

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22464

研究課題名(和文) Infra-slow oscillation の脳機能における役割の解明

研究課題名(英文) Essential role of the infra-slow oscillation for the brain function

研究代表者

大城 朝一 (Ohshiro, Tomokazu)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40311568

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)：脳動脈は非常にゆっくりした周期(<0.1Hz)で収縮・拡張を繰り返す血管運動を行っている。この血管運動の生成メカニズムを明らかにするために薬理的スクリーニングを行い、神経伝達物質であるヒスタミンの関与を見出した。中枢ヒスタミン神経細胞は血管運動と同期してその活動を上下させ、ヒスタミンを合成できない動物では血管運動が喪失していることからヒスタミン神経系は血管運動をドライブするペースメーカーとして機能していると考えられた。さらに血管運動に異常が生じる動物では脳脊髄液の移動が停滞していることから、infra-slow脳血管運動は脳脊髄液の循環に重要な役割を果たしていること示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒスタミンは末梢ではアレルギー応答のメディエーター、中枢では覚醒状態を維持するための神経伝達物質として知られている。今回の研究で初めてinfra-slow脳リズムのペースメーカーとしてのヒスタミン神経系の役割が明らかとなった。さらにヒスタミンが制御する脳血管運動は脳脊髄液の循環を促進する生物学的役割を持つことも明らかとなった。本研究では血管運動が異常となるモデル生物を見出し、ヒスタミン神経系を介して脳血管運動及び脳脊髄液の循環を操作できることを初めて示した点に大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：Cerebral arteries show vasomotion, the spontaneous rhythmic modulation of vessel wall diameter at infra-slow frequency range (less than 0.1 Hz). To elucidate the mechanism underlying the biological phenomenon, we conducted a pharmacological screening and identified Histamine, a neurotransmitter in the central nervous system, involved in generating the vasomotion. Central histaminergic neurons exhibit a waxing and waning pattern of the neural activity in synchronization with the cerebral vasomotion, and mutant animals unable to biosynthesize Histamine display impaired vasomotions. These observations demonstrate that central histaminergic neuron is a pace-making neuron for the infra-slow vasomotion. Mutant animals with impaired vasomotion also exhibit a stagnation of the cerebrospinal fluid flow along the paravascular pathway, suggesting that the infra-slow vasomotion plays an essential role for the cerebrospinal fluid circulation.

研究分野：大脳生理学

キーワード：脳血管運動 ヒスタミン infra-slow oscillation 脳脊髄液循環

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳波に含まれる律動成分はその周波数帯域によって分類されるが、0.1Hz 以下の非常に遅い成分として infra-slow oscillation が古くから知られている(Aladjalova, “ Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex ” Nature 1957)。最近になって大脳の動脈は同程度の低い周波数で収縮・弛緩を繰り返していることが光イメージングを用いた研究から明らかとなり(Mayhew., et al. “ Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity ”. NeuroImage 1996) 両者の密接な関係が注目される事になった。興味深いことにこの infra-slow 脳血管運動は大脳表面をゆっくり波状に移動していく事が報告されている(Rayshubskiy et al., “ Direct, intraoperative observation of ~ 0.1 Hz hemodynamic oscillations in awake human cortex: Implications for fMRI ”. Neuroimage 2014)。この観察から脳血管運動は脳全体に張り巡らされている血管においてランダムに無関係に生じているのではなく、大域的に組織化されて制御されていることが強く示唆される。そもそも脳血管運動が大脳皮質上を波状に伝播するのは生物学的にどのような意味を持つのであろうか？ 脳血管運動は脳活動休止時に脳内老廃物の除去に積極的に関わると示唆されている(van Veluw et al., “ Vasomotion as a driving force for paravascular clearance in the awake mouse brain ”. Neuron 2019)。しかしながら infra-slow 血管運動に異常があるモデル動物や、血管運動を実際に停止させるなどして生体に与える影響を観察する手法がなかったために、脳血管運動が果たす真の生物学的役割を知る事がこれまで不可能であった。

