

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19488

研究課題名（和文）独自の統合失調症多発家系患者の単一神経細胞解析の基盤技術開発および分子病態研究

研究課題名（英文）Development of single cell-based technologies for iPSC-neurons from patients with schizophrenia

研究代表者

橋本 均（Hashimoto, Hitoshi）

大阪大学・薬学研究科・教授

研究者番号：30240849

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、様々な細胞種が混在しているヒトiPS細胞由来の分化神経細胞を用いた細胞種特異的ライプマーキングシステムを構築することを目的として、細胞種特異的に発現する各種マーカー遺伝子のプロモーター領域の支配下でVenusを発現する組換えウイルスを開発した。Venusの発現を指標として、ヒトiPS細胞由来の分化神経細胞から細胞種特異的に神経細胞を分取することができた。本研究により、脳疾患患者由来のiPS分化神経細胞を細胞種特異的に解析することを可能にする技術の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトiPS細胞から神経細胞を分化させる研究が再生医療のみならず脳・疾患研究や創薬への応用を目指して盛んに進められているが、未だ機能的に十分に成熟した細胞は得られておらず、また特定の神経細胞種のみを得ることができないのが現状である。そのような状況のもと、特定の神経細胞種を分取・解析する基盤技術を開発した本研究は、高い分化効率および特定の神経細胞種の分離を達成することを可能にし、疾患の本質にせまることに貢献することが期待されることから学術的重要性が高い。また、実現性の高い創薬研究を可能にすることが期待されることから社会的な要求性が高いものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have developed a series of recombinant lentiviruses expressing a fluorescent Venus protein under the control of promoters from various cell-type-specific marker genes for constructing cell-type specific labeling systems for iPSC-differentiated neurons from patients with psychiatric disorders. Using lentiviruses, we have successfully separated cell-type specific neurons from iPSC-differentiated neurons, in which there are many cell types such as excitatory and inhibitory neurons. The cell-type specific labeling systems we have developed in this study contribute to elucidating molecular etiology of psychiatric disorders at a single cell level.

研究分野：神経薬理学

キーワード：iPS細胞 単一細胞解析 患者神経細胞 統合失調症

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚・妄想、意欲低下、および認知機能障害等が認められる精神障害で、約 100 人に 1 人が発症する非常に頻度が高い疾患である。現存する主要な抗精神病薬の限界が指摘されており、新たな病因や病態に立脚した創薬が求められている。統合失調症の治療に向けた戦略には、疾患の病因・病態の分子レベルの理解が必要である。そのためには患者脳を直接的に対象とした研究が重要であるが、ヒト脳へのアクセスは著しく困難であるため、分子病態の理解は世界的に進んでいない。研究代表者は、精神疾患発症の分子基盤に興味を持ち、臨床精神科医から統合失調症関連の臨床情報や認知機能試験結果を保持した患者サンプルの供与を受け、疾患の分子基盤の基礎研究を実施してきた (*Mol Psychiatry* 2007, *J Human Genet* 2016, *J Mol Psychiatry* 2016, *Nat Commun* 2016, 他)。特に、患者サンプルを直接的に扱うことが重要であると考え、詳細な臨床・遺伝情報およびヒト脳機能データを具備している患者サンプルを用いて、患者 iPS 細胞および iPS 分化神経細胞を作製・解析するという、これまでにほとんど報告のない独創的な手法で統合失調症の分子病態研究を推進してきた (*Schizophr Res* 2019)。独自に見いだした統合失調症の多発家系解析では、詳細な患者の臨床のみならず、家系特異の変異遺伝子 (18 遺伝子) を見いだしており、分子病態解析の環境を整えてきた (論文作成中)。さらに、申請者の予備的実験で、多発家系患者では、抑制性神経細胞のシナプス機能異常を見いだしている。統合失調症では、ある一群の抑制性神経細胞の異常が病態に関与していることが示唆されているが、特定の神経細胞種のみ患者神経細胞を用いた研究の報告はまだ少ない。そこで、患者 iPS 分化神経細胞を細胞種特異的に解析することを可能にする技術開発および独自の患者サンプルの解析を実施することによって、さらに統合失調症の分子病態にせまることができると考え、本研究の構想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究では患者由来神経細胞を直接的に扱うことが可能となる iPS 細胞技術を利用して統合失調症発症の分子病態の一端を明らかにすることを目的とする。特に、本研究では詳細な遺伝情報(家系特異の変異遺伝子(18 遺伝子))や脳機能データ等の臨床情報を解析済みの独自に見いだした統合失調症多発家系患者群等を対象とする。脳神経系のような高度に多様化した細胞を対象とする本研究では、個々の神経細胞種別の解析が重要である。現状では、iPS 細胞の分化方法に限界があり、また、ヒト神経細胞の細胞種別の分取は未だに確立されていない。そこで、本研究では、すでに開発に成功している成熟したヒト iPS 分化神経細胞をさらに神経細胞種ごとにライブマーキングするシステムを構築するという「全く新しい方法論」を用いて、統合失調症の分子病態を解析する。ヒト(患者) iPS 分化神経細胞を細胞種特異的に解析するという世界でこれまでに報告が少ない手法を用いて、統合失調症発症の分子病態の詳細を明らかにし、実現性の高い創薬研究のための分子基盤情報を得る。

