

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05371・20K20379

研究課題名（和文）高速三次元計測と局所場光摂動による自在な細胞機能編集技術の開発

研究課題名（英文）Development of cell function editing technology with fast 3D measurement and local-field light perturbation

研究代表者

清末 優子（Mimori-Kiyosue, Yuko）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90568403

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、高解像型ライトシート顕微鏡「格子光シート顕微鏡」の国内初号機を構築し、微小領域の光刺激による細胞操作技術の導入を目指した。構築した顕微鏡を用いて、細胞分裂や運動における細胞骨格の三次元動態や、細胞突起の切断により細胞外小胞が生成される過程の追跡に成功した。光刺激は、空間位相変調器で生成したベッセルビームを掃引することで、サブミクロン～数ミクロンの領域へ照射した。また、2光子顕微鏡を用いて、励起光をホログラフィック光路によって～100個のマルチスポットで生体に作成し、発生した蛍光を100-400Hzで検出することに成功した。これらの技術を高度化しつつ細胞への応用に取り組んでいる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の光学顕微鏡技術は三次元的な細胞動態を追跡するための時空間分解能が不十分であったため、これまでの細胞生物学は限られた情報から議論されてきた。この限界を打開するために開発され、従来の～千倍の情報を取得できる「格子光シート顕微鏡」を国内に確立したことは、細胞生物学の発展において重要な意義がある。さらに、微小領域の光刺激技術やホログラフィック多点刺激は、多様な目的の細胞操作に応用できる。これらの技術が細胞生物学的知識を飛躍的に向上させることは、基礎研究における知識の集積のみならず、医学や創薬研究においても重要な役割を果たす基盤となる。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research project was to construct a "lattice light-sheet microscope" and to introduce cell manipulation techniques by optical stimulation to micro area. Using the constructed microscope, we succeeded in visualizing the three-dimensional dynamics of the cytoskeleton in cell division and migration, and the process by which extracellular vesicles are generated by cleavage of cell protrusions. The optical stimuli were irradiated to targeted submicron to several micron regions by sweeping Bessel beams. In addition, using two-photon microscopy, excitation light was created in living organisms in ~100 multi-spots by holographic optical pathways, and the fluorescence generated was successfully detected at 100-400 Hz. We are working to apply these technologies to cells while advancing their sophistication.

研究分野：細胞生物学

キーワード：高解像ライブイメージング 格子光シート顕微鏡 ベッセルビーム ホログラフィ

1. 研究開始当初の背景

ライブセルイメージング技術は、分子や機能の動態を解析して細胞生物学的知識を獲得するために不可欠なツールである。特に、1990年後半に実用化された GFP 技術は、分子の標識やレポーターとして蛍光ライブセルイメージングのポテンシャルを飛躍的に高めた。しかしその一方で、当時の蛍光顕微鏡の性能は、三次元空間での分子や細胞の動きに追従できず、また、分解能の不足と分解能の異方性のために微細な立体構造の正確な形状をとらえることができず、ライブイメージングで取得できる情報には限界があった。

そこで本研究者がライブイメージング技術の向上を目指す取り組みを進める中で、Eric Betzig 博士 (ハワード・ヒューズ医学研究所) によって 2011 年に発表された、1 ミクロン以下の厚みの超薄ライトシートを用いたベッセルビーム顕微鏡による細胞の三次元動態映像が、従来の光学顕微鏡手法よりも顕著に高い空間分解能を有しており、特に光軸 (z) 方向の解像力の向上により等方的な三次元分解能に優れていることを認め、共同研究を開始した。初期のベッセルビーム顕微鏡は時間分解能が不十分であったが、マルチビーム化して時間分解能を向上した「格子光シート顕微鏡 (lattice light-sheet microscope: LLSM)」が完成し、本研究者も参画して 2014 年に初めて発表した (Science 346, 1257998, 2014)。

