

様式 C - 18

学術変革領域研究 (B) 「死の脳内表象」領域

死の脳内表象：
「死」はどのように認識されるのか？

領域番号：21B305

令和3年度～令和5年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

（学術変革領域研究（B））

研究成果報告書

令和6年5月

領域代表者 奥山 輝大

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

はしがき

私たちヒトは、他者の「死」を認識し、死者に対して埋葬などの儀礼を行う。動物界全体へと目を向けると、ゴリラ・チンパンジーのような霊長類から昆虫まで多くの動物が、同種他個体の死者に対する種特異的な多様な行動を示す事が、行動学研究によって記載されてきた。例えば、ゾウは死にゆく仲間の周囲に集まり、積極的な補助行動や高周波数の特徴的発声を行い、死者を悼む事が知られている。一方、真社会性昆虫であるアリやハチの一群は、コロニーメンバーの死体を巣から積極的に廃棄する（ネクロフォレイシス行動）。また、ゼブラフィッシュにおいては、同種他個体の死体から出る成分は警報フェロモンとして機能し、強い忌避行動が誘起される。多くの場合、「死体」とは自らにとっての危険の象徴であり、逃走・警戒・忌避といった強い負の情動の発現を伴う。従って、「死」の認識はどの動物にとっても自身の生存に直結する、極めて根源的な脳機能であるにも関わらず、これまでその中枢神経基盤はほとんど明らかにされてこなかった。

我々は他者の「死」を、脳内でどのように表象し、「死」という概念・認識が生まれているのか？他者の死を、感覚器でどのように知覚し、「死」の認識中枢へと情報伝達しているのか？私たちにあって、死体とは「他者」の一形態なのか、「物体」の一形態なのか？死の認識の神経メカニズムは、種間で進化的に保存されているのか？このように、他者の死の認識の探索は、生物学から哲学に至るまで人類が幾度となく自問してきた「生命とは何か？」という問いに、神経科学の「認識」という観点から迫る、多くの魅力的な問いを生む。本研究領域では、『我々は他者の「死」を、脳内でどのように表象し、「死」という概念・認識が生まれているのか？』という問いを、行動神経科学・神経生理学的手法を駆使して解き明かすことを大目標とし、学術変革を起こしうる研究領域を組織した。

研究組織

計画研究

領域代表者 奥山輝大（東京大学・定量生命科学研究所・准教授）

(総括班) 研究代表者 奥山輝大（東京大学・定量生命科学研究所・准教授）
研究分担者 竹内春樹（東京大学・理学系研究科・教授）
研究分担者 加藤英明（東京大学・先端科学技術研究センター・教授）
研究分担者 三浦恭子（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）

(奥山班) 研究代表者 奥山輝大（東京大学・定量生命科学研究所・准教授）
(竹内班) 研究代表者 竹内春樹（東京大学・理学系研究科・教授）
(加藤班) 研究代表者 加藤英明（東京大学・先端科学技術研究センター・教授）
(三浦班) 研究代表者 三浦恭子（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）

交付決定額（配分額）

	合計	直接経費	間接経費
令和3年度	45500 千円	35000 千円	10500 千円
令和4年度	45500 千円	35000 千円	10500 千円
令和5年度	45500 千円	35000 千円	10500 千円
総計	136500 千円	105000 千円	31500 千円

研究発表

雑誌論文（全て査読有，#責任著者，*equal contribution）

奥山班

1. Watarai A*, Tao K*, **Okuyama T#**.
Sexual representation of social memory in the ventral CA1 neurons. *bioRxiv* 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.04.01.587523>
2. Watarai A*, Ishida K*, **Okuyama T#**
The ventral hippocampus and nucleus accumbens underlie long-term social memory about female conspecifics in male mice. *bioRxiv* 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.08.574751>
3. Chung M, Imanaka K, Huang Z, Watarai A, Wang M, Tao K, Ejima H, Aida T, Feng G, **Okuyama T#**.
Conditional knockout of *Shank3* in the ventral CA1 by quantitative *in vivo* genome-editing impairs social memory in mice. *Nature Communications*, in press (2024)
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.22.576000>
4. Huang Z*, Chung M*, Tao K, Watarai A, Wang M, Ito H, **Okuyama T#**.
Ventromedial prefrontal neurons represent self-states shaped by vicarious fear in male mice. *Nature Communications*, 14, 3458 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39081-5>
5. Tao K, Chung M, Watarai A, Huang Z, Wang M, **Okuyama T#**.
Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated *Shank3* mutant mice. *Molecular psychiatry*, 27, 2095-2105 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01430-5>

