グリア細胞・血管は neurovascular unit (NVU) を形成し、相互に連絡を取り合っている。グリア細胞の1種アストロサイトは毛細血管を覆っており、ニューロンの活動に伴う栄養素の取り込みや代謝物の排出、神経伝達物質の調節・除去に関与するだけでなく、ニューロンの興奮に共役してアストロサイトの活動が亢進し、放出される神経伝達物質が血管平滑筋に作用することによって局所脳血流の変化をもたらすことがわかってきた。従来は脳スライスを用いた実験が行われてきたが、オプトジェネティクス技術の発展により、光感受性タンパクの一種チャンネルロドプシン 2 (ChR2) を特定の細胞種のみを発現させたマウスに光照射によって細胞種特異的に活性化することが可能になった。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究では、光照射によってアストロサイトあるいはニューロンのみを活性化した際の微小血流の変化を測定し、そのメカニズムを薬理的手法によって詳細に検討することを目的とした。

(2) 次に、ニューロンやグリア細胞が一斉に興奮し、それに続く持続的抑制が周囲に伝播する反応である大脳皮質拡延性抑制 (CSD) あるいは脳虚血時に自然発生する拡延性脱分極 (SD) が大脳皮質の微小血流に及ぼす作用についても検討した。さらに、CSD と関連が深い片頭痛モデルマウスを用い、CSD 感受性と脳血流について検討した。

### 3. 研究の方法

(1) アストロサイト (ChR2-A) あるいはニューロン (ChR2-N) に ChR2 を発現したマウスおよび対照群として C57BL/6J マウスをウレタンで麻酔し、固定装置に頭部を固定した。正中線で頭皮を切開して頭頂骨を露出し、レーザースペックル血流計を用いて左頭頂部全域の大脳皮質血流を測定しながら直径約 0.5mm に集光した青色光 (波長 488 nm) を左頭頂骨中央付近に照射し、直ちに励起したチャンネルの不活性化のため黄色光 (波長 590 nm) を照射した。得られた画像を解析ソフト Matlab を用いて空間的・経時的変化を解析した。次に頭頂骨を除去して脳表を露出させ、各種阻害剤を脳表に滴下することによって局所的に作用させ、上記で得られた血流反応が変化するか否かを計測した。

(2) 特異的に血管内皮細胞に蛍光蛋白を有する Tie2-GFP 発現マウスをウレタンで麻酔し、人工呼吸下で側頭頭頂骨の一部を除去して閉鎖頭窓を作成し、レーザードップラー血流計による局所脳血流および DC 電位を測定しながら、頭窓の後方に作成した小骨窓に KCl 溶液を滴下することによって CSD を誘発し、

共焦点顕微鏡あるいは二光子顕微鏡を用いて脳表の軟膜動脈、実質内穿通動脈を経時的に撮影し、解析ソフト ImagePro を用いて血管口径を計測した。一部のマウスでは蛍光染色した赤血球を静脈内に投与し、高速度カメラ共焦点顕微鏡で撮像し、実質内毛細血管内赤血球速度を Matlab を利用した解析ソフト KEIO-IS2 を用いて自動解析した。

(3) C57BL/6J マウスをイソフルランで麻酔し、左側頭骨下の中大脳動脈 (MCA) を露出し、45 分の閉塞後に再灌流、あるいは永久閉塞処置を施した (田村変法)。左頭頂骨全域をレーザースペックル血流計で連続的に計測し、撮像領域を 10x10 に分割し、各領域における血流変化を算出した。24 時間後に脳を摘出し、TTC 染色によって梗塞巣を計測した。

(4) 家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (FHM2) モデルマウスとして *Atp1a2* 領域の一部を欠損させた 2 種類 (C-KO よび N-KO) の雄性ヘテロ欠損 (HT) および同腹の野生型 (WT) マウスをウレタンで麻酔し、人工呼吸下で濃度の異なる KCl 溶液を滴下し、CSD を起こす最小濃度から閾値を求め、DC 電位特性および脳血流の変化を比較した。

### 4. 研究成果

(1) C57BL/6J マウスに青色光を照射しても血流は変化しなかったのに対し、ChR2-A では著しい脳血流増加を示した (雑誌論文 9)。ChR2-A、ChR2-N とともに照射直後から著しく脳血流が強度依存的に増加した。ChR2-N の方が顕著な反応が認められたが、閾値はほぼ同程度であった (図 1)。

