

Title	オプトジェネティクスを用いた神経血管連関における微小血流調節機序と虚血時の反応性
Sub Title	Mechanisms of microvascular flow regulation in neurovascular coupling and responsiveness to ischemia by using optogenetics
Author	富田, 裕(Tomita, Yutaka) 畝川, 美悠紀(Unekawa, Miyuki) 伊澤, 良兼(Izawa, Yoshikane)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	特定の細胞種だけに光感受性膜蛋白チャネルロドプシン2 (ChR2)を発現した遺伝子改変マウスを用いて、ニューロン、アストロサイト、血管平滑筋、ペリサイトの脳微小循環調節における役割を解析した。アストロサイトあるいはニューロンを光刺激すると強度依存的に血流増加反応を示し、薬理的検証から、アストロサイトとニューロンは異なる機序で血管口径調節を司ることが明らかになった。さらに、血管平滑筋とペリサイトにChR2を発現したマウスを用いた実験から、ペリサイト自身が血管収縮作用を持つことが明らかになり、局所的な血管収縮によって微小血管レベルにおける一過性血流停止(微小血栓の形成)が静脈側で観察された。 Transgenic mice expressing the light-sensitive membrane protein channelrhodopsin 2 (ChR2) only in specific cell types were used to analyze the role of neurons, astrocytes, vascular smooth muscle and pericytes in the regulation of brain microcirculation. Photo-stimulation of astrocytes alone elicited an intensity-dependent increase in blood flow response as in the case of neurons, and pharmacological study revealed that astrocytes and neurons might modulate arterial diameter through different mechanisms. Furthermore, experiments using transgenic mice expressing ChR2 in vascular smooth muscle and pericytes showed that pericytes themselves have vasoconstrictive effects and that photo-stimulation-induced local vasoconstriction causes transient blood flow arrest in microvessels (microcirculation embolism) on the venous side.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2020～2023 課題番号：20K06929 研究分野：神経内科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K06929seika

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.

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06929

研究課題名（和文）オプトジェネティクスを用いた神経血管連関における微小血流調節機序と虚血時の反応性

研究課題名（英文）Mechanisms of microvascular flow regulation in neurovascular coupling and responsiveness to ischemia by using optogenetics

研究代表者

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：特定の細胞種だけに光感受性膜蛋白チャネルロドプシン2（ChR2）を発現した遺伝子改変マウスを用いて、ニューロン、アストロサイト、血管平滑筋、ペリサイトの脳微小循環調節における役割を解析した。アストロサイトあるいはニューロンを光刺激すると強度依存的に血流増加反応を示し、薬理的検証から、アストロサイトとニューロンは異なる機序で血管口径調節を司ることが明らかになった。さらに、血管平滑筋とペリサイトにChR2を発現したマウスを用いた実験から、ペリサイト自身が血管収縮作用を持つことが明らかになり、局所的な血管収縮によって微小血管レベルにおける一過性血流停止（微小塞栓の形成）が静脈側で観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内では神経・グリア細胞・血管はNVUを形成し、相互に連絡を取り合っている。オプトジェネティクスを用いて特定の細胞種だけに非侵襲的に刺激を加えてin vivoで多角的に解析することによって微小血流調節機序を詳細に検証することが可能になった。本研究では健康な動物を用いているが、脳虚血に伴う脳血管障害、認知症モデルを作製し、同様な検証を行うことによって病態下における細胞種に特化した詳細な機序、光刺激によって特定の細胞種活性化の関与の検証など、幅広い分野での応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Transgenic mice expressing the light-sensitive membrane protein channelrhodopsin 2 (ChR2) only in specific cell types were used to analyze the role of neurons, astrocytes, vascular smooth muscle and pericytes in the regulation of brain microcirculation. Photo-stimulation of astrocytes alone elicited an intensity-dependent increase in blood flow response as in the case of neurons, and pharmacological study revealed that astrocytes and neurons might modulate arterial diameter through different mechanisms. Furthermore, experiments using transgenic mice expressing ChR2 in vascular smooth muscle and pericytes showed that pericytes themselves have vasoconstrictive effects and that photo-stimulation-induced local vasoconstriction causes transient blood flow arrest in microvessels (microcirculation embolism) on the venous side.

