

Title	電子顕微鏡によって中枢神経系の「神経活動」をイメージングする
Sub Title	Visualizing the active neural circuit with electron microscopy
Author	芝田, 晋介 (Shibata, Shinsuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>電子顕微鏡による微細構造解析は、生体から組織を取り出されたタイミングでの形態観察を主目的としてこれまで行われてきた。よって、機能的な観点からの電子顕微鏡による解析は、形態学的な側面からの類推によるもののみが存在し、十分に実施されていない。中枢神経系には活動性の高い神経細胞や、活動性の低い神経細胞が混在しているが、これらによって構成されている神経回路ネットワークを電子顕微鏡にて見分ける解析手段はこれまでにほぼ存在していなかった。神経活動が活発な神経はエネルギーを多量に消費するため、それに見合うエネルギーを細胞内で産生する必要がある。古くから脳などの構造を観察する装置として開発された磁気共鳴装置MRIを用いて1992年に小川らは血流の変化と神経活動の相関に着目し、活発に神経活動している領域を可視化することに成功し磁気共鳴機能画像法 (fMRI ; functional MRI ) と名付けられて世の中で広く用いられるよう解析手法となった。このアプローチに習い、エネルギー産生および神経情報伝達に関わる細胞内小器官に着目して電子顕微鏡イメージングする新技術の開発に取り組んで来た。</p> <p>3年計画の2年目にあたる本年度は、前年度に確立した活動中の神経回路可視化のために蛍光による活性化状態の標識方法を用いて、蛍光標識された特定の細胞内小器官を電子顕微鏡にて観察可能な条件を検討した。電子顕微鏡にて観察可能な銀増感した金コロイドの局在と神経回路の形態的な変化との関連を見だし、活発にエネルギーを消費し活動する神経細胞を含む回路構造を特異的に標識できたと考えている。次年度以降にこの解析結果を定量的に分析して論文執筆に進みたいと考えている。</p> <p>The classical purpose of electron microscope analysis is to carry out for observing the morphology at the time when the tissue was fixed just after removed from the living animal. It is true that the functional analysis by the electron microscope was not addressed sufficiently. Neural circuits in central nervous system are composed from mixture of activated and inactivated neurons, but it was not achieved by visualizing activated important neuronal circuits by electron microscopy. Since neurons with higher activity require a lot of energy, it is necessary to produce larger amount of energy corresponding to that energy consumption. Previously Ogawa and colleagues reported that the correlation between blood flow change and nerve activity using the magnetic resonance imaging (MRI), which was originally developed for the structural observation. As a result, the functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been widely used in the world for visualization of the active neural circuit. Following this approach, we recently work on the development of new techniques for electron microscopy imaging focusing on the intracellular organelles involved in energy production and neuronal signal transmission.</p> <p>In this fiscal year for this project, the second year of the three-year plan, we used electron microscopy to identify specific organelles that was fluorescent labeling method established in the previous fiscal year to visualize active neural circuits. We found the relationship between the localization of silver enhanced gold colloid observed by electron microscopy and the morphological change of neural circuits, and we were able to specifically label the circuit structure including nerve cells that actively consuming energy. I would like to quantitatively analyze the results of the imaging data in the next fiscal year.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201900007-20190288">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201900007-20190288</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.

