

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00492

研究課題名（和文）脳疾患の解明と創薬へ向けた疾患モデル脳のマルチスケールデータ解析

研究課題名（英文）Multiscale data analysis of brain disease models for brain disease elucidation and drug discovery

研究代表者

橋本 均 (Hashimoto, Hitoshi)

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：30240849

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：我々が開発してきた全脳イメージング装置block-Face Serial microscopy Tomography (FAST)の高度化を試み、脳疾患と脳神経機能の発現機構の解析に貢献する観察・操作技術横断的な研究を推進した。このために、広範な空間分解能イメージングと細胞標識レポーターを用いた脳領域毎に区分けした細胞レベルの画像解析を行い、機械学習も活用して正常脳と病態脳をアンバイアスに比較解析する方法を構築した。このようなFAST技術と先端的な脳科学研究手法を組合せ、不安やうつ等ストレス関連疾患の新規発症機序と治療法につながる発見等、従来の仮説や定説に必ずしも依らない脳研究を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、全脳構造・活動を網羅的かつアンバイアスに個体間で比較解析するFAST技術を高度化し、さらにFASTと先端的な脳科学研究手法を組合せ、従来の仮説や定説に必ずしも依らない脳研究を推進し、幾つかの新たな仮説の起点を提示することができた。本研究は、神経科学の領域において独自性が高く、国内外の様々な研究分野に影響を与えるとともに、今後同様な研究方法が活用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We aimed to improve our whole-brain imaging system block-Face Serial microscopy Tomography (FAST) and to promote research on observation and manipulation techniques that contribute to the analysis of brain diseases and the mechanisms of central nervous system function. To this end, we have developed a method for unbiased comparative analysis of normal and diseased brains using cellular-level spatial resolution imaging, image analysis segmented by brain region, and machine learning. By combining FAST technology with advanced neuroscience research methods, we have promoted brain research that is not necessarily dependent on conventional hypotheses or theories, such as discovering new pathogenic mechanisms and treatments for stress-related disorders, including anxiety and depression.

研究分野：神経薬理学、薬学

キーワード：全脳イメージング FAST マルチスケール 脳疾患 創薬

1. 研究開始当初の背景

精神・神経変性疾患等の脳疾患の疾病負荷は大きく、新しい診断法や治療法、治療薬の開発が依然として大きな課題である。その原因として、疾患の生物学的成因機序の多くが未解明であることや、薬の基礎研究からヒトでの有効性を予測することが必ずしも容易ではないことなどが指摘されている。したがって、疾患発現機構の生物学的理解を深め、それに基づく診断法・治療法・治療薬の開発が重要と考えられている。

一方近年、脳神経科学研究の新しい手法や技術が多数開発されている。例えば、脳を含む全組織 3D イメージング技術、広域 Ca²⁺ イメージング、化学遺伝学や光遺伝学による細胞操作技術等が開発され、データ解析に貢献し得る情報技術の躍進も著しい。また、de novo 変異等の稀ながら効果サイズが大きい遺伝子変異の同定や、これらの変異を持つ iPS 細胞や遺伝子変異マウスモデルが作成され、病態機構解析が進められている。

私たちは、本研究開始までに、アンバイアスに脳の構造や活動を観察する全脳イメージング法を用いた研究に取り組んでいた。全脳イメージング法には主に 2 つの方法があり、透明化した組織を光シート顕微鏡で観察する「透明化法」と、通常の組織を 1 光子または 2 光子顕微鏡で撮影したのち、その部分を振動刃で切断することを繰り返す「連続切断法」である。いずれについても、撮影速度と空間分解能の間にあるトレードオフが技術的制約となっていた。そこで、私たちのグループは新たな顕微鏡システムの開発を行い、世界最高レベルのスループットの装置開発に成功し、block-Face Serial microscopy Tomography (FAST) と命名した (Seiriki et al, Neuron 94:1085–100, 2017)。FAST システムは「連続切断法」を採用しており、組織透明化は不要である(透明化した組織も撮影できる)。FAST によって、マウス全脳を平面 0.7 μm、光軸方向 5 μm の分解能で、最短 2.4 時間で撮影可能となった。FAST の詳細なハードウェアとソフトウェアを示したプロトコルについても発表している (Seiriki et al, Nat. Protoc. 14:1509-1529, 2019)。これにより、容易に全脳の構造や活動を網羅的かつアンバイアスに個体間で比較解析できるようになった。