研究分野：神経内科

キーワード：光遺伝学 脳微小循環 アストロサイト ペリサイト 脳微小塞栓

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1. 研究開始当初の背景

脳内では神経・グリア細胞・血管は神経血管ユニット(Neurovascular unit; NVU)を形成し、相互に連絡を取り合っている。例えば、アストロサイトは単なる物質交換だけではなく、ニューロンの興奮に共役して活動が亢進し、放出される神経伝達物質やニューロペプチド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。従来、*in vivo*で頭蓋内の特定の細胞種のみを活性化する手法が確立していなかったが、近年、オプトジェネティクス技術の発達により、光照射によって非侵襲的に特定の細胞種のみを特異的に活性化することが可能になった。また、毛細血管の内皮細胞周囲に分布するペリサイトは、血液脳関門機能の維持に重要とされる一方、微小血管の収縮により局所における微小循環に影響を及ぼすと言われるが、*in vivo*での評価手法が困難なことから未だ一定の見解に至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、NVUを構成するニューロン、アストロサイト、血管平滑筋、血管周皮細胞(ペリサイト)の脳微小循環調節における役割を解明するため、特定の細胞種のみに光感受性膜蛋白チャネルロドプシン2 (ChR2)を発現したマウスに非侵襲的に青色光を照射することにより、脳微小循環における局所的な血管運動が脳血流の空間分布に与える影響を明らかにし、そのメカニズムを*in vivo*で詳細に検討することを目的とした。

3. 研究方法

(1) 特定の細胞種にChR2を発現したマウスにおける微小循環動態の解析

ウレタン麻酔 (1.1 g/kg, ip)下のマウスの頭部を脳固定装置に固定し、頭皮を切開して頭頂骨を露出させた。波長 460 nm、スポット径 0.5 mmの青色LED光 (Dual-Optogenetics-LED, Pritzmatic, Israel)を頭蓋上に3秒間照射してレーザースペckル血流計 (LSFG-Micro, Softcare, Fukuoka, Japan)を用いて血流変化を計測し、MATLABを用いて時間空間分布、強度依存性を解析した。

(2) 二光子顕微鏡を用いた脳微小血管の反応性の解析

一部の頭頂骨を除去して大脳皮質を露出させ、スルホローダミン101 (SR101; 10 mM, 0.02-0.05 mL)を腹腔内投与して血管を可視化し、二光子顕微鏡 (FV1200MPE, Olympus, Japan)を用いて水銀ランプによる光刺激あるいはレーザーによる単一細胞刺激に対する血管反応性を解析した。

(3) 薬理学的手法を用いた脳微小循環調節機序の解析

一部の頭蓋骨を除去して大脳皮質を露出させ、各種の神経遮断薬を脳表に滴下し、LSFGを用いて光刺激に対する血流反応性を滴下前後で比較し、血流調節機序を検討した。

(4) マイクロビーズを用いた微小塞栓形成現象の解析

一部の頭頂骨を除去して大脳皮質を露出させ、SR101の腹腔内投与後、直径 $4\ \mu\text{m}$ の黄色蛍光マイクロビーズ (FluoSpheres sulfate microspheres, $4.0\ \mu\text{m}$, yellow-green fluorescent (505/515), 7.2×10^8 particles/mL, Invitrogen, USA)懸濁液($10\ \mu\text{L}$)を静脈内投与し、二光子顕微鏡を用いて血管内挙動を観察した。水銀ランプによる光刺激前後のマイクロビーズの一過性停滞現象を解析した。

4. 研究成果

(1) アストロサイトあるいはニューロンによる脳微小血流調節機序

ChR2をアストロサイトに特異的なプロモーターMlc1の下に発現させた遺伝子改変マウス (Mlc1-tTA::tetO-ChR2, ♂・♀, 25-35 g, N = 33)(ChR2-A)および神経細胞のムスカリン性アセチルコリン受容体M4の下に発現させた遺伝子改変マウス (Chrm4-tTA::tetO-ChR2, ♂・♀, 25-37 g, N = 30)(ChR2-N)を用いた。ChR2-A、ChR2-Nともに光刺激によって強度依存的に血流が増加し、増加領域は拡大した。血流増加と増加領域の間には高い相関が認められた(図1)。ChR2-Nの方が高い反応性を示した。