研究代表者	所属	医学部附属電子顕微鏡研究室	職名	専任講師	補助額	500（特B）千円
	氏名	芝田 晋介	氏名（英語）	Shinsuke Shibata		
研究課題（日本語）						
電子顕微鏡によって中枢神経系の「神経活動」をイメージする						
研究課題（英訳）						
Visualizing the active neural circuit with electron microscopy						
1. 研究成果実績の概要						
<p>電子顕微鏡による微細構造解析は、生体から組織を取り出されたタイミングでの形態観察を主目的としてこれまで行われてきた。よって、機能的な観点からの電子顕微鏡による解析は、形態学的な側面からの類推によるもののみが存在し、十分に実施されていない。中枢神経系には活動性の高い神経細胞や、活動性の低い神経細胞が混在しているが、これらによって構成されている神経回路ネットワークを電子顕微鏡にて見分ける解析手段はこれまでにほぼ存在していなかった。神経活動が活発な神経はエネルギーを多量に消費するため、それに見合うエネルギーを細胞内で産生する必要がある。古くから脳などの構造を観察する装置として開発された磁気共鳴装置 MRI を用いて1992年に小川らは血流の変化と神経活動の相関に着目し、活発に神経活動している領域を可視化することに成功し磁気共鳴機能画像法 (fMRI; functional MRI) と名付けられて世の中で広く用いられるよう解析手法となった。このアプローチに習い、エネルギー産生および神経情報伝達に関わる細胞内小器官に着目して電子顕微鏡イメージングする新技術の開発に取り組んで来た。</p> <p>3年計画の2年目にあたる本年度は、前年度に確立した活動中の神経回路可視化のために蛍光による活性化状態の標識方法を用いて、蛍光標識された特定の細胞内小器官を電子顕微鏡にて観察可能な条件を検討した。電子顕微鏡にて観察可能な銀増感した金コロイドの局在と神経回路の形態的な変化との関連を見だし、活発にエネルギーを消費し活動する神経細胞を含む回路構造を特異的に標識できたと考えている。次年度以降にこの解析結果を定量的に分析して論文執筆に進みたいと考えている。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The classical purpose of electron microscope analysis is to carry out for observing the morphology at the time when the tissue was fixed just after removed from the living animal. It is true that the functional analysis by the electron microscope was not addressed sufficiently. Neural circuits in central nervous system are composed from mixture of activated and inactivated neurons, but it was not achieved by visualizing activated important neuronal circuits by electron microscopy. Since neurons with higher activity require a lot of energy, it is necessary to produce larger amount of energy corresponding to that energy consumption. Previously Ogawa and colleagues reported that the correlation between blood flow change and nerve activity using the magnetic resonance imaging (MRI), which was originally developed for the structural observation. As a result, the functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been widely used in the world for visualization of the active neural circuit. Following this approach, we recently work on the development of new techniques for electron microscopy imaging focusing on the intracellular organelles involved in energy production and neuronal signal transmission.</p> <p>In this fiscal year for this project, the second year of the three-year plan, we used electron microscopy to identify specific organelles that was fluorescent labeling method established in the previous fiscal year to visualize active neural circuits. We found the relationship between the localization of silver enhanced gold colloid observed by electron microscopy and the morphological change of neural circuits, and we were able to specifically label the circuit structure including nerve cells that actively consuming energy. I would like to quantitatively analyze the results of the imaging data in the next fiscal year.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Kirihara T, Luo Z, Chow SY, Misawa R, Kawada J, Shibata S, Khoiratee F, Vollette CA, Levi T, Fujii T, Ikeuchi Y	A human induced pluripotent stem cell-derived tissue model of a white matter tract connecting two cerebral regions	iScience 2019 Apr 26;14:301-311. doi: 10.1016/j.isci.2019.03.012. PMID: 31006610	2019年4月			
Shibata S, Iseda T, Mitsuhashi T, Oka A, Shindo T, Moritoki N, Nagai T, Otsubo S, Inoue T, Sasaki E, Akazawa C, Takahashi T, Schalek R, Lichtman JW, Okano H.	Large-area fluorescence and electron microscopic correlative imaging with multibeam scanning electron microscopy	Front Neural Circuits, 2019 May 8;13:29. doi: 10.3389/fncir.2019.00029. eCollection 2019. PMID: 31133819	2019年5月			