2. 研究の目的

(1) LLSM 技術の完成後、本研究者は LLSM を国内に導入する準備を進めてきた。本研究課題の期間中に国内 1 号機となる LLSM を完成し、高い時空間分解能を利用した細胞生物学研究を推進した。

(2) さらに、細胞局所を光刺激する手法を開発し、高解像ライブセルイメージングと細胞機能操作の融合を目指した。

3. 研究の方法

(1) LLSM の構築と利用

LLSM は、Betzig 研究室から技術情報の提供を受けて構築した。

格子光シートは、自己干渉により発生する非回折ビームであるベッセルビーム技術を応用して生成する (図 1)。ベッセルビームは、主ビームの周囲に無視できない強度を持つサイドローブを同時に発生させるため、背景光の発生による画質低下と光毒性の増加の問題があった。そこでベッセルビームのマルチ化の試みを進める中で、ベッセルビームを最適な間隔で配置すると

(2D 格子)、ビーム同士の干渉によりサイドローブの大部分が消失し、主ビームに対してサイドローブの強度比が少ないパターンを生成できることが分かった。また、マルチビーム化により、撮影速度が 7 倍程度高速化でき、細胞全体を 1 秒以内に三次元スキャンできる時間分解能を実現した。複雑なビームパターンを生成するため、ビームは空間位相変調器を用いてパターン化して対物レンズに入射し、対物レンズの先で 2D 格子が生成される。2D 格子をガルバノミラーを用いて掃引することでバーチャルなライトシートを形成し、その中をサンプルを通過させることによってスキャンする。この光学系は複雑で構築の難易度が高いため、Betzig 研究室の設計を踏襲して構築した。

構築した LLSM を用いて、カバーガラス上に二次元培養した細胞や、マトリゲルに包埋したオルガノイド等の三次元培養細胞の撮影を行った。

(2) 光刺激法の開発

刺激光としては、まず、非回折ビームであるベッセルビームを用いて、細胞内部でのビームの挙動を検証した。細胞内での散乱等でビーム形状が乱れると意図した刺激パターンの形成が困難となるため、細胞内部でもビーム形状が保たれるかどうかを調べた。

研究分担者らは、これまでに開発してきた、ニコン C1 顕微鏡をベースとした 2 光子ホログラフィック顕微鏡の技術改良を行った。

4. 研究成果

(1) LLSM の構築と利用

LLSM は Betzig 研究室の設計に沿って構築を完了し、ビームパターンと PSF 計測により期待される性能を確認した。

LLSM を用いて細胞の時系列 3D 撮影を行い、カバーガラ

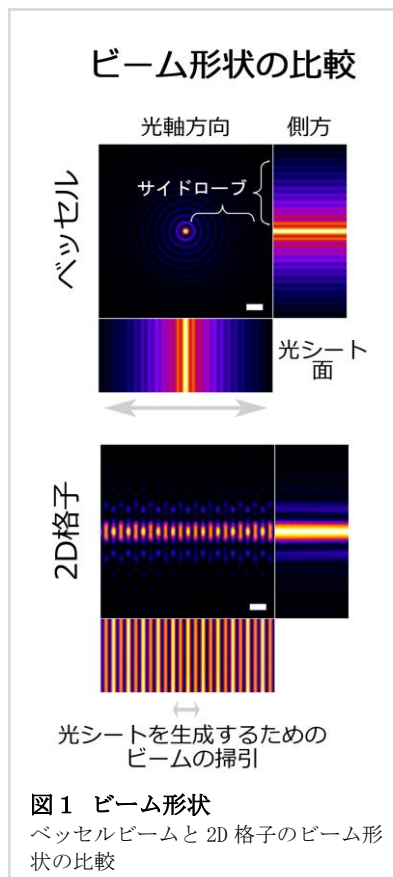


図 1 ビーム形状
ベッセルビームと 2D 格子のビーム形状の比較

ス上に播種した、細胞膜を TagRFP-membrane で標識した Cos7 細胞を事例として、撮影した画像を回転させて異なる方向から全体画像、スライス画像を生成し、歪みの少ない x y z 解像力を確認した (図 2)。1 ミクロン以下の厚みの細胞のラッピング構造や突起構造は、z 分解能が不足する共焦点顕微鏡等では正確な形状をとらえることができず、これまでは電子顕微鏡を用いないと観察することができなかった^①。LLSM では、その三次元解像力と高速性、および低侵襲性により、膜の 1 枚 1 枚の動きを明確にとらえながら、300 回以上にわたり時系列撮影が可能である。