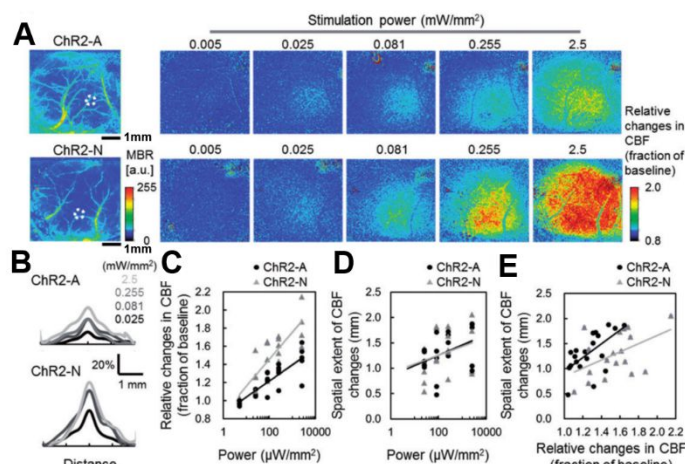


図1. ChR2-A、ChR2-Nマウスに光刺激した際の血流変化。A:照射部位(破線○)と空間拡がり、強度依存性を示す例。B:照射中心部からの距離と反応性を刺激強度ごとに示す。C:血流反応性の強度依存性。D:空間拡がりの強度依存性。E:血流反応性と空間拡がりの相関。

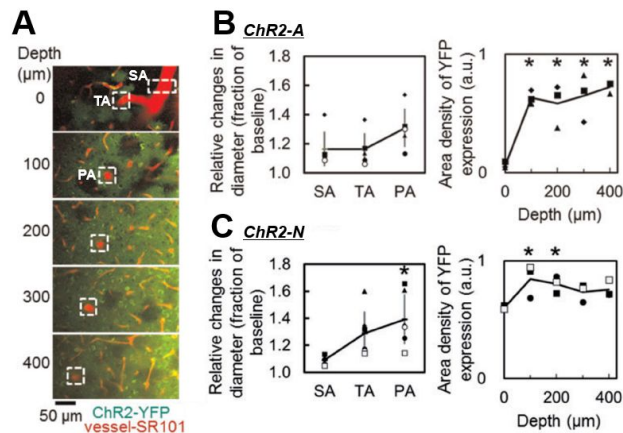


図2. ChR2-A、ChR2-Nマウスに光刺激した際の血管径の反応性。A:計測した血管分布の例。B:ChR2-Aにおける血管反応性とChR2-YFP発現分布。C:ChR2-Nにおける血管反応性とChR2-YFP発現分布。* $P < 0.05$ vs SA or depth 0.

次に、二光子顕微鏡を用いて脳表動脈 (surface artery; SA)、終末動脈 (terminal artery; TA)、穿通動脈 (penetrating artery; PA)の血管反応性を解析した。ChR2-Aでは脳表でのChR2発現は低く、脳表の動脈より実質内PAの血管拡張反応が高い傾向が認められた。ChR2-Nでも脳表のChR2発現はやや低く、SAよりTA、さらに実質内PAの血管拡張反応が有意に高値であった(図2)。特にChR2-NマウスにおいてPAの血管拡張がLSFGで示される血流増加反応に寄与していると考えられる。

次に神経遮断剤に対する効果を解析した。ChR2-Aでは代謝型グルタミン酸受容体、ギャップジャンクション、内向き整流性カリウムチャネル、NMDA型グルタミン酸受容体、ChR2-Nで

はムスカリン性アセチルコリン受容体、電位性ナトリウムチャネル、プロスタグランジン生成、一酸化窒素合成、KCNMA1チャネルの関与が示された(図3)。すなわち、アストロサイトの賦活化に際し、ニューロンとは異なる機序で血管口径調節を司ることが明らかになった。

