

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	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>電子顕微鏡を用いた微細構造解析は、生体から組織を取り出し固定したタイミングでの形態観察を主目的として行われてきた。そのため機能的な視点からの電子顕微鏡による解析は、形態学的な変化からの類推によるものしか存在せず、十分にその形態と活動性との相関は定量解析されていない。中枢神経系には活動性の高い神経細胞も、活動していない神経細胞もいずれも存在しているが、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識別する方法はこれまで存在していなかった。</p> <p>神経活動が活発な神経細胞は大量のエネルギーを消費するため、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機能的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。このアプローチを参考にして、エネルギー産生能力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年計画の最終年度の本年は、前年度までに確立した活性化状態の神経回路可視化のための神経「活動」標識法をマウス脳へ応用して連続切片を作成し、その神経の活性化状態を世界最速の広域観察用電子顕微鏡にて可視化し定量化した。銀増感した金コロイドの局在とミトコンドリアやシナプス小胞などの神経回路の形態的な変化との関連を電子顕微鏡画像を基に解析し、活発にエネルギーを消費して活動する神経細胞とのある程度の相関性を捉えられたと考えている。今後論文を執筆し発表していく。</p> <p>The microstructure analysis using an electron microscope is performed mainly for the purpose of morphological observation at the timing when the tissue is fixed after removal from the living body. It is true that the functional analysis by the electron microscope was not fully addressed quantitatively. There are both highly active and inactive neurons in the central nervous system, but there are no clear procedure for identifying the active neural circuit network by an electron microscope. Neurons with active nerve activity consume a large amount of energy, so it is necessary to produce the corresponding amount of energy inside the cell.</p> <p>Ogawa and colleagues, focused on the correlation between changes in blood flow and they visualized the areas of active neural activity by using the magnetic resonance imaging (MRI), which was developed as a device for observing structures such as the brain from several decades ago. It was designated as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and became a major procedure to be widely used in the world. With reference to this approach, we have been working on the development of new technology for electron microscopic imaging focusing on organelles involved in energy production capacity and neural signal transduction.</p> <p>In this year for this project, the final fiscal year of the three-year plan, we collected hundreds of serial sections from the block by applying the nerve "activity" labeling method in the mouse brain for visualizing the active neural circuit established in the previous year. The active state of neurons was visualized and quantified with the world fastest electron microscope for wide area observation. The relationship between the localization of silver-enhanced colloidal gold and morphological changes in neural circuits such as mitochondria and synaptic vesicles were analyzed based on electron microscopic images. We are going to write and to publish these results in near future.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200244

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	300 (A) 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>電子顕微鏡を用いた微細構造解析は、生体から組織を取り出し固定したタイミングでの形態観察を主目的として行われてきた。そのため機能的な視点からの電子顕微鏡による解析は、形態学的な変化からの類推によるものしか存在せず、十分にその形態と活動性との相関は定量解析されていない。中枢神経系には活動性の高い神経細胞も、活動していない神経細胞もいずれも存在しているが、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識別する方法はこれまで存在していなかった。</p> <p>神経活動が活発な神経細胞は大量のエネルギーを消費するため、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機能的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。このアプローチを参考にして、エネルギー産生能力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年計画の最終年度の本年は、前年度までに確立した活性化状態の神経回路可視化のための神経「活動」標識法をマウス脳へ応用して連続切片を作成し、その神経の活性化状態を世界最速の広域観察用電子顕微鏡にて可視化し定量化した。銀増感した金コロイドの局在とミトコンドリアやシナプス小胞などの神経回路の形態的な変化との関連を電子顕微鏡画像を基に解析し、活発にエネルギーを消費して活動する神経細胞とのある程度の相関性を捉えられたと考えている。今後論文を執筆し発表していく。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The microstructure analysis using an electron microscope is performed mainly for the purpose of morphological observation at the timing when the tissue is fixed after removal from the living body. It is true that the functional analysis by the electron microscope was not fully addressed quantitatively. There are both highly active and inactive neurons in the central nervous system, but there are no clear procedure for identifying the active neural circuit network by an electron microscope. Neurons with active nerve activity consume a large amount of energy, so it is necessary to produce the corresponding amount of energy inside the cell.</p> <p>Ogawa and colleagues, focused on the correlation between changes in blood flow and they visualized the areas of active neural activity by using the magnetic resonance imaging (MRI), which was developed as a device for observing structures such as the brain from several decades ago. It was designated as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and became an major procedure to be widely used in the world. With reference to this approach, we have been working on the development of new technology for electron microscopic imaging focusing on organelles involved in energy production capacity and neural signal transduction.</p> <p>In this year for this project, the final fiscal year of the three-year plan, we collected hundreds of serial sections from the block by applying the nerve "activity" labeling method in the mouse brain for visualizing the active neural circuit established in the previous year. The active state of neurons was visualized and quantified with the world fastest electron microscope for wide area observation. The relationship between the localization of silver-enhanced colloidal gold and morphological changes in neural circuits such as mitochondria and synaptic vesicles were analyzed based on electron microscopic images. We are going to write and to publish these results in near future.</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)			
Masuda S, Suzuki T, Shibata S, Moritoki N, Abe Y, Chen X, Mizuno Y, Nishiguchi A, Kimura H, Matsumura N, Iwamoto T, Taguchi T, Matsumoto M, Nakamura M	A novel Alaska pollock gelatin sealant shows higher bonding strength and comparable nerve regeneration than fibrin sealant in a cadaveric model and a rat model	Plast Reconstr Surg. 2021	2021年 in press			
Nagai N, Kawashima H, Toda E, Homma K, Osada H, Guzman NA, Shibata S, Uchiyama Y, Okano H, Tsubota K, Ozawa Y.	Renin-angiotensin system impairs macrophage lipid metabolism to promote age-related macular degeneration in mouse models	Commun Biol. 2020 Dec 9;3(1):767. doi: 10.1038/s42003-020-01483-2. PMID: 33299105	2020年12月			
Suzuki T, Adachi S, Kikuguchi C, Shibata S, Nishijima S, Kawamoto Y, Iizuka Y, Koseki H, Okano H, Natsume T, Yamamoto T	Regulation of Fetal Genes by Transitions among RNA-Binding Proteins during Liver Development	Int J Mol Sci. 2020 Dec 7;21(23):9319. doi: 10.3390/ijms21239319. PMID: 33297405	2020年12月			

