

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06461

研究課題名(和文)リアルタイムFRETと高速ボルタンメトリーによる運動学習能率調整メカニズムの解明

研究課題名(英文) Analysis of the regulatory mechanism of motor learning using real-time FRET and fast-scan voltammetry

研究代表者

田端 俊英 (Tabata, Toshihide)

富山大学・学術研究部工学系・教授

研究者番号：80303270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：運動学習を支えるシナプス可塑性のトリガーとして働く小脳プルキンエ細胞の代謝型1型グルタミン酸受容体が、別種のGタンパク質共役型受容体(GPCR)(B型GABA受容体、アデノシン1型受容体)による機能修飾を受け、その結果、シナプス可塑性が促進/阻害される。本研究では、FRET acceptor photobleaching、FRET sensitized emission等により、これらGPCRが直接相互作用して機能修飾を行っている可能性を示した。また、GPCR相互作用を誘導する変調因子の一つアデノシンの脳局所濃度を電気化学的に精密測定するシステムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、中枢ニューロンにおいて異なるリガンドを受容するGPCRが複合体を恒常的に形成し、直接相互作用することによって互いの機能を修飾していることを明らかにした。従来、GPCRは個別の細胞内シグナリング・カスケードを通じて細胞反応を媒介していると考えられてきた。したがって、本研究の成果は全く新しい細胞シグナリングの原理を提示するものである。また、GPCR相互作用はシナプス可塑性の誘導を調整している可能性があり、本研究で開発された神経変調因子の局所濃度測定法を用いて相互作用の解析を進めれば、学習効率の制御の仕組みを明らかにし、学習・記憶困難を伴う神経疾患の治療法の開発に道を拓くことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Type-1 metabotropic glutamate receptor (mGluR1) expressed in cerebellar Purkinje cells serves as the trigger of synaptic plasticity underlying motor learning. Other types of G protein-coupled receptors (GPCRs)(B-type GABA receptor and adenosine A1 receptor) may modulate mGluR1 and this leads to facilitation or inhibition of the synaptic plasticity. Using FRET acceptor photobleaching and FRET sensitized emission techniques, we demonstrate that the GPCRs may exert mutual modulation by physically interacting with one another. Moreover, we developed a high precision electrochemical measurement system to measure the local concentration of adenosine, a neuromodulator that induces the inter-GPCR modulation.

研究分野：神経生理学

キーワード：シナプス 可塑性 ニューロン 学習 運動 小脳 中枢神経系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者グループの一連の研究により、運動学習を支えるシナプス可塑的变化である小脳長期抑圧のトリガーとして働く小脳プルキンエ細胞の代謝型 1 型グルタミン酸受容体 mGluR1 が、別種の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) (B 型 GABA 受容体 GABA_BR、アデノシン 1 型受容体 A1R) による機能修飾を受け、その結果、小脳長期抑圧の誘導や到達深度が促進 / 阻害されることが分かってきた。GABA_BR および A1R のリガンドである GABA やアデノシンは神経活動依存的に脳髄液中の濃度が変化する神経変調因子であり、GABA_BR-mGluR1 および A1R-mGluR1 機能修飾はこのような神経変調因子に応じて運動学習の効率を調整する制御機構として重要な働きをしている可能性がある。

GABA_BR-mGluR1 および A1R-mGluR1 機能修飾は、GABA_BR と A1R に共役する G_{i/o} タンパク質に依存しない。この事実は GABA_BR、A1R は mGluR1 に直接相互作用して機能修飾を行っていることを示唆しているが、実証されていない。また、小脳皮質において神経変調因子の濃度がどのように変化して、これら機能修飾を誘発しているかも不明である。これらの点を明らかにすれば、シナプス可塑性および学習・記憶の生物学的メカニズムの理解を深化させることができる。

2. 研究の目的

GABA_BR-mGluR1 および A1R-mGluR1 機能修飾の分子機序を解明し、これら機能修飾が小脳長期抑圧および運動学習の効率にどのように影響しているかを明らかにするため、次の 2 点に焦点を絞って研究を行うとともに、これらの検討に必要な新規測定技術を開発した。