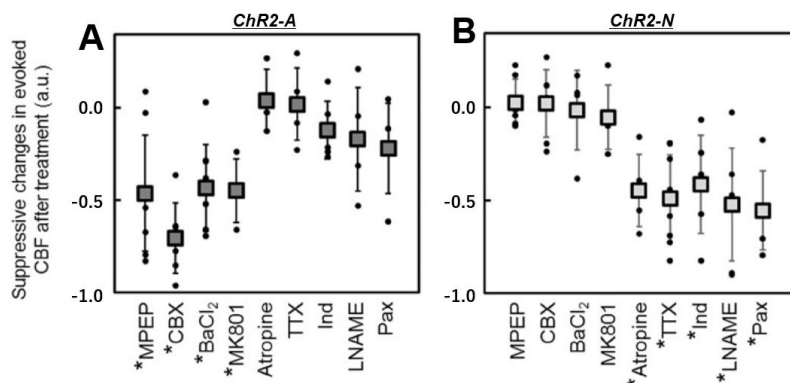


図3. 神経遮断剤による血流反応性の変化. A:ChR2-A, B:ChR2-N. MPEP, methyl-6-(phenylethynyl)pyridine; CBX, carbenoxolone; TTX, tetrodotoxin; Ind, indomethacin; LNAME, N-(ω)-nitro-L-arginine methyl ester; Pax, paxilline. *P<0.05 vs pre-treatment.

(2) 微小血流調節に対する周皮細胞(ペリサイト)の役割

本研究では、プロモーターNG2下にChR2を発現させたNG2-ChR2マウス ((NG2-tTA::tetO-ChR2(C128S)-EFYP, ♂・♀, 19-34 g, N=30)を用いて実験を行った。ChR2は血管平滑筋 (smooth muscle cell; SMC)およびペリサイトに発現しており、ペリサイトではその形態により ensheathing pericytes (EP)、mesh pericytes (MP)、thin-strand pericytes (TSP)が二光子顕微鏡により確認された(図5B参照)。

ウレタン麻酔下でスポット径 0.5 mmの青色LED光を3秒間照射し、LSFGを用いて血流変化を計測し、MATLABを用いて時間空間反応、強度依存性を解析した。光刺激により、可逆的に広範囲にわたって血流は低下し、強度依存性が認められた(図4)。

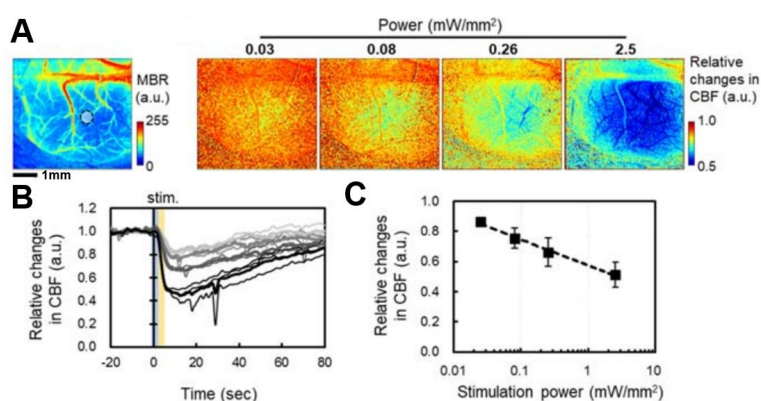


図4. ChR2-NG2マウスに光刺激した際の血流変化. A:照射部位(破線○)と空間拡がり、強度依存性を示す例. B:照射中心部における脳血流の経時的変化. C:血流反応性の強度依存性.

次に一部の頭頂骨を除去し、SR101を腹腔内投与して血管を可視化し、二光子顕微鏡を用いて水銀ランプによる光刺激に対する血管ごとの反応性を解析した。輪状に分布する動脈(SA, PA)