2. 研究の目的

本研究は、脳疾患と脳神経機能の発現機構の解析に貢献する観察・操作技術横断的な研究を推進するため、広範な空間分解能イメージングを用いて、高分解能で脳領域別に細胞レベルの画像解析を行い、正常脳と病態脳をアンバイアスに比較解析する方法を構築することを目的としている。このため、多機能マルチスケールアトラスに統合する各種データとして、ヒトにおける脳疾患の病的変異である可能性がある変異を導入した遺伝子変異モデルマウスや薬物投与モデルマウス等の全脳の構造および活性化マップを用いた解析を実施する。

3. 研究の方法

(1) マウスの脳のマルチスケールイメージングを実施するため、高分解能での観察が必要な関心領域を観察する方法と位置精度を向上させる機構の組み込み、それらの制御系を構築する。通常の FAST を用いた全脳イメージングでは、9~16 倍程度の対物レンズを用いて光軸に垂直な平面での分解能が 0.5~1 μm 程度で撮影しているが、神経細胞の突起等を観察するためには、より高い分解能での観察が必要である。このため、高分解能での観察が必要な関心領域を観察する方法の追加、共焦点面を光軸方法に動かすために、高・低倍の対物レンズを動かす機構などの組み込みとそれらの制御系を追加する。

(2) 脳疾患モデルマウスとして、自閉症に関連する POGZ 遺伝子変異の導入マウス、統合失調症に関連する 3q29 欠失症候群のモデルマウスなどの精神疾患モデルマウス、ストレス負荷モデルマウス、薬物投与マウス等を用いて、最初期遺伝子レポーター技術(遺伝子改変マウスやアデノ随伴ウイルスベクターなど)と機械学習等を併用した全脳活動・構造マップ解析を実施する。これらの解析によりとくに重要と判別される脳部位については、化学遺伝学等を用いた特定の細胞集団の神経活動操作、最初期遺伝子レポーターによる蛍光で標識された細胞の 1 細胞遺伝子発現解析やその脳部位付近のカルシウムイメージングなどの解析を実施する。

4. 研究成果

(1) マウス脳の広範な空間分解能イメージングを用いて、高分解能で脳領域別に細胞レベルの画像解析を行うため、次の通り FAST 装置の改良を行った。超解像ユニットを導入したのち、スキャンの高速化と位置精度の向上、さらに高・低倍の対物レンズの併用・自動切り替え装置の開発を行うとともに、制御系を改良した。

また、センチメートルレベルの視野の組織等における多数の不均一細胞集団を、3 次元ボリュームのトランススケールイメージングすることが可能な装置(引用文献)の開発に貢献した。

(2) ケタミンは、麻酔用量よりも低用量で、難治性うつ病患者に対して即効性の抗うつ作用をもたらすことが発見され注目されている。そこで、ケタミンの2つの鏡像異性体による全脳の神経活性化パターンの違いを解析し、(R)-ケタミンが特異的に活性化する脳領域の中に、前部島皮質が含まれており、コントロールとの間の活性化の違いが最も顕著であることを見出した(引用文献)。また、この研究成果に関連して、社会的隔離飼育マウスモデルが示す無快楽などの症状を、ケタミンの代謝物が長期間にわたって改善することが見出された(引用文献)。

(3) 非定型抗精神病薬クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に適応を持つ薬剤であるが、本薬による機能調節と広範囲の脳領域に投射する神経線維の構造情報に関連づけた研究は未だ少ない。そこで、マウスの内側前頭前皮質に注目して、脳全体を細胞レベルで定量的に解析し、薬効に関わり得る脳活動パターンや神経回路を探索した(引用文献)。

(4) 全脳イメージングを用いたアストロサイトの形態解析を担当した。本研究では、ニューロンとの密度や形態学的多様性等について解析され、その多様性が領域特異的な微小環境を反映することが示唆された(引用文献)。

(5) マウス脳活動の網羅的解析により、ストレスによって生じる不安を制御する前障という微小な脳領域の少数の細胞を見出した。この細胞集団を活性化すると不安様行動が生じ、逆に抑制すると不安やうつ様行動が改善されることが分かった(引用文献)。

また、ストレス時に前障と扁桃体基底外側核は様々な脳領域の神経細胞から入力を受けており、これがストレスに応答する神経回路を制御している可能性が示唆された(引用文献)。