### 2. 研究の目的

本研究では脳血管運動が波状に大脳を伝播していく現象の生物学的意義を明らかにするために、(1) 脳血管運動に関与する神経伝達物質のスクリーニング、(2) 脳血管運動に異常が生じる突然変異体(マウス)の同定、(3) 脳血管運動を外部的に操作する光遺伝学及び化学遺伝学的技術の確立、そして、(4) 人為的に脳血管運動に異常を生じさせて現れる表現型(症状)の観察、を行った。

### 3. 研究の方法

#### 実験に用いたマウス・ラットの系統

本研究に用いたラット・マウスはジャクソン研究所(米国メイン州) Cayagen 社(中国) 熊谷商店(仙台市) 日本チャールズリバー(横浜市) 群馬大学医学部 柳川右千代教授、東北大学医学部機能薬理学教室 吉川雄朗博士より譲渡していただいたものを東北大学医学部生体システム生理学教室内の飼養施設で飼育し使用した。

#### 脳血管運動の光学的観察

ラット及びマウスは三種混合麻酔導入後、気管挿管を行い人工呼吸器に繋ぎ、定位脳固定装置にのせ固定する。麻酔は吸気麻酔薬イソフルラン(0.6 ~ 1%)で維持する。頭皮の切開予定箇所を局所麻酔後、両半球の頭骨を露出させさらに医療用ドリルで頭骨を大脳皮質が透けて見えるまで薄く削る。530nm バンドパスフィルター(Edmund optics, アメリカ)を通して緑色の光を頭骨に照らし、その反射光を CMOS カメラ(ORCAFlash4.0 浜松フォトニクス)をマウントした実体顕微鏡(MZ16F ライカ ドイツ)で観察する。実験中はイソフルランの濃度(0.6% ~ 1.5%)を調節することで最適な麻酔深度を維持する。実験終了後は pentobarbital (50mg/kg、腹腔注射)を過剰投与により安楽死を行った。全ての動物実験は東北大学の動物実験指針に従い、本学動物実験専門委員会から実験計画の許可を受けたうえで行った。

### 4. 研究結果

#### (1) ヒスタミンによる Infra-slow 血管運動のコントロール

麻酔したラットの頭骨を実体顕微鏡下で歯科用ドリルを用いて大脳表面が透けて見えるまで薄く削り(図 1A)、緑色光(530nm)を照射し反射光を CCD カメラで捉えると、Infra-slow 周波数領域(<0.1Hz)で内因性信号が揺らいでいるのを観察することができる。その揺らぎはちょうど水面をさざ波が伝わるように脳表面を約 4mm/秒の速さで伝播していた

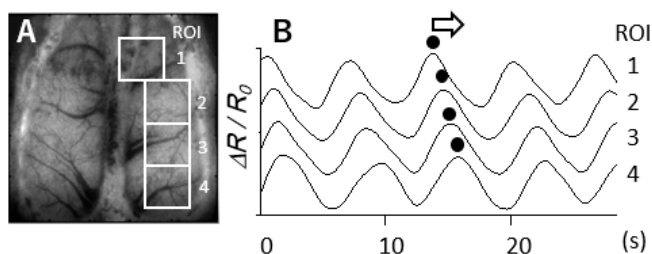


図1 麻酔下ラット脳表面の実体顕微鏡像(A)と、ROI(region of interest) 1から4における光吸収信号の時間経過(B)。局所的な脳血管の収縮・拡張を反映して光吸収信号は約0.1Hzの周期で振動する。この信号の波束は脳表面を前から後ろへ約4mm/分の速度で移動している。

(図1B) 大脳表面の強拡大観察からこの揺らぎは脳動脈が0.1Hzの周波数で自発的に弛緩・収縮を繰り返している血管運動を反映していることが分かった。

この血管運動の神経メカニズムを明らかにするために、露出させた脳動脈に代表的な神経伝達物質とその受容体の作動薬・拮抗薬計160種余りを塗布し(図2A)その効果を調べたところ、ヒスタミンとその拮抗薬が低濃度でかつ迅速に血管運動を停止させることが分かった(図2B)。この観察からヒスタミンが脳血管運動をコントロールする重要な役割を果たすことが示唆された。