### 3. 研究の方法

本研究では、様々な細胞種が混在しているヒト iPS 由来の分化ニューロンから、興奮性や様々な種類の抑制性神経細胞を、細胞種特異的に蛍光タンパク質 Venus を発現するレンチウイルスを用いて、ライブマーキングするシステムを構築する。具体的には、*SLC17A7* (VGlut1), *SLC17A6* (VGlut2), *GAD2* (GAD65), *GAD1* (GAD67), *PVALB* (parvalbumin), *DLX5* 遺伝子等のプロモーター領域やエンハンサー領域の支配下で Venus を発現するレンチウイルスを用いて、Venus の細胞種

特異的な発現の検討を実施する。また、マイクロニードルを用いて細胞を単一細胞ごとに分取し、単一細胞レベルの分子細胞生物学的実験（RNA 発現解析など）を実施する系を確立し、レンチウイルスコンストラクトによる Venus 発現の細胞種特異性を確認していくとともに、統合失調症の単一細胞レベルの解析システムを構築する。さらに開発したシステムを統合失調症多発家系患者の神経細胞に適用することをめざす。以上の研究を推進することによって、新規の細胞種特異的な細胞分取システムの構築を達成するとともに、統合失調症の複雑な病態機序や創薬標的を明らかにする。

#### 4. 研究成果

(1) Parvalbumin陽性介在神経細胞を特異的にマーキングすることを目的としてparvalbuminをコードする *PVALB* 遺伝子のプロモーター領域の一部により支配されるVenusを発現する組み換えレンチウイルスをヒトiPS由来の分化神経細胞に感染させたところ、全神経細胞のうち10%程度の細胞でVenusの発現が観察された。また、抗parvalbumin抗体を用いた免疫染色実験を実施したところ、Venus陽性細胞の大部分がparvalbumin陽性であることが明らかになった。単一のVenus陽性細胞をマイクロニードルを用いてピックアップし、*PVALB* 遺伝子の発現をRT-PCRを用いて調べたところ、Venus陰性細胞のものに比べその発現レベルは3倍程度高いことが明らかになった。また、健常者由来もしくは患者由来神経細胞を用いた場合の両者で同様の結果が得られた。これらの結果から、今回作製した*PVALB* 遺伝子のプロモーター領域により支配されるVenusを発現する組み換えレンチウイルスは、ヒトiPS由来の分化神経細胞の単一細胞レベルの解析に有用であることが明らかになった。