(1) GABA_BR-mGluR1 機能修飾がこれら受容体の直接的な相互作用によるものである可能性を検討するため、これらの受容体の物理的相互作用を主として Förster resonance energy transfer (FRET) 測定法の各種変法を用いて解析する。

(2) 小脳プルキンエ細胞における A1R-mGluR1 機能修飾がどのように発生しているかを検討するため、小脳皮質分子層 (プルキンエ細胞の樹状突起が伸展している部位) のアデノシン濃度の動態を fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) によって測定する。

3. 研究の方法

(1) 強制発現系

mGluR1 サブユニットおよび GABA_BR を構成する GBR1 サブユニットおよび GBR2 サブユニットの遺伝子を tet-Op プロモーター制御下に組み込んだ安定発現 HEK293 細胞株 (HEKgm-a 細胞) を作出し、継代培養した。それぞれのサブユニットの N 末ドメイン (細胞外ドメイン) に特定のタグと結合するモチーフを組み込んだ細胞株 (HEKgm-b 細胞、HEKgm-c 細胞) も作出した。これらの細胞を継代培養し、測定の前 2~12 時間前に doxycycline を培地に添加して、サブユニット群を発現させた。その後、培地に蛍光色素付きのタグを添加して、サブユニット群を蛍光ラベルした。

(2) 免疫共沈

HEKgm-a 細胞またはラット小脳皮質から溶出したタンパク質についてターゲット分子に結合した成分をターゲット分子に対する抗体でトラップした。トラップされた成分について immunoblot を行い、特異的抗体で染色することによってターゲット分子と複合体化していたタンパク質の種類を特定した。

(3) 全反射蛍光顕微鏡観察

HEKgm-b 細胞を蛍光色素でラベルしたタグで生体染色し、全反射蛍光顕微鏡により細胞表面の受容体発現の空間分布を観察した。

(4) FRET 測定

恒常的な GABA_BR-mGluR1 物理的相互作用を検討するために、FRET acceptor photobleaching (FRET-AB) 測定を行った。HEKgm-c 細胞を蛍光色素でラベルしたタグで生体染色し、レーザー共焦点蛍光顕微鏡により観察した。このとき GABA_BR サブユニットを donor、mGluR1 サブユニットを acceptor にした。488 nm と 638 nm のレーザーにより交互に励起し、donor と acceptor の蛍光強度を 50 回にわたり繰り返し計測した。Donor の退色 (bleach) を防ぐため 488 nm レーザー出力は最小とし、acceptor を退色させるため 638 nm レーザー出力は最大とした。もし donor と acceptor が FRET を起こし得る距離 (10 nm 以下) で接合していた場合、acceptor が退色した分 FRET せずに自ら蛍光を放つ donor が増える。従来の FRET-AB 測定では、photobleaching の前後の donor 蛍光強度の増減により FRET していたか否かを判定する (donor 蛍光強度が増加した場合、FRET していたと判定する)。しかし、この方法では 638 nm レーザーの非特異的效果による donor 退色により、FRET 効率を underestimate する恐れがある。そこで、文献の方法により、photobleaching 中の donor 蛍光強度の変化をモニターして非特異的效果による donor 退色の影響を補償し、精密に FRET 効率を推測した。

動的な GABA_BR-mGluR1 物理的相互作用の変化を検討するために、FRET sensitized emission (FRET-SE) 測定を行った。FRET-AB と同様に標本の染色、検鏡を行った。この実験では蛍光色素の退色を抑制するため、両レーザーの出力を 20 % 程度に抑えた。超高感度 avalanche photodiode

を検出器として用いることで、細胞全体 (ensemble) および単一もしくは数個の donor-acceptor ペアによる FRET を測定できた。測定中は細胞を生理食塩水で灌流した。基準データを取得するため測定チャンバーをテスト試薬を含有しない生理食塩水で灌流しながら 10 秒間にわたり FRET 測定を行い (頻度 0.5~2 Hz)、その後、テスト試薬含有生理食塩水で灌流しながら 100 秒間にわたり FRET 測定を行った。