また、H2B-EGFP と 2xLyn-TagRFP を発現するマウス腸管腫瘍オルガノイドを用いて、三次元培養細胞画像を評価した (図 3)。上皮細胞層を形成する細胞の輪郭を正確にトレースすることができたが、撮影の向きにより細胞が重なる場所では、2 層目の細胞画像はボケが顕著になった。立体的なサンプルの 2 層目より深い位置では、解像力を維持するためには補償光学等による補正が必要である。

細胞生物学における実践応用として、集団運動する上皮細胞の細胞間接着と葉状仮足の位置関係^②や、ナノファイバー上を一次元運動する細胞のアクチン動態^③、細胞突起が切断されて細胞外小胞が生成される過程^④などにおいて、従来手法ではとらえることができなかった細胞構造の三次元動態の視覚化に成功した。

(2) 光刺激法の開発

細胞内部で形状を変えずに伝搬できるビームとしては、非回折ビームであるベッセルビームが適していると考えられた。空間光変調器を用いて 1 本のベッセルビームを生成して H2B-EGFP を発現する細胞に照射し、その側方視画像からビーム形状を計測した。ベッセルビームは約 10~20 ミクロンの距離にわたって顕著な変形や減衰は認められず、細胞内部に局所的な照射領域を形成することができることを確認した。しかし、細胞が重なり合う場合は、2 層目以降はボケや減衰が見られた。深部刺激のためには 2 光子励起などの利用が適していると考えられた。

ベッセルビームは、ガルバノミラーを用いて x および y 方向に掃引することができ、またサンプル側もピエゾステージで任意の距離を移動できる。これらの組み合わせにより、最小で 0.5 ミクロン径の領域から数ミクロン幅の領域に刺激光を照射することができる。刺激光は、GFP や RFP のブリーチングの場合には 488nm や 560nm レーザーを用い、オプトジェネティクスの場合には 445nm レーザー等を用いることができる。必要に応じて任意の波長のレーザーを導入することも可能である。しかし UV レーザーは用いた空間光変調器の反射率が低く、十分な強度を得にくかったので、システムの変更かレーザー導入経路の変更が望ましいと考えられた。

研究分担者らは、2 光子ホログラフィック顕微鏡の技術改良を行い、光スポット数、スポット位置に関わらず、均質な光刺激を行なうための位相最適化法を搭載した。さらに細胞刺激の為に刺激レーザー光の形状を最適化した。この最適化した刺激光を用いて、50 個-100 個の細胞を 30Hz で刺激することが可能となった。次に、2 光子励起した蛍光画像を CCD カメラで取得することができれば LLSM に応用できると考え、2 光子励起光をホログラフィック光路によってマルチスポットで生体に作成し、発生した蛍光光を CCD カメラで検出することに成功した。このモードで ~100 個の神経細胞活動の計測が 100-400Hz で可能になった。

さらに、光刺激実験のアプリケーションのために、光スイッチング蛍光タンパク質 mEos4 融合ヒストン H2B (H2B-mEos4) ノックインマウスを作製し、腸オルガノイドを樹立した。オルガノイドの一部を色変換し、分散後に色別に細胞をソートしてシングルセル RNA-seq を実施した (図 4)。遺伝子発現解析に十分なクオリティを有する RNA が採取できており、オルガノイドや生体内で標的細胞をマークし採取するために有用なツールであることを確認した。

