

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02223

研究課題名(和文)アルツハイマーモデル動物・辺縁系神経細胞の電気およびCa蛍光活動インピボ同時解析

研究課題名(英文)Electrophysiological and photometrical analysis of limbic neuronal activity in Alzheimer's mice

研究代表者

加藤 伸郎 (KATO, Nobuo)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：10152729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：測光パッチ電極システムを海馬に適用し、最適化した。細胞内カルシウム信号およびシータ波などの神経電気活動のどのような側面がアルツハイマー病の認知機能を反映しているかを探索した。背側CA1野において、歩行による集成的な細胞内カルシウム増加が脳波におけるガンマ振動などの高周波域増強に随伴すること、3xTg-ADモデルではこの随伴性は低く、高周波帯域の脳波活動そのものもまた低下していることを見出した。認知能力の優劣に対して高周波帯域パワーをプロットしたところ、認知能力と高周波パワーが相関していることが解った。電顕レベルでの海馬における興奮性シナプスの密度と認知能力に負の相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海馬の属する辺縁系など脳の深部において、動物行動に起因する脳波活動など脳由来の集成的神経原性電気活動とそれに随伴する集成的細胞内カルシウム増加を同時記録した例は本研究が世界初である。脳の深部に至るほどカルシウム測光は困難になるが、本研究では測光パッチ電極法により克服した。アルツハイマー病モデルにおいて、海馬脳波の高周波成分が認知機能と相関することを見出した。認知異常の背景としてアルツハイマーモデルマウスにおける興奮性シナプスの形成過剰と非同期な細胞内カルシウム流入が示唆され、治療法開発への端緒を得た。

研究成果の概要(英文)：The photometric patch electrode system, originally developed for recording from the avian auditory system, has been applied to the rodent hippocampus and fine-tuned. Instead of the original auditory stimulation, spontaneous walking on a treadmill that elicits theta waves was used to evoke electrical signals of neuronal origin in the hippocampus. We discovered that the high-frequency gamma component in the theta wave accompanies a large calcium transient in wild-type but not Alzheimer's model mice. Cognitive performance measured with the Morris water maze is correlated well with the high frequency theta power at 150-250 Hz. The density of hippocampal excitatory synapses, as measured by EM, was revealed to correlate inversely with the cognitive score. An exuberance of unsynchronized excitatory synaptic volley was implicated for a basis of cognitive impairment.

研究分野：神経生理学・神経解剖学・行動薬理学

キーワード：アルツハイマー病 モデルマウス 測光パッチ電極 細胞内カルシウム シータ波 海馬脳波 認知行動テスト

1. 研究開始当初の背景

(1) アルツハイマー病 (AD) の療法として普及しているのは対症療法であり、AD の病因に基づく治療法ではない。初期アルツハイマー病 (AD) のヒト患者およびマウスモデルでは、原因物質である不溶性アミロイド β ($A\beta$) 沈着に先だって可溶性の細胞内 $A\beta$ が高濃度化する。我々はこの細胞内 $A\beta$ の蓄積により大脳皮質錐体細胞で BK 型カリウムチャネルが抑制されること、そして BK チャネル抑制は活動電位の幅 (持続時間) を延長して、細胞内カルシウム濃度の大きな上昇を招くことを見出した。さらに、BK チャネル活性化剤の脳室慢性投与で認知症状の改善を実証した。次いで、低侵襲の光刺激を 4 週間連日施行すると BK チャネルを活性化し、認知症状にも改善が見られた。

(2) 我々の用いている光刺激がモデル動物認知症状を改善し、治療可能性を示唆しているにもかかわらず、改善の神経生物学的メカニズムは未解明だった。メカニズムの解明は単に治療手段としての光刺激の基盤を強化するだけでなく、シナプス可塑性とカルシウム過剰による細胞死を巡る基礎脳科学上での未解明問題に解決の糸口を与える可能性が高い。特に、細胞内 $A\beta$ による BK チャネル抑制がどのようにして認知異常を導くかのメカニズム解析は、細胞内カルシウムの生理シグナルとしての生体効用と病理的な不利益作用の境界がどのように決められるかの理解につながる。