加藤班

6. Tajima S, Kim YS, Fukuda M, Jo Y, Wang PY, Paggi JM, Inoue M, Byrne EFX, Kishi KE, Nakamura S, Ramakrishnan C, Takamoto S, Nagata T, Konno M, Sugiura M, Katayama K, Matsui TE, Yamashita K, Kim S, Ikeda H, Kim J, Kandori H, Dror RO, Inoue K, Deisseroth

- K#, **Kato HE#**. Structural basis for ion selectivity in potassium-selective channelrhodopsins. *Cell*, 186, 4325-4344 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.009>
7. Kishi KE, **Kato HE#**. Pump-like channelrhodopsins: not just bridging the gap between ion pumps and ion channels. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 79, 102562 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102562>
8. Kobayashi K, Kawakami K, Kusakizako T, Miyauchi H, Tomita A, Kobayashi K, Shihoya W, Yamashita K, Nishizawa T, **Kato HE#**, Inoue A#, Nureki O#. Endogenous ligand recognition and structural transition of a human PTH receptor. *Mol Cell* 82, 3468-3483 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.07.003>
9. Kishi KE, Kim YS, Fukuda M, Inoue M, Kusakizako T, Wang PY, Ramakrishnan C, Byrne EFX, Thadhani E, Paggi JM, Matsui TE, Yamashita K, Nagata T, Konno M, Quirin S, Lo M, Benster T, Uemura T, Liu K, Shibata M, Nomura N, Iwata S, Nureki O, Dror RO, Inoue K, Deisseroth K#, **Kato HE#**. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine. *Cell* 185, 672-689 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.007>

三浦班

10. Yamakawa M#, **Miura K (co-last author)**, and Kutsukake N.
Helping syndrome is partially confirmed in the eusocial naked mole-rat. *Animal Behaviour*, 210, 289-301(2024)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2024.01.005>
11. Kawamura Y#, Oka K, Semba T, Takamori M, Sugiura Y, Yamasaki R, Suzuki Y, Chujo T, Nagase M, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Yamamura Y, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Sakai Y, Ishimoto T, Tomizawa K, Suematsu M, Yamamoto T, Bono H, Okano H, **Miura K#**. Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a-RB pathway in naked mole-rats. *The EMBO Journal*, 42(16) :e111133 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2022111133>
12. Oka K, Yamakawa M, Kawamura Y, Kutsukake N and **Miura K#**.
The Naked Mole-Rat as a Model for Healthy Aging. *Annual Review of Animal Biosciences* , 11, 207-226 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-050322-074744>
13. Yamamura Y, Kawamura Y, Oka K and **Miura K#**.
Carcinogenesis resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat. *Cancer Science*, 113(12), 4030-4036 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15570>

14. Oka K, Fujioka S, Kawamura Y, Komohara Y, Chujo T, Sekiguchi K, Yamamura Y, Oiwa Y, Omamiuda-Ishikawa N, Komaki S, Sutoh Y, Sakurai S, Tomizawa K, Bono H, Shimizu A, Araki K, Yamamoto T, Yamada Y, Oshiumi H, **Miura K#**.
Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. *Communications Biology*, 5(1), 287 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03241-y>
15. Yamamura Y, Kawamura Y, Oiwa Y, Oka K, Onishi N, Saya H, **Miura K#**.
Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain. *Inflammation and Regeneration*, 41(1), 31 (2021)
DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00182-7>
16. Buffenstein R#, Amoroso V, Andziak B, Avdieiev S, Azpurua J, Barker AJ, Bennett NC, Briño-Enríquez MA, Bronner GN, Coen C, Delaney MA, Dengler-Crish CM, Edrey YH, Faulkes CG, Frankel D, Friedlander G, Gibney PA, Gorbunova V, Hine C, Holmes MM, Jarvis JUM, Kawamura Y, Kutsukake N, Kenyon C, Khaled WT, Kikusui T, Kissil J, Lagestee S, Larson J, Lauer A, Lavrenchenko LA, Lee A, Levitt JB, Lewin GR, Lewis Hardell KN, Lin TD, Mason MJ, McCloskey D, McMahon M, **Miura K**, Mogi K, Narayan V, O'Connor TP, Okanoya K, O'Riain MJ, Park TJ, Place NJ, Podshivalova K, Pamerter ME, Pyott SJ, Reznick J, Ruby JG, Salmon AB, Santos-Sacchi J, Sarko DK, Seluanov A, Shepard A, Smith M, Storey KB, Tian X, Vice EN, Viltard M, Watarai A, Wywial E, Yamakawa M, Zemlemerova ED, Zions M, Smith ESJ#.
The naked truth: a comprehensive clarification and classification of current 'myths' in naked mole-rat biology. *Biological Reviews*, 97(1), 115-140 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1111/brv.12791>