次に血管運動を観察しながら中枢ヒスタミン神経系の唯一の起始核である結節乳頭体核から神経活動同時記録を試みたところ、結節乳頭体核の活動電位の頻度は0.1Hz程度の揺らぎを持って上下しており、その揺らぎは光学的に観察した血管運動と同期したものであることが分かった(図3)。この観察から中枢ヒスタミン神経系はinfra-slowの周波数でヒスタミンを分泌し、そのタイミングに合わせて血管を収縮・拡張させているペースメーカーの役割を果たしている可能性が示唆された。

続いてヒスタミン神経系に緑色蛍光タンパク質であるGFPを発現しているマウス系統(HDC-GFPマウス)を持ちいてヒスタミン神経線維の走行を調べたところ、ヒスタミン神経線維が血管外周に巻き付いている様子が観察された(図4)。ヒスタミン神経の軸索はen passant型と呼ばれる数珠状の構造を持っており、ヒスタミンを近傍の標的(血管)に向かって分泌し信号を伝えるのに適した形態をとっていることが分かった。この観察からもヒスタミン神経系と脳血管との密接な関係が伺われた。

## (2) ヒスタミン合成不能マウスでの血管運動の異常

ヒスタミンはヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素(Histidine Decarboxylase, Hdc)によって生体構成アミノ酸であるヒスチジンから合成される。ヒスタミンが生合成できない状態でinfra-slow血管運動がどのようになるか見るために、ヒスタミン合成酵素阻害剤である $\alpha$ -fluoromethylhistidineをマウス脳室に投与してその効果を調べた。予想通り投与から数十分で血管運動が減弱し、波状の伝播が見られなくなった(図5)。同様にHdcノックアウトマウスでも血管運動が大脳表面でランダムに発生し波状の伝播が見られなかった。これらの観察からinfra-slow血管運動にヒスタミン神経系が重要な役割を果たしている事が確認された。

ヒスタミンの分泌が血管運動に本質的に重要であるならば、ヒスタミンの分泌を停止させれば血管運動も停止するはずである。そこで光又は薬剤に依存して特定の神経細胞の活動を操作できる光遺伝学(Optogenetics)、及び化学遺伝学(Chemogenetics)の技術を用いてヒスタミン神経系に限局してその活動を操作する事を試みた。光感受性タンパク質の一種であるハロロドプシン(NpHR)をヒスタミン神経系で発現させたマウス系統(Hdc-eNpHR)を遺伝子組換えによって作成し、黄色レーザー光を結節乳頭体核に照射しヒスタミン神経系の活動を抑制したところ、血管運動を一過的に停止させる事ができた(図6A)。同様に改変アセチルコリン受容体であるhM4Diをヒスタミン神経系で発現させたマウス系統(Hdc-hM4Di)にデスクク

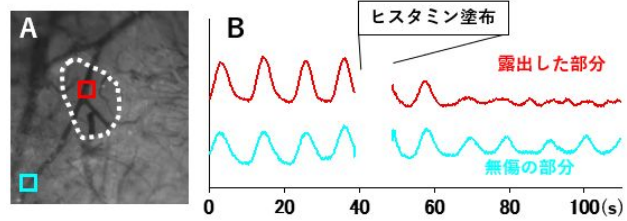


図2 (A) 実体顕微鏡下で硬膜を切開し(白破線で囲む)、クモ膜に覆われた脳表動脈を露出させた。(B) ヒスタミン塗布前後の、動脈の露出させた部分(赤)と離れた部分(青)に於ける血管運動の時系列変化を示す。ヒスタミンを塗布後直ちに血管の拡張・収縮のサイクルが停止する。

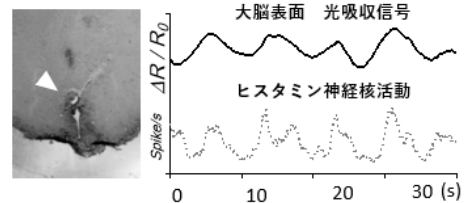


図3 (左) 中枢ヒスタミン神経核(electric lesion マーク 済) (右) 光吸収信号の振動(実線)と、同時記録した中枢ヒスタミン神経核の神経活動(破線)。約0.1Hzの同期した変動が見られる。