(3) 動物個体脳におけるカルシウムイメージングと電気生理の同時記録は、2 光子レーザー顕微鏡法による高解像度の画像解析が広く使用されているが、大脳新皮質の表面から 500 μ m までの計測が限界であり、本研究で対象とする辺縁系は解析できない。一方、測光パッチ電極法は神経細胞の電気活動および光応答を記録する電極であり細胞イメージングではないが、電極を通して蛍光測光することで光学解析の深部限界を克服できる。大脳皮質表面に限定されて来たこれまでのシグナル分子動態解析の研究領域を脳組織深部にまで拡張することができる。測光パッチ電極システムはすでに組立が完了して稼働しており、トリ大脳においては同時記録できることが証明されていた。本研究で、これを辺縁系に応用できる条件が整っていた。測光パッチ電極はパッチ電極として神経組織から電気活動を記録すると同時に、蛍光の励起および記録が可能であり、さらに電極先端から各種リガンド、受容体拮抗薬、あるいは $A\beta$ の溶液を局所注入できる。

2. 研究の目的

(1) 測光パッチ電極システムを辺縁系の深部脳に導入し、細胞内カルシウム測光計測と電気生理学的計測が同時施行できるように改良セットアップする。本研究以前はトリ大脳から記録しており、より深い構造への蛍光誘導およびそこからの蛍光導出を円滑に行うために電極を最適化する。改良版を駆使して AD モデルマウス海馬において細胞内 $A\beta$ による BK チャネル抑制がもたらすカルシウム上昇のダイナミクスを調べ、細胞内カルシウム上昇の量や様態がシナプス増強、シナプス抑圧あるいはニューロン死のいずれに対応する程度であるかを検討する。

(2) 海馬ニューロン活動と連動する細胞内カルシウム増加・回路網活動としての海馬脳波・認知行動の三者間関係を解明することが、細胞内 $A\beta$ が BK チャネル抑制を通してカルシウム恒常性を乱して認知異常を導くメカニズムを解明する鍵と考えた。実験手段として、海馬の位置する脳深部で細胞内カルシウム測光計測ができる測光パッチ電極法を導入し、これは電極でもあるため測光と同時に脳波記録のできる利点を生かして、歩行中の AD モデルマウスから海馬 θ 波を計測することにした。マウスの認知能は測光に先立ってモリス水迷路で評価する。こうして単に分子 (イオンチャネル) と行動の二者を関連付ける段階から、 θ 波測定による回路活動評価を中間層として挟んでメカニズム解明へと進む条件がようやく整った。カルシウム測光・海馬 θ 波・認知機能の三者を AD モデルマウスと野生型マウスの 2 グループで比較することにより、三者の関連性がどのように異なるかを解明する。

(3) AD の症状としては認知症状以外に情動症状が知られている。カルシウム測光・

海馬θ波・認知指標に替えて、カルシウム測光・海馬脳波・情動指標の三者関係が、測光パッチ電極法でも検出可能かを調べる。ADに特徴的と考えられる情動症状が実際にADモデルマウスで確認できるかを調べ、次いでその神経生物学的背景を探る。その情動指標とカルシウム測光データおよび海馬脳波との関連性を明らかにする。こうして測光パッチ電極法の有用性の広さを明らかにし、適用範囲を広げることがめざす。

3. 研究の方法

(1) 測光パッチ電極システムを海馬に適用し、測定を最適化する。マウス海馬はトリ大脳に比べて脳表面からの深度が大きい、電極直径も小型化せざるを得ない、神経活動を起こさせるにあたってはトリ大脳(聴覚系 Field-L)のように感覚刺激で直接刺激する手法が採用できない、などの困難点を解決して計測システムをチューニングする。