竹内班

17. Nakashima A# and **Takeuchi H#**.
Roles of odorant receptors during olfactory glomerular map formation. *Genesis, in press*
18. Nakashima A# and **Takeuchi H#**.
Shaping the olfactory map: Cell type-specific activity patterns guide circuit formation. *Frontiers in Neural Circuits*, (2024)
DOI: <https://doi.org/10.3389/fncir.2024.1409680>

学会発表

1. Social memory representation in the hippocampal ventral CA1 neurons
Teruhiro Okuyama
Korean Society for Brain and Neural Sciences (KSBNS 2023) 2023年9月7日
2. 「死」を認識する神経メカニズム

- 奥山 輝大
第 46 回 日本神経科学大会 2023 年 8 月 1 日
3. Social memory representation in hippocampal ventral CA1 neurons
Teruhiro Okuyama
第 100 回日本生理学会大会 2023 年 3 月 16 日
4. 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
奥山輝大
千里ライフサイエンスセミナー 2022 年 11 月 30 日
5. Social memory engram in the hippocampus
Teruhiro Okuyama
19th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2022) 2022 年 11 月 1 日
6. 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
奥山輝大
第 48 回 日本神経内分泌学会学術集会 2022 年 10 月 29 日
7. Social Memory Engram in the Hippocampus
Teruhiro Okuyama
Keystone Symposia: Neurocircuitry of Social Behavior 2022 年 9 月 5 日
8. 自閉症モデル Shank3 変異マウスにおける 社会性記憶表象の障害
奥山輝大
第 45 回日本神経科学大会／第 65 回日本神経化学会大会／第 32 回日本神経回路学会大会 2022 年 6 月 30 日
9. 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
奥山 輝大
第 99 回 日本生理学会大会 2022 年 3 月 17 日
10. イオンチャネル型ロドプシンが有する K⁺イオン選択の仕組み
加藤英明
日本生体エネルギー研究会第 49 回討論会 2023 年 12 月 15 日
11. Structural and functional diversity in pump-like cation channelrhodopsins
加藤英明
生理研研究会 2023 「クライオ電子顕微鏡とその周辺」, 2023 年 11 月 28 日
12. イオン輸送型ロドプシンを用いた光遺伝学ツール開発における動向
加藤英明
第 15 回 RRM(レチナ・リサーチ・ミーティング) 2023 年 11 月 18 日
13. Dynamic recognition and activation of G proteins by the Neurotensin receptor 1
加藤英明
第 61 回 日本生物物理学会年会 2023 年 11 月 15 日

14. 光駆動性 K⁺チャネルが有するユニークな K⁺選択性の分子基盤
加藤英明
日本再生医療学会第 3 回科学シンポジウム 2023 年 11 月 4 日
15. Dynamic recognition and activation of G proteins by the Neurotensin receptor 1
Hideaki Kato
CUHKSZ-KIIDD Symposium 2023 年 10 月 27 日
16. Structural basis for color tuning and K⁺ selectivity in K⁺-selective channelrhodopsins
Hideaki Kato
Structure, Function and Dynamics (SFD) International Conference 2023 年 9 月 29 日
17. オキシトシン-バソプレシン受容体システムにおけるシグナルクロストークの構造基盤
加藤英明
第 46 回日本神経科学大会 2023 年 8 月 1 日
18. 創薬プロセスを加速する GPCR 迅速構造解析法の開発
加藤英明
GPCR 創薬に向けたクライオ電子顕微鏡研究の最前線 2023 年 6 月 22 日
19. 膜タンパク質構造解析とその応用
加藤英明
日本学術振興会・産学協力委員会 R022 量子構造生物学委員会 2023 年 6 月 20 日
20. ポンプ様イオンチャネル型ロドプシンの研究から見えてくるもの
加藤英明
第 2 回 ATI バイオ単分子研究会 2023 年 2 月 6 日
21. タンパク質を視る、識る、創る -光遺伝学ツールの構造生物学-
加藤英明
順天堂大学 DBSB seminars 2023 年 1 月 13 日
22. Biological pores found in membrane proteins
Hideaki Kato
RIKEN CEMS Topical Meeting Online -Emergent Pores- 2022 年 12 月 13 日
23. Structure-function relationship of pump-like cation channelrhodopsins
加藤英明
第 45 回 日本分子生物学会年会 2022 年 11 月 30 日
24. Structural and functional diversity in pump-like cation channelrhodopsins
Hideaki Kato
19th International Conference on Retinal Proteins 2022 年 10 月 31 日
25. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine
加藤英明
第 60 回 日本生物物理学会年会 2022 年 9 月 30 日