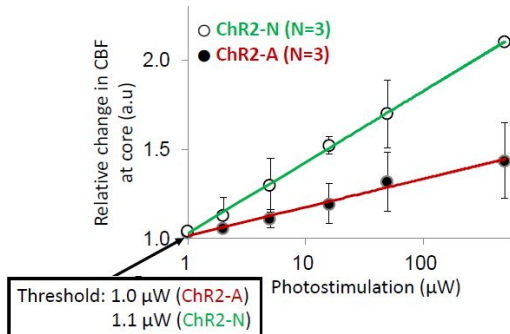


図1 光照射刺激による脳血流増加反応 (強度依存性)

ChR2-N では光照射部位中心からの距離に応じて反応強度が減衰したのに対し、ChR2-A では減衰率が低く、広範囲にわたって脳血流が増大した。各種阻害剤投与前後の光刺激反応性を比較したところ、ChR2-A では BaCl<sub>2</sub>、carbenoxolone、2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine (MPEP) によって抑制されたことからカリウムチャンネル、ギャップジャンクション、代謝性グルタミン酸受容体が関与し、ChR2-N では 6-cyano-7-nitro quinoxaline-2,3-dion (CNQX)、tetrodotoxin (TTX)、L-N<sup>G</sup>-nitro- arginine methyl ester (L-NAME) によって抑制されたことから非

NMDA 型グルタミン酸受容体、ナトリウムチャネル、一酸化窒素の関与が示された(図2)(学会発表4等)。このように、ニューロン、アストロサイトはそれぞれ独立した血流調節機序を有していることが示唆された。

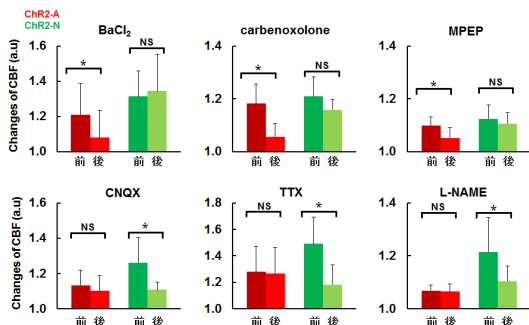


図2 各種阻害剤投与前後における光照射刺激による脳血流増加反応

(2) KCl の滴下によって CSD が誘発されると DC 電位の一過性低下、脳波の抑制とともに局所脳血流の一過性低下、増大に続いて持続的な低下を示す(CSD 後乏血)。脳表の軟膜動脈および実質内穿動脈は初回 CSD 通過時には著しい収縮後軽度の拡張および持続的な軽度の収縮が見られるのに対し、静脈や毛細血管は有意な変化を示さなかった。一方、繰り返し CSD が通過する際には脳血流は増加反応のみが計測され、軟膜動脈の拡張反応は減弱したのに対し、穿動脈は軽微な収縮および著しい拡張反応が繰り返し認められた(図3)。また、大脳皮質(レイヤーI)における毛細血管内赤血球速度を計測したところ、CSD 通過時、動脈口径が変化する前に有意に増加した。初回 CSD 通過時には動脈の収縮に同期して低速化した。これらのことから、CSD 通過時、レーザードップラー血流計で計測される局所脳血流の反応には実質内動脈の口径変化が深く関与しており、DC 電位や局所脳血流の変化が検出される前に代謝が亢進することが毛細血管内微小血流を更新する可能性が示唆された。

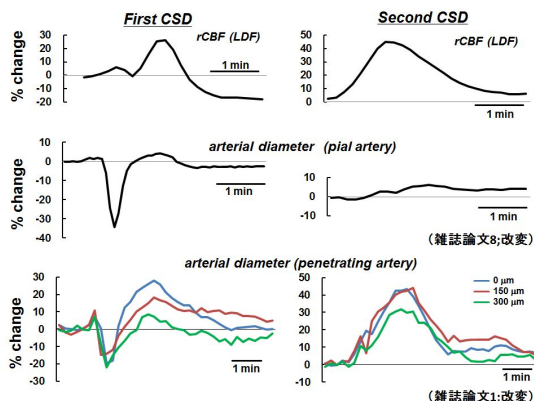


図3 CSDによる局所脳血流および動脈口径反応

(3) MCA 閉塞によって血流は MCA 分岐部周辺で最大  $59.0 \pm 7.1\%$  低下し、同心円状に 1mm 離れるごとに約 20% 軽減した。90% のマウスにおいて閉塞開始から 1~30 分後に SD が発生し、低灌流領域では一過性血流低下、正常灌流領域では一過性血流低下後の増