(2) 抑制性神経細胞のマーキングシステムの改良のために、転写因子を過剰発現する分化方法を導入した。この方法では全細胞のうちおよそ30%程度が抑制性の神経細胞であることが明らかになっていたが、分化度が低い傾向にあること、およびクローン間における分化度に違いがあることが明らかになっていた。本研究では、GABA関連の転写因子を過剰発現する方法や培地にアストロサイトのconditioned mediumを添加する等といった改良を実施し、iPS細胞由来の分化度が高い抑制性神経細胞の培養に成功した。開発した分化系を用いて培養した神経細胞のうち、抑制性神経細胞を特異的にマーキングすることを目的として、転写因子DLX5をコードする遺伝子のエンハンサー領域により支配されるVenusを発現する組み換えレンチウイルスをヒトiPS細胞由来の分化神経細胞に感染させた。Venus陽性細胞を単一細胞レベルで分取し、RT-PCRにより各種神経細胞マーカーの発現を調べたところ、DLX5-Venusウイルスにより、somatostatin陽性神経細胞が特異的にマーキングされることが明らかになった。

(3) 抑制性神経細胞を特異的にマーキングすることを目的として、*GAD2* (GAD65), *GAD1* (GAD67) 遺伝子のプロモーター領域により支配されるVenusを発現する組み換えレンチウイルスをヒトiPS細胞由来の分化神経細胞に感染させたところ、用いたiPS細胞のクローンによりVenus陽性細胞数に大きな差が観察された。また、*GAD2* (GAD65), *GAD1* (GAD67) 遺伝子のプロモーター領域により発現を支配されるVenusを発現する組み換えレンチウイルスにてラベルされた細胞については、特に細胞種特異性がないことが示唆された。単一細胞の解析のためには、用いるプロモーター領域を改変する等の細胞種特異性に関する改良が必要である可能性が示唆された。

(4) 興奮性神経細胞を特異的にマーキングすることを目的として作製した VGluT1-Venus、VGluT2-Venus については、Venus 発現に細胞種特異性が見られないことが示唆された。用いる