では有意な収縮が見られたが、網状に分布する静脈(上行静脈;AV, 表面静脈;SV)では有意な変化は認められなかった(図5A)。ペリサイトの形態に関わらず、光刺激に対して有意な収縮が認められ、静脈側の毛細血管では赤血球の一過性停滞(no-flow現象;散布図内■)が観察された(図5B)。次に、毛細血管に発現する単一細胞を描出し、ChR2の吸収帯である波長860 nmのレーザーを3秒間照射することによって励起し、刺激前後の毛細血管口径を解析したところ、近位部(P)、遠位部(D)に比べて刺激部位(S)において有意に収縮し、ペリサイトの形態にかかわらず毛細血管の収縮が認められたが、静脈では口径に有意な変化はなかった(図5C)。さらに、ペリサイト刺激時に赤血球の一過性停滞があったことから、黄色蛍光マイクロビーズの血管内挙動を観察した。マイクロビーズ懸濁液10 μ Lを静脈内投与した際に血管内を通過するビーズ数はコントロールマウス (C57BL/6J, 20–31 g, N=6)に比べてNG2-ChR2マウス (N=4)で水銀ランプによる光刺激後に減少し、NG2-ChR2マウスにおいてビーズが停滞する例は30秒以下の短時間の方が顕著であった。その際、コントロールマウス、NG2-ChR2マウスともに毛細血管径に有意な変化はなかった(図5D)。以上のことから、ペリサイトの作用による微小血管の収縮に伴い、静脈側で微小塞栓が生じやすいことが明らかになった。

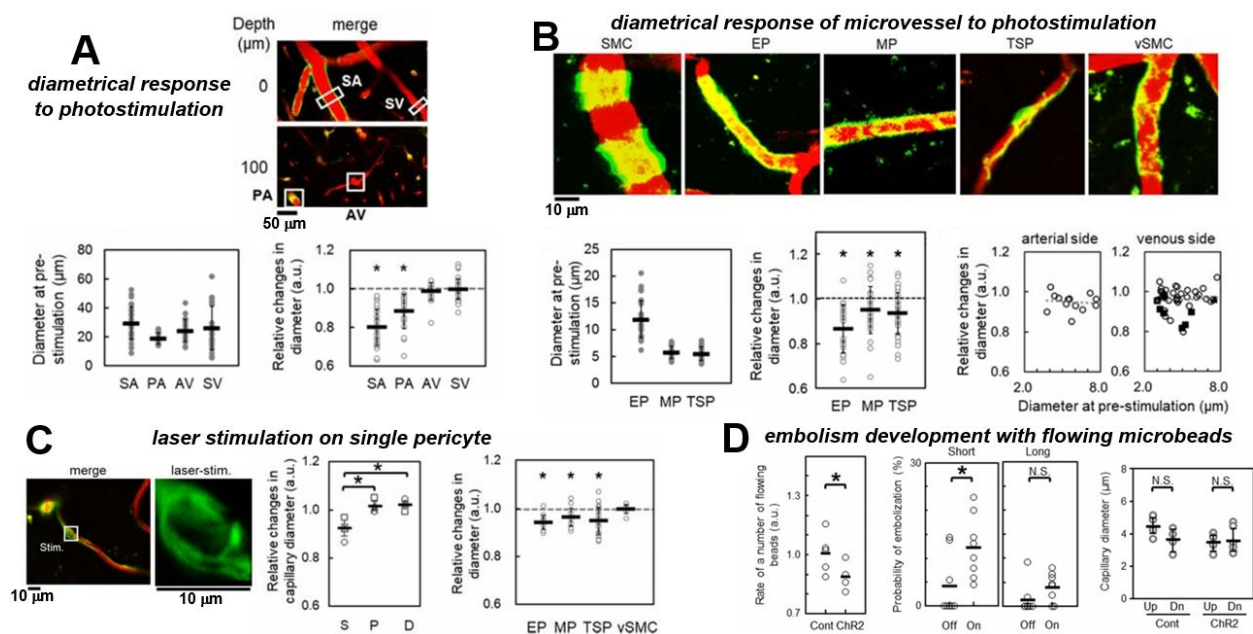


図5. A:ChR2-NG2マウスの脳表動静脈(SA, SV)および実質内動静脈(PA, AV)の画像例、刺激前の口径と光刺激に対する反応性. B:微小血管周囲の周皮細胞の形態ごとの画像例、刺激前の口径と反応性および動脈側・静脈側の毛細血管の反応性とno-flow現象(■). C:毛細血管周囲の単一細胞をレーザー刺激した際の刺激部位(S),近位部(P),遠位部(D)における反応性、および周皮細胞形態ごとの反応性. D:光刺激時のマイクロビーズの停滞現象、光刺激後のマイクロビーズ通過数比、刺激時間による停滞現象発生比、および計測した毛細血管口径、赤,血管内腔(SR101); 緑,ChR2-YFP, *P<0.05.