今後、上記の技術を改良、改変しながら融合していくことで、システムを高度化し、アプリケーションの幅をさらに広げることができる。細胞生物学研究を革新し得る LLSM と、多様な目的

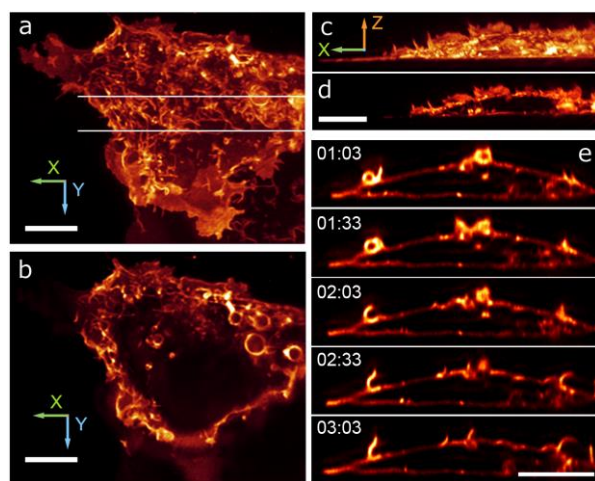


図 2 細胞膜マーカー TagRFP-membrane 発現 Cos7 細胞 (a) 細胞全体の 2D 投影画像。(b) 基盤に平行な面の約 1 μm 厚のスライス画像。(c) 細胞全体の側方視。(a) にラインで示した約 6 μm 幅のスライス画像。(e) 0.1 μm 厚のスライスの時系列画像。スケールバー：10 μm、タイムスケール：分：秒。

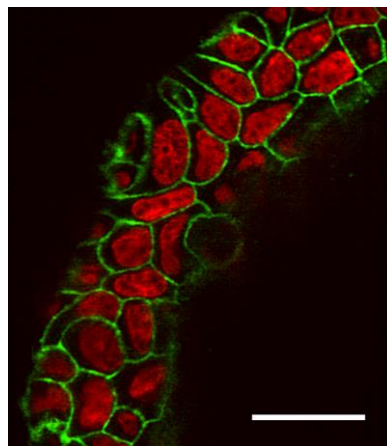
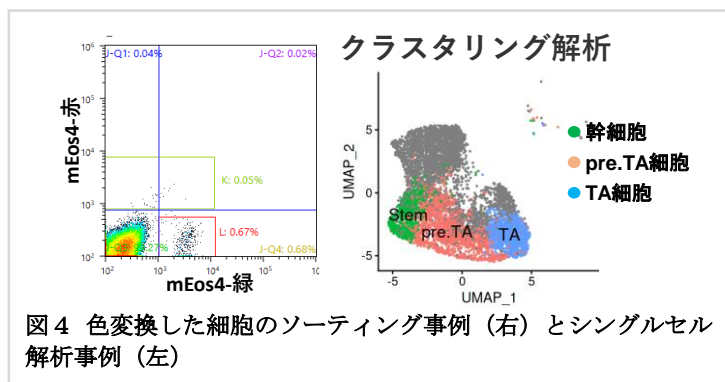


図 3 マウス腸管腫瘍オルガノイドの 0.1 μm 厚のスライス画像
緑：細胞膜、赤：核、
スケールバー：20 μm

に有用である光刺激ツールとも、今後の細胞生物学的知識を飛躍的に向上させ、医学研究や創薬においても重要な役割を果たすと期待できる。



<引用文献>

- ① Y Mimori-Kiyosue, Plasma Membrane Shaping, Academic Press, 357-374, 2022
- ② M Ozawa, et al., Journal of Cell Biology, 219, e202006196, 2020
- ③ A Mukherjee, et al., Advanced Science, 2207368, 2023
- ④ T Nishimura et al., Developmental cell, 56, 842-859. e8, 20121