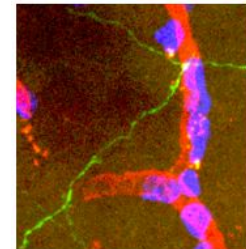


図4 HDC-GFPマウス大脳におけるヒスタミン神経軸索と血管



図5 ヒスタミン合成酵素(HDC)阻害剤の脳室投与、及びHDCノックアウトマウスで脳血管運動が減弱・消失する。

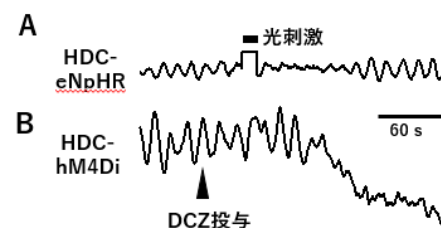


図6 (A) 光感受性過分極型タンパク質eNpHRをヒスタミン神経細胞にて強制発現させたマウス脳を光刺激すると直ちに血管運動が停止し、その効果が1分間ほど持続する。(B) 改変型アセチルコリン受容体hM4Diをヒスタミン神経細胞に発現するマウスに、DesChloroClozapine(DCZ)を脳室投与すると、数分以内に血管運動が停止し血管が弛緩する。



ロクロザピンを脳室投与しヒスタミン神経系の活動を停止させたところ、血管運動が停止した（図6B）。以上の観察からヒスタミン神経系の活動は infra-slow 血管運動の持続に必須であることが示された。

次に光遺伝学的手法を用いてヒスタミン神経細胞を任意のタイミングで興奮させて血管運動を誘発できるか調べた。光感受性タンパク質の一種であるチャンネルロドプシン2 (ChR2) をヒスタミン神経系で強制発現させたマウス系統 (Hdc-ChR2) を遺伝子組換えによって作成し、青色レーザー光を結節乳頭体核に照射したところ、波状に伝播する血管運動を惹起する事が出来た（図7）。この結果からもヒスタミン神経活動が infra-slow 脳血管を引き起こす原動力であることが強く示唆された。

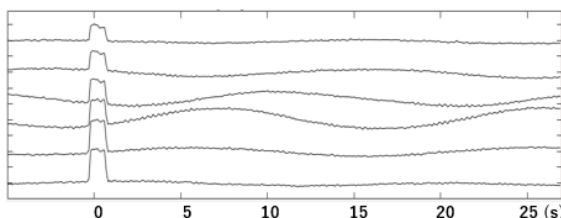


図7 HDC-ChR2マウスの結節乳頭体核に青色レーザー光を短時間（50ms）照射しヒスタミン神経を一過的に興奮させたところ、0.1Hz周波数のinfra-slow 血管運動が惹起された。青色レーザー光は50秒おきに照射し、n = 90の記録を平均化して表示した。

### （3）ヒスタミンによる infra-slow 血管運動は脳脊髄液の循環を促している

脳動脈の拍動はその傍を流れる脳髄液の循環に促進的に作用する事が別の研究から予想されている (van Veluw et al., Neuron 2019)。そこで次に infra-slow 脳血管運動が减弱している Hdc ノックアウトマウスにおいて脳脊髄液の循環に異常が生じていないか調べた。第三脳室及び第四脳室の脈絡叢で作られた脳脊髄液はマジャンディー孔から大脳全体を包むクモ膜下槽に排出され、脳動脈の近傍にある血管周囲腔 (perivascular space) に沿って流れてゆき、アストロサイトに存在するアクアポリンチャンネルを通して脳実質に吸収される。このような脳脊髄液の流れに異常が生じていないかを見るために、蛍光トレーサーであるエバンスブルー色素をマジャンディー孔付近にある大脳槽に注入し追跡を行った。野生型のマウスに於いては注入してから30分後には脳動脈の隅々までエバンスブルーが行き渡るのであるが（図8A）、Hdc マウスでは動脈先端にある毛細血管網までエバンスブルーは染まらず、全体として大脳表面には8割程度しか届いていなかった（図8B）。この観察から infra-slow 血管運動に異常がある HDC ノックアウトマウスは脳動脈近傍の血管周囲腔に沿って脳脊髄液を循環させる能力が野生型と比べて劣っていることが示唆された。