5. まとめ

以上の結果から、光遺伝学的手法を用いることによって特定の細胞種のみを非侵襲的に刺激することが可能となり、脳微小血流の調節機序におけるアストロサイト、ニューロン、ペリサイトの役割が明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Unekawa M., Tsukada N., Takizawa T., Tomita Y., Nakahara J., Izawa Y.	4. 巻 May 19
2. 論文標題 Striatal blood flow changes by middle cerebral artery occlusion and its effect on neurological deficits in mice.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Microcirculation	6. 最初と最後の頁 e12861 ~ e12861
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/micc.12861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Murata Juri, Unekawa Miyuki, Kudo Yuya, Kotani Maho, Kanno Iwao, Izawa Yoshikane, Tomita Yutaka, Tanaka Kenji F., Nakahara Jin, Masamoto Kazuto	4. 巻 54
2. 論文標題 Acceleration of the Development of Microcirculation Embolism in the Brain due to Capillary Narrowing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 2135 ~ 2144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/strokeaha.122.042416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Takehiro, Takuwa Hiroyuki, Takahashi Manami, Urushihata Takuya, Shimojo Masafumi, Sampei Kazuaki, Yamanaka Mitsugu, Tomita Yutaka, Sahara Naruhiko, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto	4. 巻 26
2. 論文標題 Selective dysfunction of fast-spiking inhibitory interneurons and disruption of perineuronal nets in a tauopathy mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106342 ~ 106342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2023.106342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Unekawa Miyuki, Tomita Yutaka, Masamoto Kazuto, Kanno Iwao, Nakahara Jin, Izawa Yoshikane	4. 巻 1792
2. 論文標題 Close association between spreading depolarization and development of infarction under experimental ischemia in anesthetized male mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 148023 ~ 148023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2022.148023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takado Yuhei, Takuwa Hiroyuki, Sampei Kazuaki, Urushihata Takuya, Takahashi Manami, Shimojo Masafumi, Uchida Shoko, Nitta Nobuhiro, Shibata Sayaka, Nagashima Keisuke, Ochi Yoshihiro, Ono Maiko, Maeda Jun, Tomita Yutaka, Sahara Naruhiko, Near Jamie, Aoki Ichio, Shibata Kazuhisa, Higuchi Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	6. 最初と最後の頁 197 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678x211045449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugashi Takuma, Niizawa Tomoya, Suzuki Hiroki, Takuwa Hiroyuki, Unekawa Miyuki, Tomita Yutaka, Kanno Iwao, Masamoto Kazuto	4. 巻 1269
2. 論文標題 Time Series Tracking of Cerebral Microvascular Adaptation to Hypoxia and Hyperoxia Imaged with Repeated In Vivo Two-Photon Microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Adv. Exp. Med. Biol.	6. 最初と最後の頁 323 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-48238-1_51	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimojo M, Ono M, Takuwa H, Mimura K, Nagai Y, Fujinaga M, Kikuchi T, Okada M, Seki C, Tokunaga M, Maeda J, Takado Y, Takahashi M, Minamihisamatsu T, Zhang M-R, Tomita Y, Suzuki N, Maximov A, Suhara T, Minamimoto T, Sahara N, Higuchi M	4. 巻 40
2. 論文標題 A genetically targeted reporter for PET imaging of deep neuronal circuits in mammalian brains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e107757 ~ e107757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2021107757	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota M, Kimura Y, Shimojo M, Takado Y, Duarte JMN, Takuwa H, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Tagai K, Obata T, Nakahara J, Tomita Y, Tokunaga M, Maeda J, Kawamura K, Zhang M-R, Ichise M, Suhara T, Higuchi M	4. 巻 41
2. 論文標題 Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: <i>in vivo</i> multimodal assessments in humans and animal models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	6. 最初と最後の頁 2928 ~ 2943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678x211004150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Yoshifumi, Kwon Soojin, Oishi Mitsuhiro, Unekawa Miyuki, Takata Norio, Seki Fumiko, Koyama Ryuta, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Masamoto Kazuto, Tomita Yutaka, Okano Hideyuki, Mushiake Hajime, Tanaka Kenji F.	4. 巻 36