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Quan X, Kato D, Daria V, Matoba O, Wake H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Holographic microscope and its biological application.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.10.012	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 Hirata Y, Nomura K, Kato D, Tachibana Y, Niihara T, Uchiyama K, Hosooka T, Fukui T, Oe K, Kuroda R, Hara Y, Adachi T, Shibasaki K, Wake H, Ogawa W.	4. 巻 15
2. 論文標題 A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 e154611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI154611	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 Hirai A, Sugio S, Nimako C, Nakayama SMM, Kato K, Takahashi K, Arizono K, Hirano T, Hoshi N, Fujioka K, Taira K, Ishizuka M, Wake H, Ikenaka Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Ca2+ imaging with two-photon microscopy to detect the disruption of brain function in mice administered neonicotinoid insecticides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09038-7	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 Kato D, Wake H.	4. 巻 167
2. 論文標題 Myelin plasticity modulates neural circuitry required for learning and behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 11-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.12.005.	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 Norio Yamashita, Masahiko Morita, Hideo Yokota, Yuko Mimori-Kiyosue	4. 巻 9
2. 論文標題 Digital Spindle: A New Way to Explore Mitotic Functions by Whole Cell Data Collection and a Computational Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051255	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 Masayuki Ozawa, Sylvain Hiver, Takaki Yamamoto, Tatsuo Shibata, SRIGOKUL Upadhyayula, Yuko Mimori-Kiyosue, Masatoshi Takeichi	4. 巻 219
2. 論文標題 Adherens junction regulates cryptic lamellipodia formation for epithelial cell migration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202006196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202006196	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 Yuko Mimori-Kiyosue	4. 巻 29
2. 論文標題 Imaging mitotic processes in three dimensions with lattice light-sheet microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chromosome Research	6. 最初と最後の頁 37-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10577-021-09656-3	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 Yoshihiro Kawasaki, Tomoko Hamaji, Koji Owada, Akiko Hayashi, Yuping Wu, Taisaku Nogi, Miwa Okada, Yuta Kouyama, Atsushi Niida, Koshi Mimori, (他11名) Wesley R Legant, Bi-Chang Chen, Eric Betzig, Ron Smits, Riccardo Fodde, Hiroko Oshima, Masanobu Oshima, M Mark Taketo, Tetsu Akiyama, Yuko Mimori-Kiyosue	4. 巻 -
2. 論文標題 APC mutant cells exploit compensatory chromosome alterations to restore tumour cell fitness	5. 発行年 2020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) 10.1101/2020.09.18.303016	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 該当する

1. 著者名 Okada T, Kato D, Nomura Y, Obata N, Quan X, Morinaga A, Yano H, Guo Z, Aoyama Y, Tachibana Y, Moorhouse AJ, Matoba O, Takiguchi T, Mizobuchi S and Wake H	4. 巻 7
2. 論文標題 Pain induces stable, active microcircuits in the somatosensory cortex that provide a new therapeutic target.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 eabd8261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd8261	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 Kato D, Wake H	4. 巻 -
2. 論文標題 Myelin plasticity modulates neural circuitry required for learning and behavior.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	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) 10.1016/j.neures.2020.12.005	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 Ozaki K, Kato D, Ikegami A, Hashimoto A, Sugio S, Guo Z, Shibushita M, Tatematsu T, Haruwaka K, Moorhouse AJ, Yamada H, Wake H	4. 巻 10
2. 論文標題 Maternal Immune activation induces sustained changes in fetal microglia motility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 21378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78294-2	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 該当する

1. 著者名 Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, Chen X, Nair A, Ikegami A, Hwang P, Chan AT, Graves SM, Uweru JO, Ledderose C, Kutlu MG, Wheeler MA, Kahan A, Ishikawa M, Wang YC, Loh YE, Jiang JX, Surmeier DJ, Robson SC, Junger WG, Sebra R, Calipari ES, Kenny PJ, Eyo UB, Colonna M, Quintana FJ, Wake H, Gradinaru V, Schaefer A.	4. 巻 586
2. 論文標題 Negative feedback control of neuronal activity by microglia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	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/s41586-020-2777-8. PMID: 32999463	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 該当する