(6) ドパミン受容体遮断薬が誘発するカタレプシーに関連する眼窩皮質と線条体の機能的結合の変化を捉え、薬物誘発性運動障害の機序への示唆が得られた(引用文献)。

(7) 自閉症関連 POGZ 遺伝子変異導入マウス *POGZ^{IT/01038R}* が示す自閉症様社会性行動障害が、オキシトシンによって改善されることが見出された(引用文献)。

また、3q29 欠失症候群のモデルマウスが示す社会性行動障害が、オキシトシンによって改善されることが見出された(引用文献)。

(8) FlashTag 標識を用いて大脳皮質ニューロンの遊走プロファイルを解析する研究に参加し、全脳イメージングによる脳発達過程の時空間的变化の捕捉に貢献した(引用文献)。

(9) 恐怖による摂食抑制を担う神経基盤をマウスにおいて見出した研究に参加し、全脳イメージング技術により、外側腕傍核から傍視床下核への強い投射を検出するなどの貢献をした(引用文献)。

以上をまとめると、全脳構造・活動を網羅的かつアンバイアスに個体間で比較解析するFAST技術を高度化し、さらにFASTと先端的な脳科学研究手法を組合せ、不安やうつ等ストレス関連疾患の新規発症機序と治療法につながる発見、自閉症患者に生じる遺伝子突然変異の病態的意義の一端解明等、従来の仮説や定説に必ずしも依らない脳研究を推進し、幾つかの新たな仮説の起点を提示することができた。

<引用文献>

Ichimura T, Kakizuka T, Sato Y, Itano K, Seiriki K, Hashimoto H, Itoga H, Onami S, Nagai T. Volumetric trans-scale imaging of massive quantity of heterogeneous cell populations in centimeter-wide tissue and embryo. bioRxiv. doi: 10.1101/2023.08.21.553997

Yokoyama R, Ago Y, Igarashi H, Higuchi M, Tanuma M, Shimazaki Y, Kawai T, Seiriki K, Hayashida M, Yamaguchi S, Tanaka H, Nakazawa T, Okamura Y, Hashimoto K, Kasai A, Hashimoto H. (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice. *Mol Psychiatry*. 2024; doi: 10.1038/s41380-024-02419-6. Epub ahead of print.

Yokoyama R, Higuchi M, Tanabe W, Tsukada S, Igarashi H, Seiriki K, Nakazawa T, Kasai A, Ago Y, Hashimoto H. Long-lasting anti-despair and anti-anhedonia effects of

(S)-norketamine in social isolation-reared mice. *J Pharmacol Sci.* 2024; 154: 72-76.

Hirato Y, Seiriki K, Kojima L, Yamada S, Rokujo H, Takemoto T, Nakazawa T, Kasai A, Hashimoto H. Clozapine induces neuronal activation in the medial prefrontal cortex in a projection target-biased manner. *Biol Pharm Bull.* 2024; 47: 478-485.

Endo F, Kasai A, Soto JS, Yu X, Qu Z, Hashimoto H, Gradinaru V, Kawaguchi R, Khakh BS. Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease. *Science.* 2022; 378: eadc9020.

Niu M, Kasai A, Tanuma M, Seiriki K, Igarashi H, Kuwaki T, Nagayasu K, Miyaji K, Ueno H, Tanabe W, Seo K, Yokoyama R, Ohkubo J, Ago Y, Hayashida M, Inoue KI, Takada M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Kaneko S, Okuno H, Yamanaka A, Hashimoto H. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Sci Adv.* 2022; 8: eabi6375.

Tanuma M, Niu M, Ohkubo J, Ueno H, Nakai Y, Yokoyama Y, Seiriki K, Hashimoto H, Kasai A. Acute social defeat stress activated neurons project to the claustrum and basolateral amygdala. *Mol Brain.* 2022; 15: 100.

Niu M, Kasai A, Seiriki K, Hayashida M, Tanuma M, Yokoyama R, Hirato Y, Hashimoto H. Altered functional connectivity of the orbital cortex and striatum associated with catalepsy induced by dopamine D1 and D2 antagonists. *Biol Pharm Bull.* 2021; 44: 442-447.

Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, Kondo M, Takemoto T, Nagayasu K, Ago Y, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZWT/Q1038R mouse model of autism spectrum disorder. *Mol Brain.* 2021; 14: 56.

Takemoto T, Baba M, Yokoyama K, Kitagawa K, Nagayasu K, Ago Y, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Mori D, Ozaki N, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Oxytocin ameliorates impaired social behavior in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. *Mol Brain.* 2022; 15: 26.