2. 論文標題 Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109427 ~ 109427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109427	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatakeyama Nao, Unekawa Miyuki, Murata Juri, Tomita Yutaka, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin, Takuwa Hiroyuki, Kanno Iwao, Matsui Ko, Tanaka Kenji F, Masamoto Kazuto	4. 巻 41
2. 論文標題 Differential pial and penetrating arterial responses examined by optogenetic activation of astrocytes and neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	6. 最初と最後の頁 2676 ~ 2689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211010355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Takahata K, Seki C, Takado Y, Shinotoh H, Sano Y, Yamamoto Y, Matsuoka K, Takuwa H, Shimojo M, Takahashi M, Kawamura K, Kikuchi T, Okada M, Akiyama H, Suzuki H, Onaya M, Takeda T, Arai K, Arai N, Araki N, Saito Y, Trojanowski JQ, Lee VMY, Mishra SK, Yamaguchi Y, Tomita Y, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer 's and Non-Alzheimer 's Disease Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 42 ~ 58.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.09.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tang Chunhua, Unekawa Miyuki, Shibata Mamoru, Tomita Yutaka, Izawa Yoshikane, Sugimoto Hiroki, Ikeda Keiko, Kawakami Kiyoshi, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin	4. 巻 40
2. 論文標題 Characteristics of cortical spreading depression and c-Fos expression in transgenic mice having a mutation associated with familial hemiplegic migraine 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0333102420929028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Y, Miyakawa N, Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XPi, Slocum ST, DiBerto J F, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto A, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue K, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang MR, Tomita Y, et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-020-0661-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 畠川美悠紀, 塚田直己, 滝沢翼, 富田裕, 中原仁, 伊澤良兼
2. 発表標題 塞栓系を用いた中大脳動脈一過性閉塞術による大脳皮質および線条体の血流動態と梗塞形成
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工藤雄也, 村田樹里, 小谷真穂, 畠川美悠紀, 伊澤良兼, 菅野巖, 富田裕, 田中謙二, 中原仁, 正本和人
2. 発表標題 脳微小血管の収縮による微小塞栓の形成
3. 学会等名 第65回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iba C, Abe Y, Unekawa M, Tomita Y, Tanaka KF
2. 発表標題 Development of the pericytes-specific optogenetic tool.
3. 学会等名 US-Japan Joint Workshop on the Neurovascular Unit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Kudo Y, Murata J, Unekawa M, Kanno I, Izawa Y, Tomita Y, Tanaka KF, Nakahara J, Masamoto K
2 . 発表標題 Capillary constriction enhances microcirculation embolism in the mouse cortex.
3 . 学会等名 US-Japan Joint Workshop on the Neurovascular Unit 2023 (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Unekawa M, Takizawa T, Tomita Y, Nakahara J, Izawa Y
2 . 発表標題 Hemodynamics and infarct formation at the striatum and cerebral cortex by transient occlusion of middle cerebral artery in mice.
3 . 学会等名 第48回日本微小循環学会総会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 畠川美悠紀, 塚田直己, 滝沢翼, 富田裕, 中原仁, 伊澤良兼
2 . 発表標題 塞栓系を用いた中大脳動脈一過性閉塞術による大脳皮質および線条体の血流変化と虚血・梗塞巣の形成
3 . 学会等名 第48回日本脳卒中会学術集会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Kotani M, Murata J, Unekawa M, Kanno I, Tomita Y, Tanaka KF, Nakahara J, Masamoto K
2 . 発表標題 Increased miroembolism caused by capillary constriction in the brain.
3 . 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1．発表者名 富田裕，村田樹里，畠山菜緒，畠川美悠紀，伊澤良兼，菅野巖，田中謙二，正本和人，中原仁
2．発表標題 Vasoconstriction and hypoperfusion induced by photoactivation of the ChR2-expressing vascular cells.
3．学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 小谷真穂，村田樹里，大石光洋，畠山菜緒，畠川美悠紀，伊澤良兼，菅野巖，富田裕，田中謙二，中原仁，正本和人
2．発表標題 オプトジェネティクスを用いた脳微小血管の操作
3．学会等名 第25回酸素ダイナミクス研究会
4．発表年 2021年