26. Structural analysis of neurotensin receptor-signaling complexes
Hideaki Kato
ISDD & KSSB joint symposium 2022 年 7 月 8 日
27. 新規イオンチャネル型ロドプシン ChRmine の構造機能解析と光遺伝学ツール開発
加藤英明
第 65 回日本腎臓学会学術総会 2022 年 6 月 10 日
28. 膜タンパク質の構造生物学 -これまでの 40 年、これからの 20 年-
加藤英明
第 22 回日本蛋白質科学会年会 2022 年 6 月 7 日
29. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine
Hideaki Kato
SFB 1078 Colloquium 2022 年 1 月 24 日
30. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine
加藤英明
第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 2 日
31. ニューロテンシン受容体構造解析から見る class A GPCR によるシグナル因子認識機構の多様性
加藤英明
第 16 回 GPCR 研究会 2021 年 11 月 20 日
32. AlphaFold2 後の構造インフォマティクス
加藤英明
日本バイオインフォマティクス学会年会・第 10 回生命医薬情報学連合大会 (IIMBP2021) 2021 年 9 月 28 日
33. タンパク質を視る・識る・創る -ロドプシンと光遺伝学-
加藤英明
第 61 回 生物物理若手の会 夏の学校 2021 年 9 月 8 日
34. 健康寿命を伸ばす道 -老化耐性哺乳類の研究の観点から-
三浦恭子
第 94 回 日本衛生学会学術総会 2024 年 3 月 9 日
35. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの抗老化・発がん耐性の分子機構の探求
三浦恭子
第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月 23 日
36. ハダカデバネズミの発がん耐性・老化耐性：ネクロトーシス制御遺伝子の変異の観点から
三浦恭子
第 46 回日本分子生物学会年会 2023 年 12 月 8 日

37. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの抗老化と発がん耐性
三浦恭子
第 18 回ナノ・バイオメディカル学会 2023 年 11 月 30 日
38. ハダカデバネズミの抗老化・がん耐性に関わる細胞死・細胞老化の調節機構
三浦恭子
第 3 回日本オートファジーコンソーシアムシンポジウム 2023 年 11 月 22 日
39. 新たながん制御戦略の開発を目指した、発がん耐性哺乳類におけるがん抑制機構の探求
三浦恭子
第 61 回日本癌治療学会学術集会 2023 年 10 月 19 日
40. 真社会性哺乳類ハダカデバネズミにおける自動行動解析手法の開発
山川 真徳, 江崎 貴裕, 山崎 理予, 沓掛 展之, 奥山 輝大 & 三浦 恭子
日本動物行動学会 第 42 回大会 2023 年 11 月 4 日
41. 細胞死・細胞老化の調節から見るハダカデバネズミの発がん耐性メカニズム
三浦恭子
第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 9 月 22 日
42. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける細胞老化・細胞死調節機構
三浦恭子
日本動物学会第 94 回山形大会 2023 年 9 月 8 日
43. 真社会性哺乳類ハダカデバネズミにおける自動行動解析手法の開発
山川 真徳, 江崎 貴裕, 山崎 理予, 沓掛 展之, 奥山 輝大 & 三浦 恭子
第 46 回 日本神経科学大会 2023 年 8 月 1 日
44. Regulation of Cell Death and Cellular Senescence in the Long-Lived African Mole-Rats
Kyoko Miura
2023 Gordon Research Conference on Biology of Aging in Barcelona 2023 年 7 月 4 日
45. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミがもつ抗老化・発がん抑制 メカニズム
三浦恭子
第 76 回日本酸化ストレス学会学術集会 2023 年 5 月 25 日
46. 新規がん予防戦略開発を目指した、最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん抑制機構の探求
三浦恭子
第 25 回外科分子細胞治療研究会 2023 年 4 月 28 日
47. 市民公開講座 長寿動物ハダカデバネズミから学ぶ元気に老いるコツ
三浦恭子
第 112 回日本病理学会総会 2023 年 4 月 15 日
48. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミを用いた抗老化・発がん耐性研究
三浦恭子