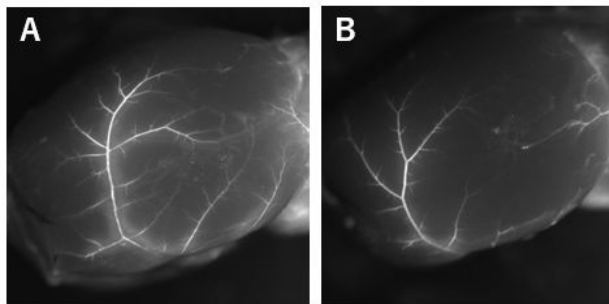


図8 蛍光トレーサーであるエバンスブルー色素を大脳槽へ注入30分後に脳動脈のperivascular spaceへの集積を観察した。(A) 野生型マウス左大脳半球、中大脳動脈でのエバンスブルー色素の分布。画面左：吻側、画面上：背側 (B) HDCマウスでのエバンスブルー色素の分布。野生型と比べて動脈の末端側へ色素の移動量が減少している。

ヒスタミン受容体には古典的にはHrh1、Hrh2、及びHrh3が知られており、それら全てがGタンパク質共役型の受容体である。これらのうちどれが血管運動のプロセスに関わっているのかを見るためにノックアウトマウスの血管運動を観察したところ、それらいずれもが単独で異常は示さないことが分かった（データ示さず）。そこで次に非典型的ヒスタミン受容体といわれるGABA-A受容体の関与を調べた。GABA-A受容体は典型的には抑制性神経伝達物質であるGABAと結合し塩化物イオンを透過させるイオンチャンネル型受容体であるが、ヒスタミンにも結合し同様に作動する (Saras et al., "Histamine action on vertebrate GABA receptors: direct channel gating and potentiation of GABA responses", J.Biol.Chem. 2008)。GABA-A受容体がヒスタミンを介した脳血管運動に関わっているかどうか調べるために、GABA-A受容体ベータサブユニット3 (Gabrb3) のノックアウトマウスを解析した。Gabrb3は脳動脈で発現しており（図9A）、血管平滑筋でのみGabrb3遺伝子がコンディショナルにノックアウトできるようなマウス系統 (SM22a-Cre; Gabrb3-flox マウス) を作り出し解析を行った（図9B）。このコンディショナルノックアウトマウスを光学的に解析したところ、Hdc ノックアウトマウスと同様に infra-slow 血管運動の波状伝播の喪失を認めた（図9C）。さらにエバンスブルーの大脳槽注入実験においてもエバンスブルーの移動の停滞が確認された（図9D）。これらの結果から非典型的なヒスタミン受容体であるGabrb3が脳血管平滑筋で発現しており、血管運動生成のプロセスに関わっているものと結論された。

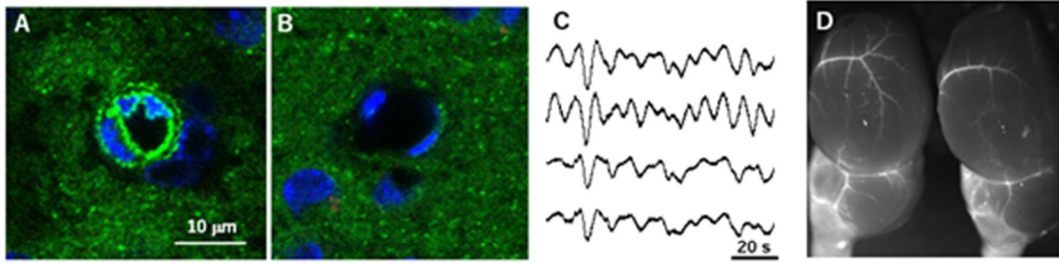


図9 (A) 正常型マウス脳動脈横断面におけるGabrb3タンパク質の局在(緑)。血管内皮とその周囲を囲む平滑筋で発現している。(B) Gabrb3コンディショナルノックアウトマウスではGabrb3の発現が著しく減少している。(C) ノックアウトマウス左右両半球、前頭葉及び後頭葉からの光学的記録。大脳半球に渡っての波状の血管運動の伝播は見られず、局所的なランダムな変動、そして大局的に同期した血管の拡張・収縮が見られる。(D)エバンスブルー蛍光色素の大脳槽へ注入30分後にトレーサーの拡散を見た。左：野生型マウス、右：コンディショナルノックアウトマウス。HDCマウスと同様に中脳大動脈に沿ったトレーサーの移動が制限されている。