1. 著者名 清末優子	4. 巻 49
2. 論文標題 光学ハイライト 格子光シート顕微鏡の開発と利用: バイオ研究から光工学に期待すること	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 光学	6. 最初と最後の頁 162-166
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 Yoshihiro Kawasaki, Masaya Miyamoto, Takeaki Oda, Kosuke Matsumura, Lumi Negishi, Ryuichiro Nakato, Sakiko Suda, Naoko Yokota, Katsuhiko Shirahige, Tetsu Akiyama	4. 巻 20(8)
2. 論文標題 The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Rep	6. 最初と最後の頁 e47052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201847052	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 Chew WX, Kaizu K, Watabe M, Muniandy SV, Takahashi K, Arjunan SNV	4. 巻 99
2. 論文標題 Surface reaction-diffusion kinetics on lattice at the microscopic scale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phys Rev E.	6. 最初と最後の頁 42411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.99.042411	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 Arjunan SNV, Miyauchi A, Iwamoto K, Takahashi K	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 pSpatioocyte: a high-performance simulator for intracellular reaction-diffusion systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Bioinformatics	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/s12859-019-3338-8	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 該当する

1. 著者名 川崎善博	4. 巻 -
2. 論文標題 サイクリン依存性キナーゼ関連阻害剤	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	6. 最初と最後の頁 103-112
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 川崎善博	4. 巻 -
2. 論文標題 COX, 酸化ストレス, NO関連阻害剤	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	6. 最初と最後の頁 394-409
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 渡邊 直樹、清末優子	4. 巻 -
2. 論文標題 第32章 細胞骨格・細胞分裂関連薬剤 アクチン細胞骨格系	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	6. 最初と最後の頁 481-500
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 清末優子	4. 巻 -
2. 論文標題 第33章 細胞骨格・細胞分裂関連薬剤 微小管骨格系	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック	6. 最初と最後の頁 501-535
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 Quan X, Kumar M, Matoba O, Awatsuji Y, Hayasaki Y, Hasegawa S, Wake H	4. 巻 43
2. 論文標題 Three-dimensional stimulation and imaging-based functional optical microscopy of biological cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Opt Lett.	6. 最初と最後の頁 5447-5450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OL.43.005447	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 Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, Furuyashiki T	4. 巻 99
2. 論文標題 The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 464-479.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018.06.035	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 Chew, W.-X., Kaizu, K., Watabe, M., Muniandy, S. V., Takahashi, K. & Arjunan, S. N. V.	4. 巻 99
2. 論文標題 Surface reaction-diffusion kinetics on lattice at the microscopic scale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 42411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.99.042411	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 Chew, W.-X., Kaizu, K., Watabe, M., Muniandy, S. V., Takahashi, K. & Arjunan, S. N. V.	4. 巻 98
2. 論文標題 Reaction-diffusion kinetics on lattice at the microscopic scale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 32418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.98.032418	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 Yoav Ravid, Samo Penic, Yuko Mimori-Kiyosue, Shiro Suetsugu, Ales Iglic, Nir S. Gov	4. 巻 10
2. 論文標題 Theoretical model of membrane protrusions driven by curved active proteins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 1153420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmolb.2023.1153420	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 Apratim Mukherjee, Jonathan Emanuel Ron, Hooi Ting Hu, Tamako Nishimura, Kyoko Hanawa Suetsugu, Bahareh Behkam, Yuko Mimori Kiyosue, Nir Shachna Gov, Shiro Suetsugu, Amrinder Singh Nain	4. 巻 10