(2) 海馬からの細胞内カルシウム信号および神経電気活動を同時記録できるようになった測光パッチ電極システムを使って、細胞内カルシウム信号または神経電気活動、または両者のどのような側面がアルツハイマー病の認知機能を反映しているかを探索する。そのため、認知テストによってアルツハイマーモデルマウスおよび野生型マウスの認知能力を予めスコア化した後に、トレッドミル走行速度、集合的細胞内カルシウム増加、脳波の各周波数成分におけるパワーを同時記録し、これらパラメーター間のどこかにおいて相関性を見出す。

(3) 測光パッチ電極法の海馬における適用範囲を広げる。背側海馬は認知機能に、腹側海馬は情動機能に割り振られている。アルツハイマー病が進行すると認知症状にさらに情動症状が重畳する。アルツハイマー病に伴う認知異常に比して、情動異常に関する病態生理解明は遅れている。マウスの情動をスコア化した後に、細胞内カルシウム信号および神経電気活動を同時記録することで情動スコアとの間での相関性を見出す。さらには、適用範囲を海馬に留めず、深部組織における細胞内カルシウム信号および神経電気活動を同時記録ができるという長所を生かすため、海馬以上に深部ないし内部に包まれた組織である脳幹も記録対象になりうる可能性について探索する。

4. 研究成果

(1) 測光パッチ電極の原型となるガラス管パッチ電極のテーパリング形状を様々に変えること、および先端近傍における電極壁の屈折率をシルガード塗布の多寡を試すことにより最適化することにより、測光パッチ電極によって海馬 CA1 野へ供給される光量を飛躍的に増加させることができた。測光色素に関しては、エステル型のカルシウム感受性色素の海馬内投与に替えて、カルシウム感受性タンパク質 GCaMP を持続的発現させることにより高濃度化つまり高感度化が図れるようになった。電気活動の誘発に関しては、覚醒歩行中マウスを頭部固定のままトレッドミル歩行させてシータ波を活発に起こさせ、同時に測光パッチ電極からカルシウム蛍光測光と電気記録を行う手法を開発した(図1)。こうして背側 CA1 野において、歩行による集合的な細胞内カルシウム増加と海馬ニューロンの集合的電気活動における周波域成分との関連性を調べる方法を確立させた。

(2) 背側 CA1 野において、歩行による集合的な細胞内カルシウム増加が脳波におけるガンマ振動などの高周波域増強を随伴すること(図2)、この随伴は 3xTg-AD モデルでは弱く、高周波帯域の脳波活動

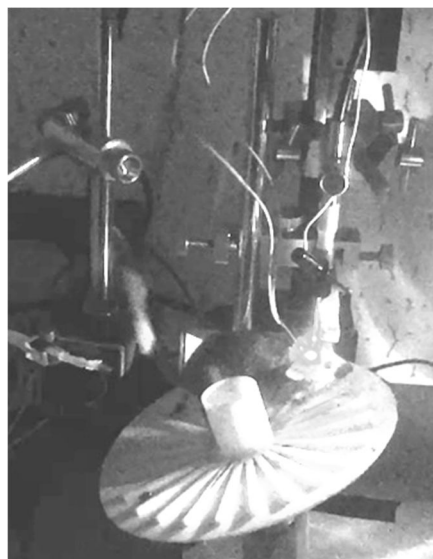


図1: 回転トレッドミル上を歩いているADマウス。頭部を固定し測光パッチ電極を刺入。頭部から上方にかけての高輝度ハローはレーザーの漏洩。

そのものが低下していることを見出した。測光パッチ電極法による計測前にモリス水迷路テストを施行したところ、同じモデルマウスといえども認知能力に優劣があって優れたものは野生型に遜色ない学習成績を示した。認知能力の優劣に対して高周波帯域パワーをプロットしたところ、認知能力と高周波パワーが相関していることが解った。高周波シータ波を 150-200 Hz と 200-250 Hz の 2 つの帯域に分けて解析したところ、いずれにおいても、高周波帯域パワーの増大と、モリス水迷路における認知指標であるゴール到達時間との間に相関がみられた。これは野生型と 3xTg マウスに共通して観測され、相関係数においても両グループで違いはなかったが、3xTg では両指標においてより低いスコアを呈した。