ロモーター領域を改変する、もしくは分化方法を改良する等のさらなる開発が必要であることが明らかになった。

本研究では、様々な細胞種が混在しているヒト iPS 由来の分化ニューロンから、興奮性や様々な種類の抑制性神経細胞を、細胞種特異的に蛍光タンパク質 Venus を発現するレンチウイルスを用いて、ラベリングする技術の開発を実施した。マウス神経細胞を用いた系では、*SLC17A7* (VGlut1), *SLC17A6* (VGlut2), *GAD2* (GAD65), および *GAD1* (GAD67) といったプロモーターを利用した技術が細胞種特異的研究にきわめて有用であることが示されているが、ヒト iPS 分化神経細胞においては必ずしも有用でないことが明らかになった。これらの結果は、ヒト iPS 細胞の神経細胞への分化技術の開発のために有用な基盤情報になるものと思われる。一方で、*PVALB* (parvalbumin) や *DLX5* 遺伝子等のプロモーター領域やエンハンサー領域を用いることが有用であることが明らかになった。今後、さらに成熟したヒト iPS 分化神経細胞を神経細胞種ごとにライブマーキングするシステムを構築していくことが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Tanuma Masato, Kasai Atsushi, Bando Kazuki, Kotoku Naoyuki, Harada Kazuo, Minoshima Masafumi, Higashino Kosuke, Kimishima Atsushi, Arai Masayoshi, Ago Yukio, Seiriki Kaoru, Kikuchi Kazuya, Kawata Satoshi, Fujita Katsumasa, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e133348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.133348	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 Matsumura Kensuke, Seiriki Kaoru, Iguchi Tokuichi, Sato Makoto, Yamaguchi Shun, Tamura Masaru, Wakana Shigeharu, Yoshiki Atsushi, Watabe Ayako M., Okano Hideyuki, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14697-z	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 Nakazawa Takanobu, Hashimoto Ryota, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 Modeling of psychiatric disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 321 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.002	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 Matsumura Kensuke, Baba Masayuki, Nagayasu Kazuki, Yamamoto Kana, Kondo Momoka, Kitagawa Kohei, Takemoto Tomoya, Seiriki Kaoru, Kasai Atsushi, Ago Yukio, Hayata-Takano Atsuko, Shintani Norihito, Kuriu Toshihiko, Iguchi Tokuichi, Sato Makoto, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 519
2. 論文標題 Autism-associated protein kinase D2 regulates embryonic cortical neuron development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 626 ~ 632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.048	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 Baba Masayuki, Yokoyama Kazumasa, Seiriki Kaoru, Yamaguchi Shun, Mori Daisuke, Ozaki Norio, Yamamoto Tadashi, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 44
2. 論文標題 Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 2125 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-019-0441-5	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 Hayata-Takano Atsuko, Kamo Toshihiko, Kijima Harui, Seiriki Kaoru, Ogata Katsuya, Ago Yukio, Nakazawa Takanobu, Shintani Yusuke, Higashino Kosuke, Nagayasu Kazuki, Shintani Norihito, Kasai Atsushi, Waschek James A., Hashimoto Hitoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Modulates Dendritic Spine Maturation and Morphogenesis via MicroRNA-132 Upregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4208 ~ 4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2468-18.2019	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 Seiriki Kaoru, Kasai Atsushi, Nakazawa Takanobu, Niu Misaki, Naka Yuichiro, Tanuma Masato, Igarashi Hisato, Yamaura Kosei, Hayata-Takano Atsuko, Ago Yukio, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 1509 ~ 1529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0148-4	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 Kawase H, Ago Y, Naito M, Higuchi M, Hara Y, Hasebe S, Tsukada S, Kasai A, Nakazawa T, Mishina T, Kouji H, Takuma K, Hashimoto H.	4. 巻 176
2. 論文標題 mS-11, a mimetic of the mSin3-binding helix in NRSF, ameliorates social interaction deficits in a prenatal valproic acid-induced autism mouse model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacol Biochem Behav.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2018.11.003.	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 Ivic I, Balasko M, Fulop BD, Hashimoto H, Toth G, Tamas A, Juhasz T, Koller A, Reglodi D, Solymar M.	4. 巻 14
2. 論文標題 VPAC1 receptors play a dominant role in PACAP-induced vasorelaxation in female mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0211433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211433.	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 該当する

1. 著者名 Li J, Hashimoto H, Meltzer HY.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of Serotonin2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2019.00058.	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 該当する

1. 著者名 Inoue N, Ogura S, Kasai A, Nakazawa T, Ikeda K, Higashi S, Isotani A, Baba K, Mochizuki H, Fujimura H, Ago Y, Hayata-Takano A, Seiriki K, Shintani Y, Shintani N, Hashimoto H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Knockdown of the mitochondria-localized protein p13 protects against experimental parkinsonism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO Rep.	6. 最初と最後の頁 e44860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201744860.	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 Shintani Y, Hayata-Takano A, Moriguchi K, Nakazawa T, Ago Y, Kasai A, Seiriki K, Shintani N, Hashimoto H.	4. 巻 13
2. 論文標題 -Arrestin1 and 2 differentially regulate PACAP-induced PAC1 receptor signaling and trafficking.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0196946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196946.	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 Reglodi D, Jungling A, Longueesp R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, Juhasz T, Bardosi S, Tamas A, Fulop BD, Kovacs K, Nagy Z, Sparks J, Miseta A, Mazzucchelli G, Hashimoto H, Bardosi A.	4. 巻 245
2. 論文標題 Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice - a protective role of PACAP in age-related degenerative processes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Pathol.	6. 最初と最後の頁 478-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5100.	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 該当する