Yoshinaga S, Shin M, Kitazawa A, Ishii K, Tanuma M, Kasai A, Hashimoto H, Kubo KI, Nakajima K. Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. *iScience.* 2021; 24: 102277.

Nagashima T, Tohyama S, Mikami K, Nagase M, Morishima M, Kasai A, Hashimoto H, Watabe AM. Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates fear-induced suppression of feeding in male mice. *Nat Commun.* 2022; 13: 7913.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Yokoyama Rei, Ago Yukio, Igarashi Hisato, Higuchi Momoko, Tanuma Masato, Shimazaki Yuto, Kawai Takafumi, Seiriki Kaoru, Hayashida Misuzu, Yamaguchi Shun, Tanaka Hirokazu, Nakazawa Takanobu, Okamura Yasushi, Hashimoto Kenji, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-024-02419-6	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 Hirato Yumi, Seiriki Kaoru, Kojima Leo, Yamada Shohei, Rokujo Hiroki, Takemoto Tomoya, Nakazawa Takanobu, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Clozapine induces neuronal activation in the medial prefrontal cortex in a projection target-biased manner	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 478 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b23-00898	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 Rei, Higuchi Momoko, Tanabe Wataru, Tsukada Shinji, Igarashi Hisato, Seiriki Kaoru, Nakazawa Takanobu, Kasai Atsushi, Ago Yukio, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 154
2. 論文標題 Long-lasting anti-despair and anti-anhedonia effects of (S)-norketamine in social isolation-reared mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 72 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.12.005	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 Ichimura Taro, Kakizuka Taishi, Sato YuKi, Itano Keiko, Seiriki Kaoru, Hashimoto Hitoshi, Itoga Hiroya, Onami Shuichi, Nagai Takeharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Volumetric trans-scale imaging of massive quantity of heterogeneous cell populations in centimeter-wide tissue and embryo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.08.21.553997	査読の有無 無
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 Yuma, Kisaka Yuri, Nomura Kento, Nishitani Naoya, Andoh Chihiro, Koda Masashi, Kawai Hiroyuki, Seiriki Kaoru, Nagayasu Kazuki, Kasai Atsushi, Shirakawa Hisashi, Nakazawa Takanobu, Hashimoto Hitoshi, Kaneko Shuji	4. 巻 42
2. 論文標題 Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112149	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 Nagashima Takashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Nagase Masashi, Morishima Mieko, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi, Watabe Ayako M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates fear-induced suppression of feeding in male mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35634-2	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 Tanuma Masato, Niu Misaki, Ohkubo Jin, Ueno Hiroki, Nakai Yuka, Yokoyama Yoshihisa, Seiriki Kaoru, Hashimoto Hitoshi, Kasai Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Acute social defeat stress activated neurons project to the claustrum and basolateral amygdala	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-022-00987-8	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 Endo Fumito, Kasai Atsushi, Soto Joselyn S., Yu Xinzhu, Qu Zhe, Hashimoto Hitoshi, Gradinaru Viviana, Kawaguchi Riki, Khakh Baljit S.	4. 巻 378
2. 論文標題 Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eadc9020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.adc9020	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 Ago Yukio, Yokoyama Rei, Asano Satoshi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 223
2. 論文標題 Roles of the monoaminergic system in the antidepressant effects of ketamine and its metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109313	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 Shintani Yusuke, Hayata-Takano Atsuko, Yamano Yui, Ikuta Mankato, Takeuchi Rei, Takuma Kazuhiro, Okada Takuya, Toyooka Naoki, Takasaki Ichiro, Miyata Atsuro, Kurihara Takashi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 631
2. 論文標題 Small-molecule non-peptide antagonists of the PACAP receptor attenuate acute restraint stress-induced anxiety-like behaviors in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.079	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 Takemoto Tomoya, Baba Masayuki, Yokoyama Kazumasa, Kitagawa Kohei, Nagayasu Kazuki, Ago Yukio, Seiriki Kaoru, Hayata-Takano Atsuko, Kasai Atsushi, Mori Daisuke, Ozaki Norio, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 15
2. 論文標題 Oxytocin ameliorates impaired social behavior in a mouse model of 3q29 deletion syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-022-00915-w	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 Kawano Shotaro, Baba Masayuki, Fukushima Hotaka, Miura Daiki, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 605