(5) 蛍光カルシウム・イメージング

HEKgm-a 細胞に指示薬 fura-2AM を吸収させた。340 nm と 380 nm の励起光を交互に細胞に与え、その際に放出される蛍光の強度比を測定し、細胞内カルシウム・濃度を推測した。

(6) FSCV 測定

FSCV は炭素等でできたセンサーに高速で変動する電圧刺激を加え、電圧刺激によってターゲット物質の酸化反応カスケードを連続して引き起こし、酸化の際の電子の移動を電流として捉えることで、鋭敏にターゲット物質の濃度を計測する方法である。

小脳スライス標本において、分子層など局所のアデノシン濃度の神経活動依存的な動態を測定するための技術を開発した。パッチクランプ法によってニューロンを刺激し、その活動を記録しつつ、同時にその周囲のアデノシン濃度を FSCV 測定する方法を検討した。そのために、独立したパッチクランプ増幅装置と電気化学増幅装置を組み合わせた測定を試験したところ、電気的な相互干渉により測定が困難な場合があることが分かった。そこで、もともと 2 組の電極で同時に 2 チャンネルのパッチクランプ測定を行うことができるようになっている HEKA EPC-9/2 増幅装置の片方のチャンネルで FSCV 測定できるように工夫を行った。アデノシンの FSCV 測定では -0.4~+1.6 V の広い電圧範囲の刺激が必要となるが、多くのパッチクランプ増幅装置が ±1.0 V の電圧刺激しか出力できない。出力できる刺激電圧の上限を上げるため、精密にパッチクランプ増幅装置のヘッドステージと基準電極の間の電極をオフセットできる “電位ブースター” を開発した。

FSCV 測定用電極として、パッチクランプ測定用微小電極と同じ要領で製作したガラス毛细管微小電極の開口部に PAM 型炭素線維系の単一線維 (直径 7 ミクロン) を入れ、光凝固接着剤で密封した carbon fiber disk microelectrode (CFDME) を製作した。また、パッチクランプ測定用微小電極と同じ要領で製作したガラス毛细管微小電極の開口部に炭素微粒子を充填した新しいタイプの電極 carbon powder-filled microelectrode (CPfME) を開発した。CPfME では、ガラス毛细管を加工するプラウの設定値を変更することで、任意の表面積の炭素センサーを得ることができた。

測定システム全体の性能を検査、校正するために、フローセルを用いて任意の濃度で CFDME/CPfME の先端部を任意のターゲット物質で灌流し、電極とテスト溶液の間の電位を 400 V/s の変化率で -0.4~+1.6 V の範囲で刺激電圧を循環させた (頻度 10 Hz)。細胞から活動依存的に放出されるターゲット物質の検出能力を検査するために、継代培養した PC-12 を用い、電極電位を 0.8 V に固定し amperometry 測定を行った。小脳スライスは成熟マウスから採取した。

4 . 研究成果

(1) GABA_BR-mGluR1 の物理的相互作用

ラット小脳から抽出したタンパク質に免疫共沈を行ったところ、GABA_BR と mGluR1 が複合体化していることが確認された。HEKgm-a 細胞から抽出したタンパク質についても同様の結果が得られ、これら受容体の複合体形成は特定の細胞に存する環境に依存しないことが分かった。また、HEKgm 細胞でさらに詳細な免疫共沈を行ったところ、GBR1 と mGluR1 の共沈バンドの密度が、GBR2 と mGluR1 より高く、GABA_BR と mGluR1 の複合体形成においては GBR1 の方が重要な役割を果たしていることが分かった。