- 第 22 回日本再生医療学会総会 シンポジウム 23 老化研究から再生医療の未来を探る
2023 年 3 月 25 日
49. 最長寿げっ歯類ハダカデバネズミの抗老化とがん耐性
三浦恭子
千里ライフサイエンス振興財団「新適塾 脳はおもしろい」 2023 年 3 月 24 日
50. 最長寿・老化耐性・がん耐性齧歯類ハダカデバネズミの不思議
三浦恭子
日本生理学会第 100 回記念大会 市民公開講座「100 年後の人類は？」 2023 年 3 月 11 日
51. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミ特有の老化耐性・発がん抑制機構の探求
三浦恭子
第 45 回日本分子生物学会年会 2022 年 12 月 1 日
52. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける抗老化・発がん抑制機構の探求
三浦恭子
第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会 合同開催 2022 年 11 月 25 日
53. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの化学発がん誘導への抵抗性
三浦恭子
第 51 回 日本環境変異原ゲノム学会 2022 年 11 月 15 日
54. Investigation of the mechanisms underlying resistance to carcinogenesis and aging in the longest-lived rodent, the naked mole-rat
Kyoko Miura
第 8 回群馬大学生体調節研究所内分泌代謝学国際シンポジウム 2022 年 11 月 11 日
55. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性
三浦恭子
第 81 回日本癌学会学術総会 2022 年 9 月 30 日
56. 不老長寿!? がんにならない!? 社会性げっ歯類ハダカデバネズミ
三浦恭子
NEURO2022 - 日本神経科学学会 市民公開講座「脳科学の達人」 2022 年 7 月 3 日
57. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化遅延・発がん耐性メカニズムの探求
三浦恭子
第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日
58. 最長寿げっ歯類ハダカデバネズミの老化耐性・発がん耐性
三浦恭子
ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium 市民公開講座 2021 年 10 月 30 日
59. Investigation of the mechanisms underlying delayed aging and cancer resistance in the

longest-lived rodent, the naked mole-rat

Kyoko Miura

ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium 2021 年 10 月 29 日

60. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性
三浦恭子
第 80 回日本癌学会学術総会 モーニングレクチャー (ML22) 2021 年 10 月 2 日
61. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける発がん耐性のメカニズム
三浦恭子
第 80 回日本癌学会学術総会 シンポジウム 5「老化とがん」 2021 年 9 月 30 日
62. 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの細胞老化調節機構
三浦恭子
千里ライフサイエンスセミナーS3 2021 年 9 月 16 日
63. 活動パターンに依存した嗅覚神経回路の精緻化
竹内 春樹
第 46 回日本分子生物学会 (NIKON ランチョンセミナー) 2023 年 12 月 8 日
64. Molecular Codes for olfactory receptor-dependent neural circuit formation
Haruki Takeuchi
Structure, Function and Dynamics International Conference(SFD) 2023 年 9 月 27 日
65. Neural mechanisms underlying persistent defensive behavior
Haruki Takeuchi
第 46 回日本神経科学大会 2023 年 8 月 1 日
66. Molecular Codes for Olfactory Circuit Formation
Haruki Takeuchi
第 75 回日本細胞生物学会大会 2023 年 6 月 28 日
67. 活動パターンに依存した嗅覚神経回路の形成機構
竹内 春樹
第五回形態解析ワークショップ(NIKON 主催) 2023 年 6 月 3 日

和文総説

1. 黄子彦, CHUNG Myung, 奥山輝大、「共感性」を支える脳の情報処理メカニズム-自己と他者の状態を表すニューロン-」現代化学 (631) 2023 年
2. 岸孝一郎, 加藤英明「新しいチャネルロドプシンと光遺伝学」糖尿病・内分泌代謝科 56 (5), 662-668 (2023)
3. 松井俊貴, 加藤英明「Cryo-EM を用いたニューロテンシン受容体による G タンパク質活性化機構の動態解析」生化学 94 (6), 916-922 (2022)
4. 加藤英明「非クラス A GPCR の構造生物学」CLINICAL NEUROSCIENCE 2022. Vol.40

No.11 1344-1347.