1. 著者名 Nishitani N, Nagayasu K, Asaoka N, Yamashiro M, Andoh C, Nagai Y, Kinoshita H, Kawai H, Shibui N, Liu B, Hewinson J, Shirakawa H, Nakagawa T, Hashimoto H, Kasparov S, Kaneko S.	4. 巻 44
2. 論文標題 Manipulation of dorsal raphe serotonergic neurons modulates active coping to inescapable stress and anxiety-related behaviors in mice and rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 721-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-018-0254-y.	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 該当する

1. 著者名 Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue K, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H.	4. 巻 94
2. 論文標題 High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1085-1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2017.05.017.	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 Hara Y, Ago Y, Takano E, Hasebe S, Nakazawa T, Hashimoto H, Matsuda T, Takuma K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prenatal exposure to valproic acid increases miR-132 levels in the mouse embryonic brain.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-017-0149-5.	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 -

[学会発表] 計53件(うち招待講演 13件/うち国際学会 17件)

1. 発表者名 中澤敬信、橋本亮太、田熊一敬、橋本均
2. 発表標題 iPS細胞を用いた精神疾患のメカニズム研究と創薬への応用
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中澤敬信、橋本亮太、田熊一敬、橋本均
2. 発表標題 ヒトiPS細胞技術を用いた精神疾患モデルの開発
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayuki Baba, Kazumasa Yokoyama, Kaoru Seiriki, Kensuke Matsumura, Momoka Kondo, Kana Yamamoto, Atsushi Kasai, Yukio Ago, Kazuki Nagayasu, Atsuko Hayata-Takano, Shun Yamaguchi, Daisuke Mori, Norio Ozaki, Tadashi Yamamoto, Kazuhiro Takuma, Ryota Hashimoto, Hitoshi Hashimoto and Takanobu Nakazawa
2. 発表標題 3 q 2 9 欠失症候群モデルマウスにおける精神疾患様の行動異常と大脳皮質神経細胞の過活動
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 Agetsuma M., Sato I., Tanaka Y., Kasai A., Arai Y., Yoshitomo M., Hashimoto H., Nabekura J., Nagai T.
2. 発表標題 Optical and computational dissection of neural circuit for fear memory
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹生 光咲、笠井 淳司、桑木 崇宏、田沼 将人、勢力 薫、中澤 敬信、山中 章弘、橋本 均
2. 発表標題 社会的敗北ストレスによって活性化する前障神経細胞はストレス応答に関わる神経核の活動調整を介して不安様行動を調節する
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 彌永 祐輔、笠井 淳司、五十嵐 久人、原 雄大、三浦 大樹、勢力 薫、田沼 将人、山浦 港生、中澤 敬信、吾郷 由希夫、山口 瞬、田熊 一敬、橋本 均
2. 発表標題 自閉症モデルマウスの社会性行動障害の改善に関わる脳領域の探索
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本均、中澤敬信
2. 発表標題 脳内シングularity細胞の探索を目指した全脳イメージングとアンバイアス解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 高速・高拡張性全脳イメージングシステムFAST：アンバイアス、仮説フリーでの薬物の有効性と安全性の評価へ
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 高速・高精細全脳イメージングによる脳機能解析
3. 学会等名 第44回レーザー顕微鏡研究会 & シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勢力 薫 笠井 淳司 中澤 敬信 橋本 均
2. 発表標題 脳内のシンギュラリティ検出のための全脳高解像度イメージング
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田沼 将人 笠井 淳司 奥野 浩行 山浦 港生 丹生 光咲 勢力 薫 中澤 敬信 山口 瞬 橋本 均
2. 発表標題 単一細胞 RNA seq によるストレス応答性神経細胞の特性解析
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村 憲佑 勢力 薫 永瀬 将志 綾部 信哉 山田 郁子 古瀬 民生 山本 果奈 北川 航平 猪口 徳一 佐藤 真 山口 瞬 田村 勝 若菜 茂晴 吉木 淳 渡部 文子 岡野 栄之 田熊 一敞 橋本 亮太 橋本 均 中澤 敬信
2. 発表標題 自閉スペクトラム症関連遺伝子POGZの患者特異的de novo変異の脳皮質神経分化における表現型解析
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 果奈 栗生 俊彦 中澤 敬信 松村 憲佑 永安 一樹 馬場 優志 山森 英長 安田 由華 藤本 美智子 鶴崎 美徳 松本 直通 田熊 一敬 橋本 亮太 橋本 均