HEKgm-b 細胞表面の GBR1, GBR2, mGluR1 をそれぞれ SNAP, VSVG, HA タグを用いて励起・放出波長のことなる蛍光色素で標識し、全反射蛍光観察により細胞膜上の分布を調べたところ、GBR1 と mGluR1 および GBR2 と mGluR1 の蛍光強度の空間分布に高い相関があり、これら受容体サブユニットが細胞膜上で複合体を形成していることが示唆された。

HEKgm-c 細胞表面の GBR1, GBR2, mGluR1 をそれぞれ Halo, CLIP, SNAP タグを用いて donor 蛍光色素 (励起波長 488 nm) または acceptor 蛍光色素 (励起波長 638 nm) で標識し (GBR1 もしくは GBR2 を donor, mGluR1 を acceptor とした)、レーザー共焦点顕微鏡を用いて FRET 測定を行った。FRET-AB 測定では acceptor photobleaching 後に顕著な (補償を行った場合、最大約 30%) donor 蛍光強度の増加が見られ、GABA_BR と mGluR1 が恒常的に複合体を形成していることが確認された。

FRET-SE 測定では 1 μM グルタミン酸および 300 nM GABA を同時投与すると、GABA_BR-mGluR1 の FRET 効率が数秒の時定数をもって 1~5% 上昇する例が見られた。上昇が観察されたのは一部の細胞であり、この結果は次項の機能解析の結果と一致する。また、グルタミン酸もしくは GABA を単独で作用させた場合は顕著な FRET 効率変化が見られなかった。Ensemble FRET-SE 測定では、個々の donor-acceptor ペアの微小な FRET 効率の変化が細胞あるいはフレーム全体で平均化される際に相殺されてしまう可能性があることから、単一もしくは少数の donor-acceptor ペアの蛍光が検出できたデータセットを対象とした集中的な解析を続行中である。

(2) GABA_BR-mGluR1 機能修飾

HEKgm-a 細胞に mGluR1 アゴニスト DHPG (50 μM) を局所急速投与し、G_{q/11} タンパク質カスケー

ドを介した細胞内カルシウム・ストアからの放出を蛍光イメージングで測定した。GABA_BR 天然アゴニスト GABA (300 nM) もしくは GABA_BR 特異的合成アゴニスト baclofen (30 nM) を投与したところ、DHPG による細胞内カルシウム・ストアからの放出が 60~800% 増強された。しかもこのような増強は一部の細胞のみに見られた。現象が一部の細胞にしか見られないことは FRET-SE 測定と共通しており、GABA_BR-mGluR1 の物理的相互作用が効率的に起こっている細胞でのみ GABA_BR-mGluR1 機能修飾が起こることを示唆している。

(3) アデノシン動態の測定系

電位ブースターを用いてパッチクランプ増幅装置の刺激電圧範囲を拡げることによって、アデノシンの 2 次酸化物が産生されるときに出現する大きな電流ピークを捉えることに成功した。この電位ブースターは乾電池の発生する電圧を直列抵抗器によって分圧し、この電圧を基準電極とパッチクランプ増幅装置の間に印加するものである。能動的な定電圧発生 IC チップを用いた場合、パッチクランプ増幅装置のフィードバック機構と干渉し、一定の電圧を印加できないことが分かった。Dose-response 試験によって、電位ブースターとパッチクランプ増幅装置を組み合わせた測定システムは 10^{-6} ~ 10^{-5} M の範囲のアデノシンの濃度をリニアな特性で測定できることが分かった。

開発したシステムについて、細胞が活動依存的に放出する物質を検出する能力を検査するため、PC-12 細胞を高濃度カリウム含有生理食塩水の投与によって脱分極させ、その際に発生するカテコラミン放出を測定した。その結果、一般に神経化学分野で用いられている CFDM を用いた場合、signal-to-noise ratio (放出に伴い測定される一過性電流スパイクのピーク電流の振幅の背景ノイズの振幅に対する比率) が小さく、小脳スライスにおけるアデノシンの検出が難しいことが分かった。