Suzuki M, Saito-Adachi M, Arai Y, Fujiwara Y, Takai E, Shibata S, Seki M, Rokutan H, Maeda D, Horie M, Suzuki Y, Shibata T, Kiyono T, Yachida S.	E74-like factor 3 is a key regulator of epithelial integrity and immune response genes in biliary tract cancer	Cancer Res. 2020 Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2988	2020年12月
Kamata Y, Isoda M, Sanosaka T, Shibata R, Ito S, Okubo T, Shinozaki M, Inoue M, Koya I, Shibata S, Shindo T, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H, Nagoshi N, Kohyama J	A robust culture system to generate neural progenitors with gliogenic competence from clinically relevant induced pluripotent stem cells for treatment of spinal cord injury.	Stem Cells Transl Med. 2020 Nov 23. doi: 10.1002/sctm.20-0269. PMID: 33226180	2020年11月
Kajikawa K, Imaizumi K, Shinozaki M, Shibata S, Shindo T, Kitagawa T, Shibata R, Kamata Y, Kojima K, Nagoshi N, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H.	Cell therapy for spinal cord injury by using human iPSC-derived region-specific neural progenitor cells.	Mol Brain. 2020 Sep 3;13(1):120. doi: 10.1186/s13041-020-00662-w. PMID: 32883317	2020年9月
Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Shibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu PS, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T.	The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut	Nature. 2020 Sep;585(7826):591-596. doi: 10.1038/s41586-020-2425-3. PMID: 32526765	2020年9月
Ishiwa S, Kamei K, Tanase-Nakao K, Shibata S, Matsunami K, Takeuchi I, Sato M, Ishikura K, Narumi S.	A girl with MIRAGE syndrome who developed steroid-resistant nephrotic syndrome: a case report.	BMC Nephrol. 2020 Aug 12;21(1):340. doi: 10.1186/s12882-020-02011-4. PMID: 32787808	2020年8月
Takahashi M, Misaki M, Shibata S, Iga T, Shindo T, Tai-Nagara I, Hirata A, Ogawa M, Miyamoto T, Nakagawa T, Ema M, Ichiyama Y, Shima DT, Hozumi K, Nishimura S, Kubota Y.	Macrophages fine-tune pupil shape during development	Dev Biol. 2020 Aug 15;464(2):137-144. doi: 10.1016/j.ydbio.2020.06.004. PMID: 32565279	2020年8月
Okazaki I*, Shibata S*, Ando W, Yanagawa T, Yokomori H, Sonoda A, Suzuki N, Yamanouchi E, Okada S, Kamikura S, Hachimura K, Takaki T, Otori K, Suzuki Y, Okano H, Inagaki Y. (*equally contributed first author)	Sequential Matrix Metalloproteinase-1 Expression Triggered by Infiltrating Monocytic Lineage Cells Modulates Pathophysiological Aspects of Human Nonalcoholic Steatohepatitis	Metalloproteinases Med. 2020 July 21; Volume 2020:7 Pages 1-13, doi: 10.2147/MNM.S252991	2020年7月
Yamane M, Sato S, Shimizu E, Shibata S, Hayano M, Yaguchi T, Kamijuku H, Ogawa M, Suzuki T, Mukai S, Shimmura S, Okano H, Takeuchi T, Kawakami Y, Ogawa Y, Tsubota K.	Senescence-associated secretory phenotype promotes chronic ocular graft-vs-host disease in mice and humans	FASEB J. 2020 Jul 3. doi: 10.1096/fj.201900218R. PMID: 32619061	2020年7月
Hirano Y, Kinugasa Y, Osakada H, Shindo T, Kubota Y, Shibata S, Haraguchi T, Hiraoka Y.	Lem2 and Lnp1 maintain the membrane boundary between the nuclear envelope and endoplasmic reticulum.	Commun Biol. 2020 Jun 1;3(1):276. doi: 10.1038/s42003-020-0999-9. PMID: 32483293	2020年6月
Yamaguchi T, Higa K, Yagi-Yaguchi Y, Ueda K, Noma H, Shibata S, Nagai T, Tomida D, Yasu-Mimura R, Ibrahim O, Matoba R, Tsubota K, Hamrah P, Yamada J, Kanekura K, Shimazaki J.	Pathological processes in aqueous humor due to iris atrophy predispose to early corneal graft failure in humans and mice.	Science Advances. 2020 May 13;6(20):eaaz5195. doi: 10.1126/sciadv.aaz5195. eCollection 2020 May. PMID: 32426498	2020年5月