2. 論文標題 Actin Filaments Couple the Protrusive Tips to the Nucleus through the I BAR Domain Protein IRSp53 during the Migration of Cells on 1D Fibers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 2207368 ~ 2207368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.202207368	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 Mimori-Kiyosue Yuko	4. 巻 -
2. 論文標題 Imaging three-dimensional dynamics of plasma membrane structures using ultrathin plane illumination microscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plasma Membrane Shaping	6. 最初と最後の頁 357 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-323-89911-6.00004-2	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 清末優子	4. 巻 -
2. 論文標題 格子光シート顕微鏡 3Dライブイメージングに最適な高解像度型光シート顕微鏡	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学別冊「生きてるものは全部観る！ イメージングの選び方・使い方100+」	6. 最初と最後の頁 112 ~ 114
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38件（うち招待講演 29件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡による細胞動態3次元時系列計測とデータ解析
3. 学会等名 令和3年度 多元技術融合光プロセス研究会 第5回研究交流会プログラム「光が拓く豊かな未来」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chisato Numa, Hirotaka Nagai, Midori Nagai, Tomomi Yamashita, Yusuke Kawashima, Nobuhiko Ohno, Yosky Kataoka, Yuko Mimori-Kiyosue, Taro Kato, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Roles of synaptic mitochondrial regulations for stress susceptibility
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirotaka Nagai, Midori Nagai, Chisato Numa, Tomomi Yamashita, Yusuke Kawashima, Nobuhiko Ohno, Yosky Kataoka, Shuuichi Shimma, Yuko Mimori-Kiyosue, Taro Kato, Tomoyoshi Soga, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Chronic social stress alters synaptic central metabolism for depression
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大熊英之, 清末優子, 吉川欣亮, 大塚稔久, 土屋恭一郎
2. 発表標題 微小管捕捉因子PHLDB1の脂肪蓄積と肥満関連代謝障害における病態生理学的意義
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡による細胞情報計測
3. 学会等名 ナノテスティング学会 生物計測応用研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡による細胞動態の高時空間分解能計測と情報解析
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第64回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiro Kawasaki, Tetsu Akiyama, Yuko Mimori-Kiyosue
2. 発表標題 Compensatory chromosome alterations to restore tumor cell fitness
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 APC (adenoma polyposis coli) 遺伝子変異が誘起する染色体再編による腫瘍進展のメカニズム
3. 学会等名 第31回日本サイトメトリー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 Physiological and Pathological Functions of Microglia for Brain-Periphery Interactions
3. 学会等名 上原国際シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 脳免疫細胞の生理機能とその破綻による中枢神経系疾患
3. 学会等名 第6回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 精神疾患におけるグリア細胞
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 精神疾患と脳脊髄液・脳血液関門
3. 学会等名 BPNP2021シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 神経細胞・グリアの相互作用と機能制御
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 光で照らすグリア細胞の新規生理機能とその病態への寄与
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 光で階層的に神経・グリア回路活動を叙述し、制御する研究を目指して
3. 学会等名 第3回形態解析ワークショップオンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 光で階層的に神経・グリア回路活動を叙述し、制御する
3. 学会等名 第69回脳の医学・生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 グリアの貪食能による脳の生理・病態制御
3. 学会等名 第64回日本神経化学大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 光で多細胞回路を叙述する研究を目指して
3. 学会等名 日本脳科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 高次脳機能計測・操作のためのホログラフィック顕微鏡
3. 学会等名 第6回CRSTチームミーティング・神戸大学融合研究環極みプロジェクト第7回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 健康社会の創成と国際連携に向けた多次元脳・生体イメージングセンターの構築
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 ミクログリアがコードする情報の読み出しへの挑戦