そこで、ターゲット物質を検出する炭素センサーの表面積を任意の大きさに拡げることができる CPfME を世界に先駆けて開発した。Dose-response 試験を行ったところ、スパイクのピーク振幅は炭素センサーの表面積に比例して大きくなることが分かった。炭素センサーの直径を 35 μ m にすると、CPfME を設置した細胞の近傍に存在する細胞からの放出も検出できるようになり、小脳のプルキンエ細胞の周辺のアデノシンを検出できるようになることができた。しかも、CPfME によって観測されたスパイクの $t_{1/2}$ (ピークの半分の電流振幅のところで計測したスパイクの時間幅) は、CFDM を用いた先行研究 (文献) の結果より短く、本研究のシステムは従来の方法より高い時間分解能で測定できることが分かった。現在、電位ブースター、CPfME、パッチクランプ増幅装置を組み合わせた測定システムを用いて、小脳分子層の神経活動依存的なアデノシン濃度の動態の解析を続行中である。

(4) まとめ

全反射蛍光観察および FRET-AB 測定の結果から、GABA_BR と mGluR1 は細胞種特異的な環境に依存せず、直接物理的に相互作用していることが示された。また FRET-SE 測定においてリガンド投与により FRET 効率が変化することから、GABA_BR と mGluR1 の配位が神経変調因子の濃度に応じて変化する可能性が示唆された。さらに、A1R-mGluR1 機能修飾に影響を与え得るアデノシンの局所濃度を精密に測定するシステムを完成させた。

引用文献

E.B. Van Munster, G.J. Kremers, M.J.W. Adjobo-Hermans, T.W.J. Gadella Jr., Fluorescence resonance energy transfer (FRET) measurement by gradual acceptor photobleaching, *J. Microscopy* 218 (2005) 253-262.