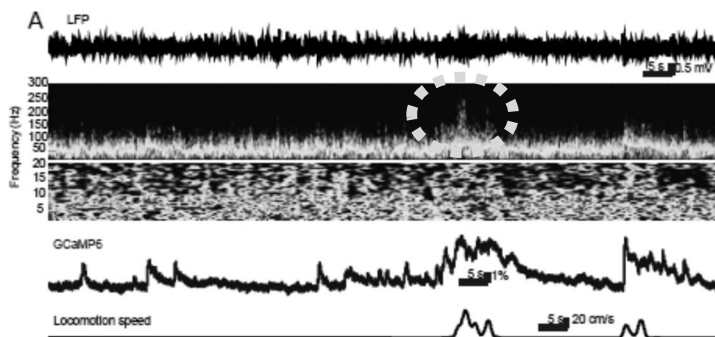


図2: 上から: 海馬 CA1 での局所電場電位(LFP)、LFP 周波数分布、GCaMP の Ca 信号、歩行速度。歩行時の GCaMP 信号増大に合わせて高周波成分が増強されている(灰色円)。

(3) 認知能力と高周波パワーの関連、および高周波パワー増強時に細胞内カルシウム増加もまた増強される現象(図2)のメカニズムを探るひとつのアプローチとして、電顕レベルで海馬シナプス密度を調べた。シナプス密度と認知能力に相関がみられた。高密度ほど認知能力が低くなる相関性が見出されたが、これは一般にアルツハイマー患者でもモデルマウスでも皮質ニューロン興奮性が高まっていることと一致し、シナプス密度が高すぎるために高周波脳波の同期性が薄まってパワーが低下し、その際の細胞内カルシウム増加もまた同期性低下のために随伴性が低下すると解することができる。シナプス数を増やすことよりも、むしろ異常に高まったシナプス密度を低下させることがアルツハイマー病治療に結びつくことが示唆される。