2. 論文標題 Autism-associated ANK2 regulates embryonic neurodevelopment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 45 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.03.058	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 Niu Misaki, Kasai Atsushi, Tanuma Masato, Seiriki Kaoru, Igarashi Hisato, Kuwaki Takahiro, Nagayasu Kazuki, Miyaji Keita, Ueno Hiroki, Tanabe Wataru et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Clastrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabi6375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abi6375	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 Yoshinaga Satoshi, Shin Minkyung, Kitazawa Ayako, Ishii Kazuhiro, Tanuma Masato, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi, Kubo Ken-ichiro, Nakajima Kazunori	4. 巻 24
2. 論文標題 Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102277	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 Kawaguchi Chihiro, Shintani Norihito, Hayata-Takano Atsuko, Hatanaka Michiyoshi, Kuromi Ai, Nakamura Reiko, Yamano Yui, Shintani Yusuke, Nagai Katsuya, Tsuchiya Soken, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Lipocalin-type prostaglandin D synthase regulates light-induced phase advance of the central circadian rhythm in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01281-w	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 Niu Misaki, Kasai Atsushi, Seiriki Kaoru, Hayashida Misuzu, Tanuma Masato, Yokoyama Rei, Hirato Yumi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Altered Functional Connectivity of the Orbital Cortex and Striatum Associated with Catalepsy Induced by Dopamine D1 and D2 Antagonists	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 442 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-01006	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 Kitagawa Kohei, Matsumura Kensuke, Baba Masayuki, Kondo Momoka, Takemoto Tomoya, Nagayasu Kazuki, Ago Yukio, Seiriki Kaoru, Hayata-Takano Atsuko, Kasai Atsushi, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takano	4. 巻 14
2. 論文標題 Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZWT/Q1038R mouse model of autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00769-8	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12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 脳疾患の病態解析へ向けた脳イメージングとシステム薬理学
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 全脳イメージング技術を用いた精神疾患の病態解析
3. 学会等名 第42回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中澤敬信, 橋本均, 橋本亮太
2. 発表標題 精神疾患の基礎臨床連携研究
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹本智哉, 馬場優志, 北川航平, 永安一樹, 勢力薫, 早田敦子, 笠井淳司, 吾郷由希夫, 田熊一敞, 橋本亮太, 橋本均, 中澤敬信
2. 発表標題 ヒト染色体3q29領域欠失を導入した自閉スペクトラム症モデルマウスの社会行動異常はオキシトシンの投与により回復する
3. 学会等名 第143回日本薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠井淳司
2. 発表標題 不安関連行動を制御する新たな神経回路
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Hashimoto, Misaki Niu, Masato Tanuma, Kaoru Seiriki, Yukio Ago, Shun Yamaguchi, Atsushi Kasai
2. 発表標題 Claustrum mediates stress-induced anxiety responses and stress resistance
3. 学会等名 ACNP2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山玲, 吾郷由希夫, 笠井淳司, 田沼将人, 林田美鈴, 島崎雄人, 樋口桃子, 五十嵐久人, 勢力薫, 山口瞬, 中澤敬信, 橋本謙二, 橋本均
2. 発表標題 アールケタミンの抗うつ作用発現には島皮質が関与する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Kohei Kitagawa, Masayuki Baba, Tomoya Takemoto, Masato Tanuma, Misuzu Hayashida, Shun Yamaguchi, Yukio Ago, Kaoru Seiriki, Atsuko Hayata-Takano, Kazuhiro Takuma, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto, Takanobu Nakazawa
2. 発表標題	Intranasal oxytocin administration suppresses social contact-induced neural activity in a POGZ-Q1038R mutant mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名	Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	田沼将人, 笠井淳司, 宮司溪汰, 大久保仁, 橋本均
2. 発表標題	不安様行動時における前障神経細胞のカルシウムイメージング
3. 学会等名	Neuro2022
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題	Unbiased and hypothesis-free approach to study the brain and its disorders using whole-brain imaging technique
3. 学会等名	ASCEPT2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Atsushi Kasai, Kaoru Seiriki, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題	全脳活動地図と経時的活動が示す不安様行動の制御機構
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 Misaki Niu, Atsushi Kasai, Kaoru Seiriki, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 全脳レベルの活動・回路マッピングから解き明かすストレス脳
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021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	笠井 淳司 (Kasai Atsushi) (40454649)	大阪大学・薬学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	勢力 薫 (Seiriki Kaoru) (90802918)	大阪大学・薬学研究科・助教 (14401)	

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		
米国	University of California Los Angeles	California Institute of Technology	