Kinugasa Y, Hirano Y, Sawai M, Ohno Y, Shindo T, Asakawa H, Chikashige Y, Shibata S, Kihara A, Haraguchi T, Hiraoka Y.	Very-long-chain fatty acid elongase Elo2 rescues lethal defects associated with loss of the nuclear barrier function	J Cell Sci. 2019 May 15;132(10). pii: jcs229021. doi: 10.1242/jcs.229021. PMID: 30975915	2019年5月			

Abe Y, Komaki Y, Seki F, Shibata S, Okano H, Tanaka KF.	Correlative study using structural MRI and super-resolution microscopy to detect structural alterations induced by long-term optogenetic stimulation of striatal medium spiny neurons.	Neurochem Int. 2019 May; 125:163-174. doi: 10.1016/j.neuint.2019.02.017. PMID: 30825601	2019年5月
Yamazaki Y, Abe Y, Shibata S, Shindo T, Fujii S, Ikenaka K, Tanaka KF.	Region- and cell type-specific facilitation of synaptic function at destination synapses induced by oligodendrocyte depolarization.	J Neurosci. 2019 May 22;39(21):4036-4050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1619-18.2019. PMID: 30862665	2019年5月
Hoshino Y, Nishide K, Nagoshi N, Shibata S, Moritoki N, Kojima K, Tsuji O, Matsumoto M, Kohyama J, Nakamura M, Okano H.	The adeno-associated virus rh10 vector is an effective gene transfer system for chronic spinal cord injury.	Scientific Reports. 2019 Jul 8;9(1):9844. doi: 10.1038/s41598-019-46069-z. PMID: 31285460	2019年7月
Ariyasu D, Kubo E, Higa D, Shibata S, Takaoka Y, Sugimoto M, Imaizumi K, Hasegawa T, Araki K.	Decreased Activity of the Ghrhr and Gh Promoters Causes Dominantly Inherited GH Deficiency in Humanized GH1 Mouse Models.	Endocrinology. 2019 Nov 1;160(11):2673-2691. doi: 10.1210/en.2019-00306. PMID: 31436800	2019年11月
Serizawa T, Isotani A, Matsumura T, Nakanishi K, Nonaka S, Shibata S, Ikawa M, Okano H.	Developmental analyses of mouse embryos and adults using a non-overlapping tracing system for all three germ layers.	Development. 2019 Nov 4;146(21). pii: dev174938. doi: 10.1242/dev.174938. PMID: 31597657	2019年11月
Mohan S, Coto Hernández I, Selig MK, Shibata S, Jowett N.	Stain-Free Resolution of Unmyelinated Axons in Transgenic Mice Using Fluorescence Microscopy.	J Neuropathol Exp Neurol. 2019 Dec 1;78(12):1178-1180. doi: 10.1093/jnen/nlz099. PMID: 31642916	2019年12月
Saeki T, Hosoya M, Shibata S, Okano H, Fujioka M, Ogawa K.	Distribution of tight junctions in the primate cochlear lateral wall.	Neurosci Lett. 2020 Jan 19;717:134686. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134686. PMID: 31838016	2020年1月
Khazaei M, Ahuja CS, Nakashima H, Nagoshi N, Li L, Wang J, Chio J, Badner A, Seligman D, Ichise A, Shibata S, Fehlings MG	GDNF rescues the fate of neural progenitor grafts by attenuating Notch signals in the injured spinal cord in rodents.	Sci Transl Med. 2020 Jan 8;12(525). pii: eaau3538. doi: 10.1126/scitranslmed.aau3538. PMID: 31915299	2020年1月
Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, Okazawa H.	YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology.	Nat Commun. 2020 Jan 24;11(1):507. doi: 10.1038/s41467-020-14353-6. PMID: 31980612	2020年1月
芝田 晋介, 信藤 知子, 井原 諒, 伊勢田 太郎, 盛一 伸子, 永井 俊弘, 岡野 栄之	Large area correlative light and electron microscopy imaging with multi-beam scanning electron microscopy for visualizing specific neural circuit	NEURO2019 第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学会大会	2019年7月25-28日(発表日7/27ポスター発表)
芝田 晋介, 信藤 知子, 井原 諒, 伊勢田 太郎, 盛一 伸子, 永井 俊弘, 岡野 栄之	Large area serial section 3D electron microscope imaging with multi-beam scanning electron microscopy for visualizing neural circuit	第 125 回日本解剖学会総会・全国学術集会	2020年3月25-27日(発表日3/27シンポジウム)