2. 発表標題 多発家系患者のiPS分化神経細胞を用いた統合失調症の分子病態解析
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misaki Niu, Atsushi Kasai, Hisato Igarashi, Wataru Tanabe, Takahiro Kuwaki, Masato Tanuma, Kaoru Seiriki, Yukio Ago, Takanobu Nakazawa, Akihiro Yamanaka, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 前障の興奮性神経細胞はカテコラミンの放出を介して不安様行動を制御する
3. 学会等名 Neuro2019 (第42回日本神経科学学会・第62回日本神経化学会大会合同大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠井淳司、橋本均
2. 発表標題 全脳活動マッピングを用いた情動行動制御機構の解明
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勢力薫、橋本均
2. 発表標題 蛍光全脳イメージングのための連続断層イメージング法FAST
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本均、中澤敬信、勢力薫、笠井淳司
2. 発表標題 全脳イメージングシステムFASTを用いたアンバイアスで仮説に依らない脳内シングularityの検出
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukio Ago, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Differential behavioral and neurochemical effects of ketamine enantiomers and their metabolites
3. 学会等名 AsCNP2019第6回アジア神経精神薬理学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Nagai, Kazuki Nagayasu, Konomi Masunaka, Yukio Ago, Atsushi Kasai, Hisashi Shirakawa, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto, Shuji Kaneko
2. 発表標題 Generation of serotonergic neurons from human induced pluripotent stem cells through forced expression of serotonin neuron-specific transcription factors.
3. 学会等名 AsCNP2019第6回アジア神経精神薬理学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Tanuma, Atsushi Kasai, Kazuki Bando, Naoyuki Kotoku, Kosuke Higashino, Yukio Ago, Satoshi Kawata, Katsumasa Fujita, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 In vivo imaging of alkynylated S-citalopram using surface-enhanced Raman scattering
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (Society for Neuroscience)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Hashimoto, Atsushi Kasai, Kaoru Seiriki, Takanobu Nakazawa
2. 発表標題 Whole-brain imaging system FAST toward the identification of psychiatric disorder-related singularity cells
3. 学会等名 ICSB2019 Satellite Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Kambe, Thanh Trung Nguyen, Takashi Kurihara, Tomoya Nakamachi, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto and Atsuro Miyata
2. 発表標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide in the Ventromedial Hypothalamus Increased Appetite Through the Change of Neuropeptides Expression in the Arcuate Nucleus of Mice
3. 学会等名 The Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuko Hayata-Takano, Harui Kijima, Toshihiko Kamo, Kaoru Seiriki, Yusuke Shintani, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Analysis of PACAP signaling for functional synapse formation in the hippocampal neurons
3. 学会等名 The Akira Arimura Memorial VIP/PACAP and Related Peptides Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田沼将人、笠井淳司、奥野浩行、山浦港生、丹生光咲、勢力薫、中澤敬信、山口瞬、橋本均
2. 発表標題 単一細胞RNA seqによるストレス応答性神経細胞の特性解析
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 脳疾患の病態解析と創薬へ向けたアンバイアス全脳イメージング
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠井淳司、丹生光咲、桑木崇宏、田邊航、田沼将人、五十嵐久人、吾郷由希夫、勢力薫、中澤敬信、橋本均
2. 発表標題 前障神経の活性化はカテコラミン放出を介して不安様行動を引き起こす
3. 学会等名 第92回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayata-Takano A, Kijima H, Kamo T, Shintani Y, Ago Y, Seiriki K, Nakazawa T, Shintani N, Hashimoto H
2. 発表標題 Involvement of miR-132 in PACAP-dependent morphological changes of dendritic spines.