C. Gu, X. Zhang, A.G. Ewing, Comparison of disk and nanotip electrodes for measurement of single-cell amperometry during exocytotic release, *Anal. Chem.* 92 (2020) 10268-10273.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagai H, Yokoi T, Kano M, Tabata T	4. 巻 61
2. 論文標題 A test potential booster for fast-scan cyclic voltammetry with an electrophysiological amplifier	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 113934
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ab.2020.113934	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 上窪裕二, 田端俊英, 坂入伯駿, 櫻井隆	4. 巻 94
2. 論文標題 異種G蛋白質共役型受容体相互作用による代謝型グルタミン酸受容体の制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 468-475
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Hakushun Sakairi, Yuji Kamikubo, Masayoshi Abe, Keisuke Ikeda, Arata Ichiki, Toshihide Tabata, Masanobu Kano, Takashi Sakurai	4. 巻 11
2. 論文標題 G protein-coupled glutamate and GABA receptors form complexes and mutually modulate their signals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 567-578
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscemneuro.9b00599	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 上窪裕二, 坂入伯駿, 田端俊英	4. 巻 37
2. 論文標題 分子から迫る神経薬理学：GABAB受容体の種類と構造	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 504-505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 田端俊英、上窪裕二、坂入伯駿	4. 巻 37
2. 論文標題 分子から迫る神経薬理学：GABAB受容体の生理的機能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 630-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 坂入伯駿、上窪裕二、田端俊英	4. 巻 37
2. 論文標題 分子から迫る神経薬理学：GABAB受容体の薬理と臨床応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 760-761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Abe M, Kinoshita K, Matsuoka K, Nakada T, Miura K, Hata Y, Nishida N, Tabata T	4. 巻 13
2. 論文標題 Lack of modulatory effect of the SCN5A R1193Q polymorphism on cardiac fast Na ⁺ current at body temperature.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0207437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0207437	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 Yokoyama R, Kinoshita K, Hata Y, Abe M, Matsuoka K, Hirono K, Kano M, Nakazawa M, Ichida F, Nishida N, Tabata T	4. 巻 33
2. 論文標題 A mutant HCN4 channel in a family with bradycardia, left bundle branch block, and left ventricular noncompaction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 802-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1116-6	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 Kumagai A, Sasaki T, Matsuoka K, Abe M, Tabata T, Itoh Y, Fuchino H, Wugangerile S, Suga M, Yamaguchi T, Kawahara H, Nagaoka Y, Kawabata K, Furue MK, Takemori H	4. 巻 73
2. 論文標題 Monitoring of glutamate-induced excitotoxicity by mitochondrial oxygen consumption.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synapse	6. 最初と最後の頁 e22067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/syn.2206	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Tsujimura A, Kamae Y, Kawasaki H, Nagai H, Tabata T
2. 発表標題 A new type of microelectrode for cellular electrochemistry employing carbon powder as a conductor
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北嶋悠希、今井彩子、吉田知之、森寿、田端俊英
2. 発表標題 電気刺激を用いたヒトiPS細胞由来ニューロンによる神経回路形成の促進法の開発
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部第39回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川瀬修平、今井彩子、北嶋悠希、赤羽絢夏、田端俊英、森寿、吉田知之
2. 発表標題 シナプスオーガナイザーPtpd遺伝子の微小エクソン選択パターンの解析
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部第39回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai H, Yokoi T, Tabata T
2. 発表標題 A simple method to fabricate a robust single-carbon fiber electrode for fast-scan cyclic voltammetry
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出村 舞奈、今井 彩子、田端 俊英、森 寿、吉田 知之
2. 発表標題 大脳皮質神経細胞の電気刺激によるPtpd遺伝子微小エクソンの選択的スプライシング調節
3. 学会等名 中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂入伯駿, 上窪裕二, 田端俊英, 櫻井隆
2. 発表標題 1 型代謝型グルタミン酸受容体と GABAB 受容体は異種 GPCR 間複合体を形成し、互いの細胞内シグナルを双方向に制御する
3. 学会等名 薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsujimura A, Kamae Y, Kawasaki H, Nagai H, Tabata T
2. 発表標題 Carbon powder-filled microelectrode: an easy-to-fabricate probe for single-cell electrochemistry
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上窪裕二, 坂入伯駿, 田端俊英, 櫻井隆
2. 発表標題 代謝型グルタミン酸受容体と GABAB受容体の複合体形成とシグナルクロストーク
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihide Tabata, Rihito Nagamatsu, Masayoshi Abe, Kazuki Kitamura, Tomoki Matsui, Ryo Takemura, Hakushun Sakairi, Yuji Kamikubo
2. 発表標題 Implementation and characterization of a non-linear filter to extract neurobiological signals with minimal distortion
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青塚一樹、北村和希、土田史高
2. 発表標題 エピソード記憶を維持・向上させるヘルスケアシステムの研究開発
3. 学会等名 日本医療福祉設備学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuki Kitamura, Kazuki Aozuka, Ayane Yokoyama, Takaaki Arako, Fumitaka Tsuchida, Toshihide Tabata
2. 発表標題 “ Mobile neuropsychological lab ” for studying episodic memory function in business persons
3. 学会等名 Toyama Forum for Academic Summit on “ Dynamic Brain ”
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田史高、横山茜、荒子貴明、澤田詩織、青塚一樹、北村和希、田端俊英
2. 発表標題 スマートフォンアプリを用いたエピソード記憶の強化に関する研究開発
3. 学会等名 情報処理学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Abe M, Ikeda K, Ichiki A, Matsuoka K, Sakairi H, Kamikubo Y, Sakurai T, Tabata T
2. 発表標題 B-type GABA receptor serves as a dynamic modulator increasing the ligand-sensitivity of type-1 metabotropic glutamate receptor
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakairi H, Kamokubo Y, Abe M, Tabata T, Sakurai T
2. 発表標題 Functional interaction and Complex formation of metabotropic glutamate and GABA receptor
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学大学院理工学教育部生体情報処理研究室ホームページ
<http://www3.u-toyama.ac.jp/biophys/>
 富山大学工学部知能情報工学コース生体情報処理研究室ホームページ
<http://www3.u-toyama.ac.jp/biophys/>

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	上窪 裕二 (Kamikubo Yuji) (80509670)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

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