#### (4) 本研究のまとめ

本研究で得られた結果を図10にまとめた。

麻酔下ラット大脳皮質から記録される infra-slow 周波数帯域 (<0.1Hz) における非常にゆっくりした内因性信号の揺らぎは、脳動脈ネットワークが収縮・拡張を繰り返して脳表面全体に渡ってゆっくりと波状に伝播する血管運動 (vasomotion) を反映している。この血管運動は、1)ヒスタミンの投与で停止する事、2)ヒスタミン神経細胞はそれと同期して活動を上下させている事、3)ヒスタミン合成酵素ノックアウトマウスでは

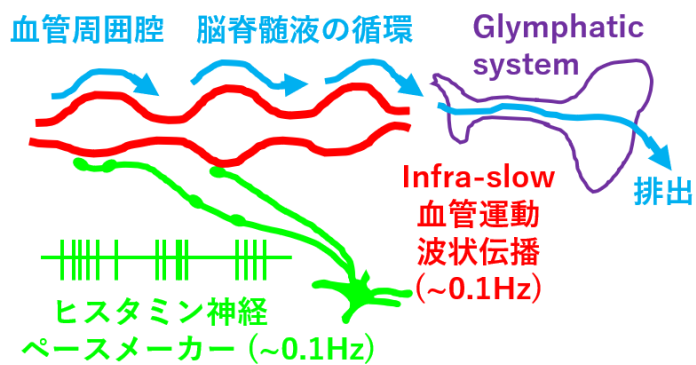


図10 本研究のまとめと脳脊髄液の循環に関わる経路

infra-slow 血管運動が異常となる事、4)ヒスタミン神経系の活動を光遺伝学的、化学遺伝学的に外部操作することで間接的に infra-slow 血管運動を操作できる事、これらの事実から血管運動は infra-slow ペースメーカーとしてのヒスタミン神経系によってドライブされていると結論付けられた。ヒスタミンは末梢ではアレルギー反応のメディエーター、中枢では覚醒状態を維持するための神経伝達物質としてよく知られている。今回の研究ではヒスタミン神経系の infra-slow 脳リズムペースメーカーとしての役割が初めて明らかとなった。

今回得られた知見は近年存在が明らかとなった glymphatic system との関連で大変重要な意味を持つ。glymphatic system とはアストロサイトのアクアポリン分子を介して脳脊髄液が脳実質に吸収され、老廃物とともに脳静脈に吸収・回収される過程の事を指す。本研究で明らかとなった血管運動はその直前、つまり脳室で作られた脳脊髄液が血管周囲腔を通じてアストロサイト近傍まで運ばれるまでの過程に重要な寄与をしている。本研究では血管運動が異常となるモデル生物を見出し、ヒスタミン神経系を介して脳血管運動そして脳脊髄液の循環を操作できることを初めて示した事に意義がある。

本研究では infra-slow 血管運動に GABA-A 受容体の関与を認めたが、GABA-A 受容体の本来のリガンドである GABA そのものは血管運動には関与していないことが GABA 合成酵素遺伝子のノックアウトラット (Fujihara, Ohshiro et al., 2020; Kakizaki, Ohshiro et al., 2020) の解析から明らかとなっている (大城 未発表データ)。非典型的なヒスタミンの受容体として他にも NMDA 受容体やポリアミン受容体が知られている。今後はこれらの受容体の infra-slow 血管運動への関与の有無に関心もたれる。