5. 加藤英明「クラス A GPCR の構造生物学②」CLINICAL NEUROSCIENCE 2022. Vol.40 No.9 1052-1054.
6. 加藤英明「クラス A GPCR の構造生物学①」CLINICAL NEUROSCIENCE 2022 Vol.40 No.8 923-925.
7. 岸孝一郎, 加藤英明「構造を視る・識る・創る 新規光駆動型イオンチャネル ChRmine の立体構造解析と高性能ツール開発」実験医学 2022 年 7 月号 40 (11) 1780-1783 2022 年 7 月
8. 渡辺誠也, 加藤英明「AlphaFold の実際: 実験科学者の視点から」実験医学 2022 年 2 月号 40 (3) 430-433 (2022)
9. 中村一輝, 河村佳見, 三浦恭子「【老化を標的とした疾患予防・治療】ハダカデバネズミを用いた老化研究 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの老化耐性機構の解明に向けて」医学のあゆみ 287(5), 399-404 (2023)
10. 山崎理予, 河村佳見, 岡香織, 山川真徳, 三浦恭子「【老化研究の最前線: 脳の老化とは何か】最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける老化耐性・発がん耐性メカニズム」Dementia Japan 37(3), 353-360 (2023)
11. 河村佳見, 三浦恭子「老化・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ—Senescence- and cancer-resistant rodent, the naked mole-rat—特集 セノリティクス」細胞 55(2), 92-95 (2023)
12. 三浦恭子「老化研究の最前線: 脳の老化とは何か 最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける抗老化・発がん抑制機構の探求」Dementia Japan 36(4), 704-704 (2022)

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

産業財産権

1. 出願番号: PCT/JP2023/047216
発明者: 加藤英明、松井俊貴、小島朝翔
発明名称: 配列抽出システム、配列抽出方法、及び配列抽出プログラム
出願人: 東京大学
出願日: 2022 年 12 月 28 日
2. 出願番号: PCT/US2023/078107
発明者: Hideaki Kato, Seiya Tajima, Charu Ramakrishnan, Yoon Seok Kim, Karl A. Deisseroth
発明名称: Enhanced Light Gated Potassium Selective Channelrhodopsin
出願人: The Board Of Trustees Of The Leland Stanford Junior University, The University of Tokyo
出願日: 2022 年 10 月 27 日

3. 出願番号：PCT/US2023/061091

公開番号：W0/2023/141625

発明者：加藤英明，福田昌弘，岸孝一郎，Karl A. Deisseroth，Charu Ramakrishnan，Yoon Seok Kim，Yiliu Wang

発明名称：Variant Chrmine Proteins Having Accelerated Kinetics and/or Red-Shifted Spectra

出願人：The Board Of Trustees Of The Leland Stanford Junior University，The University of Tokyo

出願日：2022年1月23日

公開日：2023年7月23日

研究成果

① 「死の認識」を定量できる新規行動アッセイ系の確立と感覚入力の同定

奥山班では、マウスの「死」の認識を定量し、今後の神経活動操作・活動観察実験を行うための素地として、死体マウスや麻酔されたマウスなど、状態の異なる他マウス個体に対する接近度を定量する新規な「死体行動アッセイ系」を組み立てた。通常、マウスは他個体を認識すると積極的な接近行動を取る。一方、生体マウスよりも麻酔したマウスを避け、麻酔マウスより死んだ直後のマウスを避け、死んだ直後のマウスよりも死後24時間が経過したマウスを避けることが明らかとなった。さらに、接近時の行動をより詳細に定量したところ、頭部を嗅ぐ行動と、尾部を嗅ぐ行動は、死体条件ごとに異なって制御されており、それぞれの行動を制御する神経基盤の一端が明らかとなった。さらに、死を知覚する感覚系として嗅覚系の解析を行い、嗅上皮・鋤鼻器・grueneberg神経節からの感覚入力の寄与を検証した。さらに当該感覚入力が「生」の認識を与えるオキシトシン(Oxt)システムへどのように寄与しているかを、遺伝子変異体解析、および、神経生理学解析により明らかにした。