加に続いて持続的に低下した(乏血)。そのうち 43% のマウスでは虚血領域周囲を巡回するような SD が 1~5 回発生し、低灌流領域では一過性血流低下、正常灌流領域では顕著な一過性血流増加反応が認められた。血流低下度あるいは 50% 以上の血流低下を呈した面積と梗塞面積との間には、いずれも有意な相関は認められなかった。一方、SD 未発生のマウスでは梗塞は認められず、一時閉塞マウスでは梗塞面積は SD 発生回数に応じて拡大する傾向が認められた(学会発表 12 等)。

(4) *Atp1a2* 欠損 HT では WT に比べて低濃度の KCl で CSD が発生した。DC 電位の低下量に有意な差はなかったが、回復の早さを示す半値幅、脳表における CSD 伝播速度は有意に高値を示した。0.3M の KCl による CSD 出現回数はやや多く、終息までの時間は延長した。これらの差異は、C-KO より N-KO の方が顕著であった(図4)。CSD 発生後、脳波は全例で持続的に抑制されるが、NKO-HT 群で最も抑制された。CSD に伴う CBF の変化は両群間で有意差は認められなかった(雑誌論文 2)。以上のことから、FHM2 モデルマウスでは CSD を起こしやすく、回復が遅いこと、変異部位によって作用が異なることが示された。

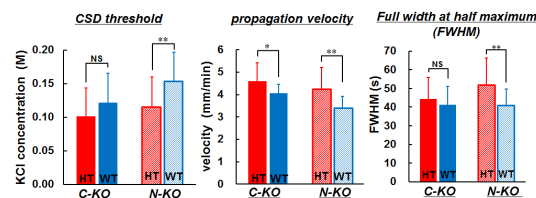


図4 *Atp1a2*欠損マウスにおけるCSD感受性と反応性

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 12 件)

- 1 Unekawa M, Tomita Y, Masamoto K, Toriumi H, Osada T, Kanno I, Suzuki N. Dynamic diameter response of intraparenchymal penetrating arteries during cortical spreading depression and elimination of vasoreactivity to hypercapnia in anesthetized mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37:657-670. 査読有
- 2 Unekawa M, Ikeda K, Tomita Y, Kawakami K, Suzuki N. Enhanced susceptibility to cortical spreading depression in two types of  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase  $\alpha 2$  subunit-deficient mice as a model of familial hemiplegic migraine 2. *Cephalalgia.* 2017:DOI:333102417738249. 査読有
- 3 Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, Shimizu T, Toriumi H, Ebine T, Unekawa M, Koh A, Yoshimura A, Suzuki N. High-mobility group box 1 is an important mediator of microglial