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 Microglia at the Synapse - Deciphering the Relevant Mechanisms in Schizophrenia
3. 学会等名 Molecular Psychiatry Meeting（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和氣弘明
2. 発表標題 脳-臓器動態を観る
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡による細胞情報計測とこれからのチャレンジ
3. 学会等名 日本学術振興会「光エレクトロニクス第130委員会」第317回研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Mimori-Kiyosue
2. 発表標題 Imaging cells in action: challenges in the future
3. 学会等名 日本細胞生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Mimori-Kiyosue
2. 発表標題 Imaging cells in action with lattice light-sheet microscopy
3. 学会等名 The 18th Mind Brain Conference, Hamamatsu Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Mimori-Kiyosue
2. 発表標題 Introduction
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihiro Kawasaki, Masaya Miyamoto, Kosuke Matsumura, Lumi Negishi, Takeaki Oda, Ryuichiro Nakato2, Sakiko Suda, Naoko Yokota, Katsuhiko Shirahige, Tetsu Akiyama
2. 発表標題 The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis
3. 学会等名 第71回細胞生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Yoshihiro Kawasaki, Masaya Miyamoto, Kosuke Matsumura, Lumi Negishi, Takeaki Oda, Ryuichiro Nakato2, Sakiko Suda, Naoko Yokota, Katsuhiko Shirahige, Tetsu Akiyama
2. 発表標題	The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis
3. 学会等名	第78回日本癌学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	O. Matoba, X. Quan, M. Kumar, Y. Awatsuji
2. 発表標題	Multi-dimensional digital holographic microscopy
3. 学会等名	Optical Design and Testing VIII, Photonics Asia 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	X. Quan, M. Kumar, O. Matoba, Y. Awatsuji, Y. Hayasaki, S. Hasegawa, H. Wake, and M. Morita
2. 発表標題	A New Type of Microscopy for Light Stimulation and 3D Imaging
3. 学会等名	International Workshop on Holography and Related Technologies 2018 (IWH2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	永井 裕崇, 永井 碧, 沼 知里, 山下 朋美, 川島 祐介, 大野 伸彦, 片岡 洋祐, 新聞 秀一, 清末 優子, 加藤 太朗, 曾我 朋義, 古屋敷 智之
2. 発表標題	慢性社会ストレスはシナプスの中央代謝系を変化して抑うつを誘導する
3. 学会等名	第95回日本薬理学会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 沼 知里, 永井 裕崇, 永井 碧, 山下 朋美, 川島 祐介, 大野 伸彦, 片岡 洋祐, 清末 優子, 加藤 太郎, 古屋敷 智之
2. 発表標題 ストレス感受性におけるシナプス性ミトコンドリア制御の役割
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡が拓く細胞情報計測の新たな可能性
3. 学会等名 光シート顕微鏡ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 裕崇, 永井 碧, 沼 知里, 大田 康平, 山下 朋美, 川島 祐介, 大野 伸彦, 片岡 洋祐, 新間 秀一, 清末 優子, 加藤 太郎, 曾我 朋義, 古屋敷 智之
2. 発表標題 慢性社会ストレスによるシナプス構造変化とその分子機序の解析
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 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡による細胞制御機構の探求
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第43回年次大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清末 優子
2. 発表標題 格子光シート顕微鏡が拓くライブイメージングの新たな可能性
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuko Mimori-Kiyosue
2. 発表標題 3D dynamics measurement of microtubules and its 4D analysis
3. 学会等名 EMBO Workshop: Visualizing Biological Data (VIZBI 2023)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023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	和氣 弘明 (Wake Hiroaki) (90455220)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	
研究分担者	川崎 善博 (Kawasaki Yoshihiro) (10376642)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員 (82401)	
研究分担者	的場 修 (MATOBA Osamu) (20282593)	神戸大学・システム情報学研究科・教授 (14501)	削除:2019年3月31日

6. 研究組織（つづき）

	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	ARJUNAN SATYA (Arjunan Satya) (70575125)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	削除：2018年12月25日

	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
研究協力者	ARJUNAN SATYA (Arjunan Satya)		

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	ハワード・ヒューズ医学研究所	マウントサイナイ大学	カリフォルニア大学バークレー校	
その他の国・地域	台湾 中央研究院 (Academia Sinica)			
オーストラリア	オーストラリア国立大学			