(4) 情動に基づく強化学習である能動回避反応において、モデルマウスでは恐怖反応が誇張されていた。その形態的背景として、腹側海馬から下辺縁皮質への投射においてシナプス分布の分散希釈化が見出された。背側海馬での認知スコアとしてのモリス水迷路に替わる指標として、腹側海馬では能動回避反応スコアを従属因子に採用し、本法適用で得られる高周波パワーと細胞内カルシウム増加を独立因子として採用して解析を進める適用可能性が示唆された。第二に、カルシウム蛍光測光がこれまでインビボで試みられたことのない深部組織において、測光パッチ電極法の適用できる先を探索する目的で、特に脳幹で細胞内アミロイドベータの免疫組織学的な検索を行ったところ、頭頸部筋の運動ニューロン核において多数の陽性細胞が認められた。脳幹運動ニューロンの発火性を測光パッチ電極法で調べることにより、臨床的にアルツハイマー病との関連が指摘されている随伴症状のうち、咀嚼障害などを測光パッチ電極法で解析できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tajima Nobuyoshi, Xiaoyan Liu, Taniguchi Makoto, Kato Nobuo	4. 巻 1864
2. 論文標題 24S-hydroxycholesterol alters activity of large-conductance Ca ²⁺ -dependent K ⁺ (slo1 BK) channel through intercalation into plasma membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 1525 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.05.010	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 Liu Xiaoyan, Tajima Nobuyoshi, Taniguchi Makoto, Kato Nobuo	4. 巻 32
2. 論文標題 The enantiomer pair of 24S and 24R hydroxycholesterol differentially alter activity of large conductance Ca ²⁺ dependent K ⁺ (slo1 BK) channel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 223 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23157	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 Yamamoto Ryo, Furuyama Takafumi, Sugai Tokio, Ono Munenori, Pare Denis, Kato Nobuo	4. 巻 123
2. 論文標題 Serotonergic control of GABAergic inhibition in the lateral amygdala	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00500.2019	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 Ono M, Muramoto S, Ma L, Kato N.	4. 巻 136
2. 論文標題 Optogenetics identification of neuronal type in awake mice with a glass optrode.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57781	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 Ono M, Ito T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibitory Neural Circuits in the Mammalian Auditory Midbrain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Experimental neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1179069518818230	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 Yoshitomi Yasuo, Ikeda Takayuki, Saito Hidehito, Yoshitake Yoshino, Ishigaki Yasuhito, Hatta Toshihisa, Kato Nobuo, Yonekura Hideto	4. 巻 130
2. 論文標題 JunB regulates angiogenesis and neurovascular parallel alignment in mouse embryonic skin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 916 ~ 926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.196303	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 Luo Xianwen, Shui Yuan, Wang Furong, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Impaired retention of depression-like behavior in a mouse model of Alzheimer's disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 IBRO Reports	6. 最初と最後の頁 81 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ibror.2017.05.001	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 Mori Masayuki, He Wentao, Kawasaki Yasuhiro, Kato Nobuo, Kasamaki Yuji, Kanda Tsugiyasu	4. 巻 13
2. 論文標題 Alogliptin, DPP4 Inhibitor, Improved Cognitive and Depressive Function in Obese ApoE ^{-/-} Mice with Modification of BDNF in Hippocampus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3923/ijp.2017.1079.1085	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 Ueta Yoshifumi, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 709
2. 論文標題 Layer-specific modulation of pyramidal cell excitability by electroconvulsive shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134383 ~ 134383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134383	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 Ma Lanlan, Ono Munenori, Qin Ling, Kato Nobuo	4. 巻 391
2. 論文標題 Acoustic trauma induced the alteration of the activity balance of excitatory and inhibitory neurons in the inferior colliculus of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hearing Research	6. 最初と最後の頁 107957 ~ 107957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heares.2020.107957	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 Tanaka Takashi, Ito Tetsufumi, Sumizono Megumi, Ono Munenori, Kato Nobuo, Honma Satoru, Ueno Masaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Combinational Approach of Genetic SHP-1 Suppression and Voluntary Exercise Promotes Corticospinal Tract Sprouting and Motor Recovery Following Brain Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurorehabilitation and Neural Repair	6. 最初と最後の頁 558 ~ 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1545968320921827	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 Xu Feng, Ono Munenori, Ito Tetsufumi, Uchiyama Osamu, Wang Furong, Zhang Yu, Sun Peng, Zhang Qing, Yamaki Sachiko, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 529
2. 論文標題 Remodeling of projections from ventral hippocampus to prefrontal cortex in Alzheimer's mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.25032	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 Shuo Wang, Li Haicong, Muneko Nishijo, Yoshikazu Nishino, Kato Nobuo, Kasamaki Yuji, Ueda Tadashi, Kanda Tsugiyasu	4. 巻 48