1．発表者名 須賀拓馬，結城浩弥，畠川美悠紀，富田裕，菅野巖，中原仁，正本和人
2．発表標題 マウス大脳皮質におけるミクログリアの長期観察と低酸素暴露への適応
3．学会等名 第25回酸素ダイナミクス研究会
4．発表年 2021年

1．発表者名 高橋真奈美，田桑弘之，漆畑拓弥，下條雅文，折原あすみ，小野麻衣子，高堂祐平，富田裕，佐原成彦，須原哲也，樋口真人
2．発表標題 生体脳イメージングを用いたタウ凝集体を有する神経細胞の脳外排出メカニズムの実証
3．学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Tomita Y., Unekawa M., Izawa Y., Masamoto K., Kanno I., Nakahara J.
2．発表標題 Imaging of Cerebral Microcirculation and Expectations for Biomedical Engineering
3．学会等名 第46回日本微小循環学会総会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 Murata J., Oishi M., Unekawa M., Kanno I., Tomita Y., Tanaka K., Nakahara J., Masamoto K.
2．発表標題 Manipulation of cerebral microcirculation flow via photo-stimulation to vascular mural cells with optogenetics.
3．学会等名 第46回日本微小循環学会総会
4．発表年 2021年

1．発表者名 正本和人, 村田樹里, 畝川美悠紀, 富田裕, 菅野巖.
2．発表標題 光を用いた脳微小循環動態のイメージングと操作
3．学会等名 第37回スバズム・シンポジウム（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 Ishikawa T., Hoshino Y., Kameda H., Komaki Y., Unekawa M., Tomita Y., Nakahara J., Kudo K., Yasui M.
2．発表標題 Imaging of water kinetics during cytotoxic edema using indirect MRI with O17-labeled water.
3．学会等名 第94回日本薬理学会年会
4．発表年 2021年

1. 発表者名 富田裕, 畝川美悠紀, 伊澤良兼, 正本和人, 菅野巖, 中原仁.
2. 発表標題 Analysis of red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries and arterial diameter in mice.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川智愛, 畝川美悠紀, 富田裕, 中原仁, 安井正人.
2. 発表標題 アクアボリン 4 は水中毒によるparavascular spaceの閉塞と脳神経活動の低下を促進する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋真奈美, 田桑弘之, 漆畑拓弥, 下條雅文, 富田裕, 中原仁, 佐原成彦, 樋口真人.
2. 発表標題 生体脳イメージングによる病原性蛋白質の脳外排出メカニズムの解明
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tang C., Unekawa M., Tomita Y., Masamoto K., Kanno I., Nakahara J.
2. 発表標題 Dynamic response of arterial diameter and red blood cell velocity in capillaries associated with cortical spreading depolarization/depression
3. 学会等名 第45回日本微小循環学会総会
4. 発表年 2020年

1．発表者名 Murata J., Unekawa M., Kanno I., Tomita Y., Tanaka K., Nakahara J., Masamoto K.
2．発表標題 Optogenetic manipulation of cerebral microcirculation by transcranial photostimulation to the channelrhodopsin-2 expressing mouse brains.
3．学会等名 第45回日本微小循環学会総会
4．発表年 2020年

1．発表者名 Unekawa M., Tsukada N., Takizawa T., Tomita Y., Nakahara J., Izawa Y.
2．発表標題 Hemodynamics and infarct formation at the striatum and cerebral cortex in stroke model mice.
3．学会等名 31st International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (国際学会)
4．発表年 2023年

1．発表者名 Kudo Y., Sugashi T., Yuki H., Soga N., Unekawa M., Tomita Y., Izawa Y., Nakahara J., Kanno I., Masamoto K.
2．発表標題 Quantitative characterization of the microglial response to chronic hypoxia in the mouse cortex.
3．学会等名 31st International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism (国際学会)
4．発表年 2023年

1．発表者名 工藤雄也, 須賀琢磨, 結城浩弥, 曾我直人, 畝川美悠紀, 富田裕, 伊澤良兼, 中原仁, 菅野巖, 正本和人
2．発表標題 ミクログリアの個性を示す画像化手法の提案：生体二光子顕微鏡による検討
3．学会等名 第66回日本脳循環代謝学会学術集会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	畝川 美悠紀 (Unekawa Miyuki) (10548481)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・研究員 (32612)	
研究 分担者	伊澤 良兼 (Izawa Yoshikane) (90468471)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------