- activation induced by cortical spreading depression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37:890-901. 査読有
- 4 結城浩弥, 正本和人, 畝川美悠紀, 富田裕, 菅野巖, 鈴木則宏. Tomita-Seylaz法による慢性頭窓作製後のマウス大脳皮質ミクログリアの長期反復 *in vivo* リアルタイム解析. 脳循環代謝. 2017;28:249-256. 査読有
  - 5 正本和人, 畝川美悠紀, 富田裕, 菅野巖, 鈴木則宏. アストロサイトによる脳血流調節. 分子精神医学. 2016;16:17-24. 査読有
  - 6 Ebine T, Toriumi H, Shimizu T, Unekawa M, Takizawa T, Kayama Y, Shibata M, Suzuki N. Alterations in the threshold of the potassium concentration to evoke cortical spreading depression during the natural estrous cycle in mice. *Neurosci. Res.* 2016;112:57-62. 査読有
  - 7 Hoshikawa R, Kawaguchi H, Takuwa H, Ikoma Y, Tomita Y, Unekawa M, Suzuki N, Kanno I, Masamoto K. Dynamic flow velocity mapping from fluorescent dye transit times in the brain surface microcirculation of anesthetized rats and mice. *Microcirculation.* 2016;23:416-25. 査読有
  - 8 Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Osada T, Masamoto K, Kawaguchi H, Itoh Y, Kanno I, Suzuki N. Hyperperfusion counteracted by transient rapid vasoconstriction followed by long-lasting oligemia induced by cortical spreading depression in anesthetized mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015;35:689-98. 査読有
  - 9 Masamoto K, Unekawa M, Watanabe T, Toriumi H, Takuwa H, Kawaguchi H, Kanno I, Matsui K, Tanaka K, Tomita Y, Suzuki N. Unveiling astrocytic control of cerebral blood flow with optogenetics. *Scientific reports.* 2015: DOI: 10.1038/srep11455. 査読有
  - 10 Abe T, Suzuki M, Sasabe J, Takahashi S, Unekawa M, Mashima K, Iizumi T, Hamase K, Konno R, Aiso S, Suzuki N. Cellular origin and regulation of D- and L-serine in *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34:1928-35. 査読有
  - 11 Yata K, Nishimura Y, Unekawa M, Tomita Y, Suzuki N, Tanaka T, Mizoguchi A, Tomimoto H. *In vivo* imaging of the mouse neurovascular unit under chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke.* 2014;45: 3698-3703. 査読有
  - 12 Masamoto K, Takuwa H, Seki C, Taniguchi J, Itoh Y, Tomita Y, Toriumi H, Unekawa M, Kawaguchi H, Ito H, Suzuki N, Kanno I. Microvascular sprouting, extension, and creation of new capillary connections with adaptation of the neighboring astrocytes in adult mouse cortex under chronic hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34:325-31. 査読有
- [学会発表](計 37件)
- 1 畝川美悠紀, 富田裕, 鈴木則宏. 大脳皮質拡張性抑制/脱分極が結ぶ片頭痛と脳卒中. 第43回日本脳卒中学会学術集会(2018).
  - 2 渡部真子, 須賀拓馬, 蜂谷亮太, 安部貴人, 畝川美悠紀, 鳥海春樹, 富田裕, 鈴木則宏, 田桑弘之, 菅野巖, 正本和人. 脳虚血後のグリア細胞の形状変化における *in vivo* 長期解析. 日本機械学会 第30回バイオエンジニアリング講演会(2017).
  - 3 畝川美悠紀, 池田啓子, 富田裕, 川上潔, 鈴木則宏. Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 2 サブユニット遺伝子欠損マウスにおける皮質拡張性抑制に対する感受性と脳内 c-Fos 発現分布. 第60回日本脳循環代謝学会学術集会(2017).
  - 4 畠山菜緒, 正本和人, 畝川美悠紀, 田桑弘之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 富田裕, 鈴木則宏. Hemodynamic response to optogenetic activation of ChR2-expressing neurons or astrocytes in the mouse cortex. 第9回光操作研究会(2017).
  - 5 曾我直人, 結城浩弥, 須賀拓馬, 畝川美悠紀, 富田裕, 菅野巖, 鈴木則宏, 正本和人. 低酸素誘発性脳微小血管リモデリングにおけるミクログリアの関与. 酸素ダイナミクス研究会(2017).
  - 6 Unekawa M., Ikeda K., Tomita Y., Kawakami K., Suzuki N. Widespread c-Fos expression after cortical spreading depression; possible differences between two types of animal models of familial hemiplegic migraine 2. The XXIII World Congress of Neurology (2017).
  - 7 Hatakeyama N., Masamoto K., Unekawa M., Takuwa H., Kanno I., Matsui K., Tanaka K., Tomita Y., Suzuki N. Cerebral blood flow responses to photostimulation in the transgenic mice expressing channelrhodopsin-2 in the cortical neurons or astrocytes. The XXIII World Congress of Neurology (2017).