本研究の将来の展望として、脳内部のヒスタミン濃度をリアルタイムで測定し実際に infra-slow のリズムで放出されていることを確認する事が挙げられる。我々はこれまでヒスタミンと同じくモノアミン神経伝達物質であるドーパミンを脳内でリアルタイム測定できるプローブの開発に成功している (Saizaki, Ohshiro, Guo et al., 2023)。今後は光遺伝学や神経活動イメージングなどの最新の技術も取り入ながら (Mushiake, Ohshiro et al., 2020; 池田、大城、その他 2022)、血管運動の直接的な原動力であるヒスタミン分子のリアルタイム測定を脳内で成功させ、infra-slow 脳リズムのペースメーカーとしてのヒスタミン神経系の存在を揺るぎないものとして実証してゆきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 0件）

1. 著者名 Ikeda Naoto, Lu Wenguang, Tsuruoka Noriko, Mushiake Hajime, Osanai Makoto, Ohshiro Tomokazu, Haga Yoichi	4. 巻 142
2. 論文標題 Tube-shaped Neural Probe with Electrodes Placed Around the Optical Stimulation Area or the Endoscope Observation Area	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 48 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.142.48	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 Mushiake Hajime, Ohshiro Tomokazu, Osawa Shin-ichiro, Hosaka Ryosuke, Katayama Norihiro, Tanaka Tetsu, Yawo Hiromu, Osanai Makoto	4. 巻 1293
2. 論文標題 Multimodal Functional Analysis Platform: 4. Optogenetics-Induced Oscillatory Activation to Explore Neural Circuits	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 501 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-8763-4_34	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 Fujihara Kazuyuki, Yamada Kazuo, Ichitani Yukio, Kakizaki Toshikazu, Jiang Weiru, Miyata Shigeo, Suto Takashi, Kato Daiki, Saito Shigeru, Watanabe Masahiko, Kajita Yuki, Ohshiro Tomokazu, Mushiake Hajime, Miyasaka Yoshiaki, Mashimo Tomoji, Yasuda Hiroki, Yanagawa Yuchio	4. 巻 10
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-engineered Gad1 elimination in rats leads to complex behavioral changes: implications for schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01108-6	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 Kakizaki Toshikazu, Ohshiro Tomokazu, Itakura Makoto, Konno Kohtarou, Watanabe Masahiko, Mushiake Hajime, Yanagawa Yuchio	4. 巻 35
2. 論文標題 Rats deficient in the GAD65 isoform exhibit epilepsy and premature lethality	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001935r	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 Guo Yuanyuan, Werner Carl Frederik, Handa Shoma, Wang Mengyun, Ohshiro Tomokazu, Mushiake Hajime, Yoshinobu Tatsuo	4. 巻 174
2. 論文標題 Miniature multiplexed label-free pH probe in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 112870 ~ 112870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2020.112870	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 Saizaki Tomoki, Kubo Mahiro, Sato Yuichi, Abe Hiroya, Ohshiro Tomokazu, Mushiake Hajime, Sorin Fabien, Guo Yuanyuan	4. 巻 95
2. 論文標題 The Development of Aptamer-Coupled Microelectrode Fiber Sensors (apta- $\mu$ FS) for Highly Selective Neurochemical Sensing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 6791 ~ 6800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.2c05046	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 大城朝一	4. 巻 2022
2. 論文標題 多感覚統合のdivisive normalizationモデル	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ブレインサイエンス・レビュー 2020	6. 最初と最後の頁 103 ~ 126
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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大城 朝一, 吉川 雄朗, 虫明 元
2. 発表標題 ヒスタミン受容体Hrh1に依存しない抗ヒスタミン薬の脳微小循環に与える作用
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomokazu Ohshiro, Hajime Mushiake
2. 発表標題 Chronic EEG recording from rodents using ceramic-guided wire electrodes
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomokazu Ohshiro, Hajime Mushiake
2. 発表標題 Neural mechanism underlying the wave-like propagation of cerebral vasomotion
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 大城朝一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ブレインサイエンス財団（編） クバプロ	5. 総ページ数 13
3. 書名 "多感覚統合のdivisive normalization モデル" ブレインサイエンスレビュー2020	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 セラミックガイド、セラミックガイド装置およびセラミックガイドモジュール	発明者 大城朝一、駒田大輔、虫明元	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7032712号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------