2. 論文標題 Combination effects of a fatty diet and exercise on the depressive state and cardioprotection in apolipoprotein E knockout mice with a change in RCAN1 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of International Medical Research	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0300060520964016	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 Kojima Ken, Nishida Akiko T., Tashiro Kei, Hirota Kiiichi, Nishio Takeshi, Murata Miyahiko, Kato Nobuo, Kawaguchi Saburo, Zine Azel, Ito Juichi, Water Thomas R.	4. 巻 303
2. 論文標題 Isolation and Characterization of Mammalian Otic Progenitor Cells that Can Differentiate into Both Sensory Epithelial and Neuronal Cell Lineages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Anatomical Record	6. 最初と最後の頁 451 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ar.24335	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 Tanaka Keiko, Kawamura Meiko, Sakimura Kenji, Kato Nobuo	4. 巻 21
2. 論文標題 Significance of Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis in Relation to Antigen Localization: An Outline of Frequently Reported Autoantibodies with a Non-Systematic Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4941 ~ 4941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144941	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18件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 馬蘭蘭, 小野宗範, 加藤伸郎
2. 発表標題 Aberrant balance between the excitatory and inhibitory neuronal activities in the inferior colliculus after the cochlear insults.
3. 学会等名 第42回神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野宗範, 大森治紀, 村本進司, 山木幸子, 許峰, 馬蘭蘭, 吳祖波, 加藤伸郎
2. 発表標題 Simultaneous in vivo recording of the electrical activities and the signal of fluorescent calcium indicator in the hippocampus of Alzheimer's mouse model.
3. 学会等名 第42回神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhao Qin, 山本亮, 伊藤哲史, 小野宗範, 加藤伸郎
2. 発表標題 Retrograde tracing study on dopaminergic innervations unto the CeA and BNST
3. 学会等名 第42回神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野宗範
2. 発表標題 Simultaneous in vivo recording of the electrical activities and the signal of fluorescent calcium indicator in the hippocampus of Alzheimer's mouse model.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenji Yamamoto, Nobuo Kato
2. 発表標題 Homer1a-mediated resilience against neuronal hyperexcitability by APP and amyloid beta oligomer
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Yamamoto, Tokio Sugai, Nobuo Kato
2. 発表標題 Serotonergic modulation on the inhibitory synaptic transmission in the lateral amygdala.
3. 学会等名 48th Annual Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuo Kato
2. 発表標題 Evaluation of different parameter sets for photic stimulation designed to treat Alzheimer disease
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 Ono M, Ohmori H, Xu F, Kato N.
2. 発表標題 Simultaneous in vivo recording of the local field potential and the signal of fluorescent calcium indicator in the hippocampus of Alzheimer's mouse model.
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 Feng Xu, Munenori Ono, Tetsufumi Ito, Nobuo Kato
2. 発表標題 Morphological analysis of the projection pattern from the hippocampus to the medial prefrontal cortex in Alzheimer mouse model.
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 Ryo Yamamoto, Tokio Sugai, Nobuo Kato
2. 発表標題 Serotonergic modulation on the inhibitory synaptic transmission in the lateral amygdala.
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 小野宗範、馬蘭蘭、加藤伸郎
2. 発表標題 覚醒マウス下丘内の興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの神経活動
3. 学会等名 日本音響学会聴覚研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono M
2. 発表標題 Excitatory and inhibitory neural circuits in the auditory midbrain.
3. 学会等名 FAOPS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野宗範、大森治紀、許峰、呉祖波、加藤伸郎
2. 発表標題 測光電極法を用いた海馬局所電位とカルシウム動態の同時記録
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono M, Ito T, Hori Y, Yamaki S, Xu Feng, Ma L, Yamamoto R, Kato N
2. 発表標題 Immunohistochemical distribution of the beta-amyloid accumulation in the brain of the triple transgenic Alzheimer's model mice.
3. 学会等名 第92回日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本兼司、加藤伸郎
2. 発表標題 Spike width broadening by amyloid precursor protein and intraneural amyloid beta oligomer is counteracted by Homer1a
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 Kenji Yamamoto, Nobuo Kato
2. 発表標題 Homer1a-mediated resilience against neuronal hyperexcitability by APP and amyloid oligomer
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤伸郎
2. 発表標題 電気生理で覗くアルツハイマーうつ関連
3. 学会等名 第197回北陸精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nobuo Kato
2. 発表標題 One way to approach BPSD in Alzheimer's experimentally
3. 学会等名 第七屆同濟神經疾病論壇大會（招待講演）（國際學會）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ito T, Ono M, Oliver DL.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 26
3. 書名 Neuron Types, Intrinsic Circuits, and Plasticity in the Inferior Colliculus.	

〔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	大森 治紀 (OHMORI Harunori) (30126015)	京都大学・医学研究科・名誉教授 (14301)	
研究分担者	小野 宗範 (ONO Munenori) (30422942)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	
研究分担者	山本 亮 (YAMAMOTO Ryo) (30447974)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	

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			
中国	華中科技大学同済医学院	中国医科大学		