- 8 Unekawa M., Ikeda K., Tomita Y., Kawakami K., Suzuki N. Enhanced susceptibility to cortical spreading depression and different degree in two-types of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 2 subunit-deficient mice as a model of familial hemiplegic migraine 2. 18th Congress of the International Headache Society (2017).
- 9 Unekawa M., Tomita Y., Toriumi H., Osada T., Masamoto K., Kanno I., Suzuki N. Effect of spreading depolarization on cerebral blood flow and development of infarction under experimental ischemia in anesthetized mice. 28th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (2017).
- 10 Hatakeyama N., Masamoto K., Unekawa M., Takuwa H., Kanno I., Matsui K., Tanaka K. F., Tomita Y., Suzuki N. Spatiotemporal changes in cerebral blood flow induced by transcranial photostimulation to cortical neurons or astrocytes in the transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. 28th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (2017).
- 11 Kanno I., Masamoto K., Yuki H., Sugashi T., Unekawa M., Tomita Y., Suzuki N. Repeated longitudinal in vivo imaging of cortical microglia under chronic hypoxia in the mice using twophoton microscopy with a closed cranial window technique. 28th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (2017).
- 12 畠川美悠紀, 冨田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. 中大脳動脈閉塞時に発生する拡張性脱分極が脳血流と梗塞形成に及ぼす影響. 第42回日本脳卒中学会学術集会(2017).
- 13 畠山菜緒, 正本和人, 畠川美悠紀, 田桑弘之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 冨田裕, 鈴木則宏. 神経賦活とグリア賦活による脳血流反応の比較: オプトジェネティクスによる検討. 第42回日本脳卒中学会学術集会(2017).
- 14 結城浩弥, 正本和人, 畠川美悠紀, 須賀拓馬, 冨田裕, 菅野巖, 鈴木則宏. Longitudinal two-photon imaging of microvascular remodeling and microglial response to chronic hypoxia in in vivo mouse cortex. 第42回日本微小循環学会総会(2017).
- 15 畠山菜緒, 正本和人, 畠川美悠紀, 田桑弘之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 冨田裕, 鈴木則宏. オプトジェネティクスを用いたアストロサイト・ニューロン賦活による脳血流空間伝播の比較. 第59回日本脳循環代謝学会学術集会(2016).
- 16 畠川美悠紀, 冨田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. 一時的脳虚血時に発生する拡張性脱分極に伴う血流変化と梗塞形成に対する影響. 第59回日本脳循環代謝学会学術集会(2016).
- 17 結城浩弥, 正本和人, 畠川美悠紀, 冨田裕, 菅野巖, 鈴木則宏. Tomita-Seylaz法による慢性頭窓作成後のマウス大脳皮質ミクログリアの in vivo 長期反復解析. 第59回日本脳循環代謝学会学術集会(2016).
- 18 畠川美悠紀, 冨田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. Heterogeneous response of microcirculation to spreading depolarization evoked during middle cerebral artery occlusion in anesthetized mice. 第41回日本微小循環学会総会(2016).
- 19 冨田裕, 畠川美悠紀, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 川口拓之, 伊藤義彰, 菅野巖, 鈴木則宏. Acceleration of red blood cells in intraparenchymal capillaries and dilation of arterial diameter in response to hypercapnia were diminished after passage of cortical spreading depression in anesthetized mice. 第41回日本微小循環学会総会(2016).
- 20 正本和人, 菅野巖, 冨田裕, 鈴木則宏. Cerebral microvascular restructuring and microglial adaptation to chronic hypoxia in the animal models. 第41回日本微小循環学会総会(2016).
- 21 冨田裕, 渡部竜志, 正本和人, 畠川美悠紀, 鳥海春樹, 田桑弘之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 鈴木則宏. Response of cerebral blood flow to optogenetic photostimulation of cortical neurons and astrocytes. 第57回日本神経学会学術大会(2016).
- 22 南和志, 安部貴人, 塚田直己, 畠川美悠紀, 高橋慎一, 鈴木則宏. マウス脳虚血再灌流モデルにおけるフマル酸ジメチルの神経保護効果. 第41回日本脳卒中学会総会(2016).
- 23 正本和人, 畠川美悠紀, 菅野巖, 田中謙二, 冨田裕, 鈴木則宏. オプトジェネティクスによる脳血流操作と光イメージング. レーザー学会学術講演会第36回年次大会(2016).
- 24 畠川美悠紀, 池田啓子, 冨田裕, 鳥海春樹, 海老根妙子, 川上潔, 鈴木則宏. 家族性片麻痺性片頭痛2型モデルマウスにおける皮質拡張性抑制感受性および反応