3. 学会等名 CINP World Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Igarashi H, Kasai A, Niu M, Seiriki K, Kuwaki T, Tanuma M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Hashimoto H
2. 発表標題 Whole-brain mapping of neuronal activity in mice after social defeat stress
3. 学会等名 World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 KYOTO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Baba M, Matsumura K, Nakazawa T, Nagayasu K, Kasai A, Takuma K, Hashimoto H
2. 発表標題 Protein kinase D2 (PRKD2) regulates embryonic neural development
3. 学会等名 World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 KYOTO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumura K, Nakazawa T, Okada S, Nagayasu K, Miura H, Kasai A, Takuma K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H
2. 発表標題 The de novo Q1042R POGZ mutation in sporadic ASD disrupts the neuronal differentiation
3. 学会等名 World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018 KYOTO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本果奈、松村憲佑、中澤敬信、永安一樹、栗生俊彦、馬場優志、田熊一敞、鶴崎美徳、安田由華、山森英長、松本直通、橋本亮太、橋本均
2. 発表標題 多発家系患者のiPS分化神経細胞を用いた統合失調症の分子病態解析
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場優志、松村憲佑、中澤敬信、永安一樹、笠井淳司、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 複数の自閉症スペクトラム障害患者にde novo変異が認められるPRKD2は神経発達に関与する
3. 学会等名 第61回 日本神経化学会大会・第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠井淳司、中雄一郎、片山雄太、彌永祐輔、山浦港生、田沼将人、勢力薫、中澤敬信、中山敬一、橋本均
2. 発表標題 Chd8ヘテロ欠損マウス巨脳では大脳皮質と扁桃体の細胞数が増加し神経細胞が減少する
3. 学会等名 第61回 日本神経化学学会大会・第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本均、笠井淳司、勢力薫、中澤敬信
2. 発表標題 高速・高拡張性全脳イメージングシステムFAST：アンバイアスで仮説フリーに脳内のシンギュラリティを検出する手法へ
3. 学会等名 第56回 日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasai A, Niu M, Seiriki K, Igarashi H, Tanuma M, Kuwaki T, Nagayasu K, Yamaguchi S, Nakazawa T, Yamanaka A, Hashimoto H
2. 発表標題 Claustrium is involved in stress-induced anxiety-like behaviors
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Molecular mechanisms of neuronal connectivity) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 勢力薫、笠井淳司、丹生光咲、田沼将人、五十嵐久人、中澤敬信、山口瞬、井上謙一、高田昌彦、橋本均
2. 発表標題 高精細全脳イメージング技術FASTの開発と精神疾患モデルマウスの病態解析
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashimoto H, Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T
2. 発表標題 High-speed and high-resolution whole-brain imaging system FAST (block-face-serial-microscopy tomography)
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Conference Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Hashimoto H
2. 発表標題 Whole-brain analysis of the NMDA receptor antagonist-induced neuronal activation in mice using high-speed and high-resolution imaging system FAST (block-face serial microscopy tomography)
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Conference Asia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中澤敬信、橋本亮太、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 iPS細胞関連技術とヒト型疾患モデルマウスを用いた精神疾患の分子病態解析
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 第48回日本神経精神薬理学会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早田敦子、奥田健太、毛利育子、橋雅弥、新谷勇介、菊池泰河、中澤敬信、谷池雅子、橋本均
2. 発表標題 マウス新生仔へのプロスタグランジンD2受容体DP1作動薬による神経細胞の形態 や行動への影響