② 「生」の認識を与えるオキシトシンシステム

脳内では無数の神経の接続に加え、多数の神経修飾因子が協調的に働くことで複雑な行動が表出する。そうした神経修飾因子の1つにオキシトシン(Oxt)がある。Oxtは9アミノ酸からなる神経ホルモンであり、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)であるOxt受容体(OXTR)に作用することで多様な社会性行動を制御する。特に、「生」の認識(アニマシー知覚)にオキシトシン(Oxt)が神経接続・神経修飾のレベルで関与する事が報告されている。そこで加藤班ではオキシトシンシステムと、オキシトシンシグナル伝達経路とクロストークするバソプレシン(AVP)システムに注目し、クロストークの有する生理学的意義の検証、および、オキシトシン・バソプレシンペプチド特異的な受容体レスポンスを定量できるセンサー分子の開発を行った。

まず、オキシトシン受容体(OXTR)・バソプレシン受容体(V1R)によるリガンド認識機

構の詳細を解明するため、クライオ電子顕微鏡(cryo-EM)を用いて「Oxt 結合状態の OXTR」、
「AVP 結合状態の V1R」の立体構造を解明することを目指した。Cryo-EM を用いた構造解析
においては、標的の分子サイズが重要となるため、それぞれ G タンパク質との複合体状態で
解析した。さらに、本解析で得られた構造情報に基づき変異を導入することで、オキシトシ
ン・バソプレシン間のクロストークを排除し、canonical なリガンドによってのみ活性化さ
れる受容体の変異体を作成した。

また、構造情報を利用し、Oxt, AVP の分泌動態可視化センサーを作成した。これまで、
GPCR であるドーパミン受容体などにおいて、細胞内第 3 ループを蛍光タンパク質 GFP の円
順列変異体 cpGFP に置換し、GPCR の活性化を cpGFP の蛍光強度変化として可視化できるツ
ールが報告されている。この概念は Ca²⁺イメージングで広く利用されている GCaMP 等ではよ
く知られているが、GPCR への応用は歴史も浅く、これまで作られたセンサーは最適化状態
とは程遠い。このコンセプトを応用し、OXTR, V1R の細胞内第 3 ループを cpGFP に置換し、
構造情報に基づき周辺のアミノ酸配列を効率よく最適化することで、両受容体のセンサー
を開発した。

③ 死臭や捕食者臭を検出する grueneberg 神経節の解析

齧歯類では、上述の嗅上皮や鋤鼻器以外の嗅覚器官として、いくつかの亜領域が知られて
いる。その一つが鼻先に存在する grueneberg 神経節（以下 grueneberg ganglion: GG）であ
る。GG は、その名にあるように Hans Grueneberg によって発見され、個体の忌避行動を誘
発するアラームフェロモンの受容器として知られている。GG に存在する細胞は、肉食動物
の排泄物に含まれるチアゾリン誘導体に反応して動物の恐怖行動や忌避行動を誘起する。
そこで竹内班では、GG に着目して、GG における嗅覚情報伝達を担う神経回路の同定とその
機能解析を遺伝的神経回路トレーシングや光遺伝学的手法を用いて解析した。

捕食者臭の代表として、短尾イタチの肛門腺から分泌される 1,3DT (1,3-dithiolane) と、
狐臭の強力な誘導体である 2MT (2-methyl-2-thiazoline) を用いたところ、捕食者の匂いが
持続的な防衛行動を引き起こすことがわかった。GG は嗅上皮から物理的に離れたところに
位置するため、GG 軸索切断術（GG 軸索束を外科的に切断する方法）によって、他の嗅覚器
官を傷つけることなく、GG からの匂い情報を遮断することができる。GG 軸索切断により、
2MT の匂い提示で見られた持続的な防衛行動が消失することがわかった。

さらに、先行研究により捕食者の匂いに対して、GG を介して強く活動することが報告さ
れている扁桃体移行野 (AmPir) に注目しカルシウムイメージングを行ったところ、2MT に
対して AmPir ニューロンの持続的な神経活動が観察された。この持続的な神経活動が持続
的な防衛行動に必要なかどうかを調べる目的で、AmPir に特異的に組み換え酵素 Cre が
発現する CARTPT-Cre トランスジェニックマウスを用いて、Cre 依存的に細胞体を標的とし
た陰イオン伝導チャンネルロドプシン 2 (stGtACR2) を発現する AAV ウイルスを両側に注入し、
AmPir 特異的に stGtACR2 を発現させた。その後、マウスを GG を活性化する匂いに 1 分間曝