- 性. 第 43 回日本頭痛学会総会(2015).
- 25 渡部竜志, 正本和人, 畝川美悠紀, 富田裕, 田桑弘之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 鈴木則宏. オプトジェネティクスを用いた脳賦活による脳血流反応の空間伝播解析. 第 4 回ニューロフォトニクス研究会(2015).
- 26 結城浩弥, 正本和人, 畝川美悠紀, 富田裕, 鳥海春樹, 海老根妙子, 菅野巖, 鈴木則宏. 二光子顕微鏡を用いた生体マウス脳内ミクログリアの三次元長期イメージングと定量解析. 第 4 回ニューロフォトニクス研究会(2015).
- 27 畝川美悠紀, 富田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. 大脳皮質性拡張性抑制が実質内穿通動脈口径と局所脳血流および二酸化炭素負荷に対する反応性に及ぼす影響. 第 27 回日本脳循環代謝学会総会 (2015).
- 28 Unekawa M., Tomita Y., Toriumi H., Osada T., Masamoto K., Kanno I., Suzuki N. Vasoreactivity of intracortical penetrating arteries of the cerebral cortex in response to cortical spreading depression and hypercapnia in anesthetized mice. 10th World Congress for Microcirculation (2015).
- 29 Watanabe T., Masamoto K., Unekawa M., Toriumi H., Takuwa H., Kanno I., Matsui K., Tanaka K., Tomita Y., Suzuki N. Spatiotemporal dynamics of cerebral blood flow during focal activation with optogenetic photostimulation to the cortical neurons and astrocytes. 10th World Congress for Microcirculation (2015).
- 30 Tomita Y., Unekawa M., Toriumi H., Osada T., Masamoto K., Kawaguchi H., Itoh Y., Kanno I., Suzuki N. Dynamics of red blood cells in intraparenchymal capillaries and arterial diameter during cortical spreading depression observed with high-speed camera confocal fluorescence microscope in anesthetized mice. 10th World Congress for Microcirculation (2015).
- 31 Masamoto K., Unekawa M., Watanabe T., Toriumi H., Takuwa H., Kawaguchi H., Kanno I., Matsui K., Tanaka K., Tomita Y., Suzuki N. Astrocytic depolarization induced rapid and broad increase in CBF in in vivo mouse cortex. 27th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (2015).
- 32 Tomita Y., Masamoto K., Unekawa M., Watanabe T., Toriumi H., Takuwa H., Kawaguchi H., Kanno I., Matsui K., Tanaka K., Suzuki N. Optogenetic activation of astrocyte-blood flow signaling in the anesthetized mouse cortex. 第 56 回日本神経学会学術大会 (2015).
- 33 渡部竜志, 正本和人, 畝川美悠紀, 結城浩弥, 新夕雅啓, 鳥海春樹, 田桑弘之, 川口拓之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 富田裕, 鈴木則宏. アストロサイト賦活による局所脳血流反応の空間伝播の解析. 第 26 回日本脳循環代謝学会総会(2014).
- 34 畝川美悠紀, 富田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. 麻酔下マウスにおける大脳皮質性拡張性抑制誘発時の実質内穿通動脈の口径変化. 第 26 回日本脳循環代謝学会総会(2014).
- 35 畝川美悠紀, 富田裕, 鳥海春樹, 長田高志, 正本和人, 菅野巖, 鈴木則宏. 大脳皮質性拡張性抑制誘発時の脳表軟膜動脈および実質内穿通動脈の口径変化. 第 42 回日本頭痛学会総会(2014).
- 36 正本和人, 畝川美悠紀, 渡部竜志, 結城浩弥, 田桑弘之, 川口拓之, 菅野巖, 松井広, 田中謙二, 富田裕, 鈴木則宏. 光遺伝学による脳血流の操作. 第 3 回ニューロフォトニクス研究会(2014).
- 37 Abe T., Sasabe J., Suzuki M., Takahashi S., Unekawa M., Iizumi T., Aiso S., Suzuki N. Mechanism regulating D-serine and L-serine during transient middle cerebral artery occlusion in a mouse model. 9th World Stroke Congress (2014).
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
畝川 美悠紀 ( UNEKAWA, Miyuki )  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任講師  
研究者番号：10548481
- (2)研究分担者  
富田 裕 ( TOMITA, Yutaka )  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)  
研究者番号：60276251
- (3)連携研究者  
田中 謙二 ( TANAKA, Kenji )  
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授  
研究者番号：30329700
- 正本 和人 ( MASAMOTO, Kazuto )  
電気通信大学・情報理工学部・教授  
研究者番号：60455384
- (4)研究協力者  
鈴木 則宏 ( SUZUKI, Norihiro )  
菅野 巖 ( KANNO, Iwao )  
渡部 竜志 ( WATANABE, Tatsushi )  
畠山 菜緒 ( HATAKEYAMA, Nao )