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukio Ago, Wataru Tanabe, Momoko Higuchi, Shinji Tsukada, Kenji Hashimoto, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 (R)-ketamine, (S)-ketamine and their metabolites affect differentially in vivo monoamine release in the prefrontal cortex of mice: Different involvement of AMPA receptors
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Shintani, Atsuko Hayata-Takano <sup>1</sup> , Keita Moriguchi and Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 PACAP-provoked PAC1 receptor signaling and internalization through two isoform of $\beta$ -arrestins dependent mechanisms
3. 学会等名 International GPCR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中澤敬信、橋本亮太、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 iPS細胞関連技術を用いた統合失調症の分子病態解析および神経細胞分化の基盤技術開発
3. 学会等名 日本薬学会 第138回年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 神経薬理研究の最前線
3. 学会等名 平成29年度 大阪大学薬友会 第8回卒後研修会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場優志、松村憲佑、中澤敬信、永安一樹、笠井淳司、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 自閉スペクトラム症患者に高頻度でde novo変異が認められる遺伝子産物の機能解析
3. 学会等名 第130回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsumura K, Nakazawa T, Nagayasu K, Miura H, Kasai A, Takuma K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Hashimoto H
2. 発表標題 POGZ, a recurrently mutated gene in patients with ASD, regulates the neuronal differentiation
3. 学会等名 第40回 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場優志、松村憲佑、中澤敬信、永安一樹、笠井淳司、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 複数の自閉症患者にde novo変異が認められるPRKD2遺伝子産物の機能解析
3. 学会等名 第131回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中澤敬信、田熊一敞、橋本亮太、橋本均
2. 発表標題 自閉スペクトラム症に高頻度に認めるPOGZ遺伝子座の患者特異的de novo変異の表現型解析
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笠井淳司、丹生光咲、勢力薫、五十嵐久人、桑木崇宏、田沼将人、中澤敬信、山口瞬、山中章弘、橋本均
2. 発表標題 全脳マッピングと神経活動操作による情動行動制御機構の解明
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Kuwaki T, Niu M, Naka Y, Igarashi H, Nakazawa T, Yamaguchi S, Ago Y, Hashimoto H
2. 発表標題 Whole-brain mapping analysis of the NMDAR antagonist-induced neuronal activation.
3. 学会等名 Neuroscience 2017, Annual Meeting of Society for Neuroscience, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai A, Seiriki S, Hashimoto T, Niu M, Yamaguchi S, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Nakazawa T, Inoue K-I, Takada M, Fujita K, Hashimoto H
2. 発表標題 High-speed serial-sectioning imaging for whole brain analysis with high scalability.
3. 学会等名 Neuroscience 2017, Annual Meeting of Society for Neuroscience, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田翔大、松村憲佑、中澤敬信、永安一樹、馬場優志、笠井淳司、吾郷由希夫、田熊一敬、山森英長、安田由華、橋本亮太、橋本均
2. 発表標題 高頻度にde novo変異が認められる自閉スペクトラム症関連遺伝子POGZの患者由来iPS細胞を用いた分子病態解析
3. 学会等名 第132回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榊中このみ、永安一樹、中澤敬信、吾郷由希夫、田熊一敞、橋本均
2. 発表標題 ヒトiPS細胞からセロトニン神経細胞への分化誘導法の開発
3. 学会等名 第132回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 勢力薫、笠井淳司、橋本均	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 66
3. 書名 Medical Science Digest 2019年 6月臨時増刊号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野ホームページ <a href="http://molpharm.umin.jp/">http://molpharm.umin.jp/</a>
--

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
連携研究者	栗生 俊彦  (Kuriu Toshihiko)  (10401374)	徳島文理大学・香川薬学部・講師   (36102)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携 研究者	中澤 敬信 (Nakazawa Takanobu)  (00447335)	大阪大学・歯学研究科(研究院)・准教授  (14401)	