露し、オープンフィールドテストを行った。AmPir ニューロンの持続的な活動のみを抑制するため、匂い提示直後のオープンフィールドテスト中に青色光を照射した。その結果、光刺激を受けたマウスでは Thigmotaxis が有意に減少し、エッジゾーンにいる時間が短く、壁から遠くなる傾向が見られた。これにより、捕食者の匂いによって誘導される AmPir の持続的な活性が、持続的な防衛行動に必要であることが示された。

④ 死体に対して特徴的行動を示すハダカデバネズミのコロニーレベルの行動解析系

閉鎖的で協力的な社会を作る真社会性種では、仲間の死体がある時には特定の個体が死体を運搬する行動をすることで群れ内の衛生・安全を保つことが知られる。一方、真社会性哺乳類であるハダカデバネズミ *Heterocephalus glaber* (以後、デバネズミと略記) でも似たような社会システムを持つことが予想されるが、実際に調べた例はこれまでなかった。真社会性昆虫と異なり、デバネズミでは効率的に群れ内の全個体の行動を記録する系がこれまで開発されていなかったため、群れ内の行動の個体差や個体間の関係を網羅的に調べるのが困難であり、死に対する社会行動を適切に評価することも難しかった。

そこで三浦班では、RFID (Radio-frequency identification) タグ技術を利用して個体の自動トラッキングが可能か検証した。コロニー5 群計 102 個体 (群れ全個体) を対象に、RFID タグをハダカデバネズミの皮下に埋め込み、9 つの部屋 (3x3 のトンネルで移動可能な部屋) で構成された飼育ケージのトンネル両端に RFID リーダーを 2 個ずつ設置 (計 24 個) した。各群につき 24 時間の記録を 30 セット行った。得られた RFID 検知データを、時系列の場所情報に変換し、各個体の経時的な位置情報データに変換した。飼育ケージの 9 つの部屋には、ネスト・トイレ・ゴミだめといった特徴的な機能を有する部屋が存在する。そこで、取得した時系列大規模行動データ (5 群、102 個体、24 時間×30 セット) をもとに、各個体の 5 種行動 (休息、ネスト、トイレ、ゴミだめ、その他) の行動イベントに関して、それぞれ合計時間、イベント回数、平均連続時間を算出した。休息行動以外の 4 種では合計時間とイベント回数を、4 種行動の合計時間の合算値でそれぞれ統制した指標も算出し、合計で 23 個の変数を作成した。3060 サンプル (個体数×セット数) ×23 変数の多次元行動データについて、次元削減法の一つである UMAP を用いて二次元マッピングし、密度分布に従ってサンプルをクラスタリングすることで、各個体の行動パターンを全自動的、かつ客観的指標に基づいて、分類分けすることに成功した。その後、数理的解析により各個体間・各分類群間での行動相関性について解析した。

それぞれの個体の行動パターンを数値化した 23 変数の多次元行動データに UMAP を適用したところ、大きく二つの集団に大別され、①大部分の連続的な集まりと、②少数の集まりに分かれた。密度分布をベースにしたクラスタリングによって 7 つのクラスターに分かれた。繁殖個体と非繁殖個体を比較すると、非繁殖個体が「①大部分の連続的な集まり」に満遍なく配分された一方で、繁殖個体が一貫して「②少数の集まり」に配分され、カーストによる行動タイプの明確な違いを本研究出行なったクラスタリングで正確に分類できている

ことが示唆された。各種変数と二次元マップとの関係性を調べると、「休息時間が長いクラスター」や、「休息回数が多く、休息の持続時間が短いクラスター」など特徴的な行動パターンが検出された。これらの結果は、繁殖個体と非繁殖個体が行動タイプとして明確に異なること、非繁殖個体の中でも活動時間や移動頻度によって細分できることを示している。

本研究では、デバネズミの群れ内全個体を対象とする自動トラッキング系を新たに開発し、デバネズミで世界初の大規模行動解析系を立ち上げることに成功した。この系によって群れ内の行動の個体差や個体間関係を網羅的に調べることができるようになった。今後、各個体の死体への応答を調査予定である。