

クラスタ/ハブダイナミズムの決定剛軟因子探索における総括研究

領域番号 20B305

令和2年度～令和4年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
学術変革領域研究（B）
研究成果報告書

令和5年6月

領域代表 村山 正宜
理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー

はじめに

脳機能の発現に必要な最小単位は何だろうか？ 大脳皮質は、様々な内外情報に対して、選択的に情報処理を行う局所領域の集合体である。各領域には機能的順位の高い細胞が存在すると考えられており、ハブ細胞と呼ばれる。ある局所回路内のハブ細胞の活性化は、周辺の細胞を賦活し、脳機能を発現させることが知られている。では、こうした局所回路の活性化は脳機能発現の必要十分条件となりうるのだろうか。近年では、領域間相互作用により脳機能が発現すると考えられている。ハブ細胞の特性から推測すると、領域間相互作用にはハブ細胞が関連しているとだろう。本領域では、ハブ細胞を軸とした領域相互作用メカニズムの解明が、脳機能発現の謎を解き明かすヒントになると考える。しかし、これを検証するためには単一細胞レベルで多領域を観察する必要があるが、顕微技術の限界のため、革新的な問いは手つかずのままであった。すなわち、情報伝達の要となるハブ細胞がどのように領域間相互作用に関連するのか、関連するとしたらどのような形態的、遺伝子発現の要因によってハブ細胞と運命づけられるのか。こうした、細胞をハブたらしめる活動・形態・遺伝子発現特徴は全く未知のままであった。本領域では、生体脳における広視野 2 光子顕微観察技術の発展により、大規模神経活動記録が可能になった。単一細胞レベルでのネットワーク解析の結果、多数の細胞と協調的に活動する細胞（ハブ細胞）の存在が明らかになってきている。この細胞は、その活動特徴より、脳機能本計画研究では、世界で唯一の超広視野 2 光子顕微鏡（FASHIO-2PM）を用いた生体脳における大規模カルシウムイメージングを実施し、ハブ細胞が有する発火特性とハブ決定因子を解明するため、超広視野 2 光子顕微鏡を中心に据えた新規技術基盤を開発すること目的とする。

研究組織

領域代表 村山 正宜（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

（総括班）

研究代表者 村山 正宜（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

研究分担者 竹田 晃人（茨城大学 理工学研究科 准教授）

研究分担者 高田 篤（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

（A01 班）

研究代表者 村山 正宜（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

（A02 班）

研究代表者 竹田 晃人（茨城大学 理工学研究科 准教授）

（A03 班）

研究代表者 高田 篤（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

研究協力者 中村 匠
 研究協力者 水野 翔太
 研究協力者 西岡 将基
 研究協力者 原 伯徳

交付決定額（配分額）

	合計	直接経費	間接経費
令和2年度	56,160,000	43,200,000	12,960,000
令和3年度	51,480,000	39,600,000	11,880,000
令和4年度	51,480,000	39,600,000	11,880,000
総計	159,120,000	122,400,000	36,720,000

(単位：円)

研究発表

雑誌論文

村山班 7件

1. 著者名 Omoto Ikumi, Uwamori Hiroyuki, Matsubara Chie, Odagawa Maya, Kobayashi Midori, Kobayashi Kenta, Ota Keisuke, Murayama Masanori	4. 巻 2
2. 論文標題 Protocol for cortical-wide field-of-view two-photon imaging with quick neonatal adeno-associated virus injection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101007~101007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.101007	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 Murayama Masanori, Wake Hiroaki	4. 巻 179

2. 論文標題 Lighting up cosmic neuronal networks with transformative in vivo calcium imaging	5. 発行年 2022 年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1~2
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.04.007	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 Ota Keisuke, Uwamori Hiroyuki, Ode Takahiro, Murayama Masanori	4. 巻 179
2. 論文標題 Breaking trade-offs: Development of fast, high-resolution, wide-field two-photon microscopes to reveal the computational principles of the brain	5. 発行年 2022 年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 3~14
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.03.010	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 Ito Tsubasa, Ota Keisuke, Ueno Kanako, Oisi Yasuhiro, Matsubara Chie, Kobayashi Kenta, Ohkura Masamichi, Nakai Junichi, Murayama Masanori, Aonishi Toru	4. 巻 179
2. 論文標題 Low computational-cost cell detection method for calcium imaging data	5. 発行年 2022 年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 39~50
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.02.008	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 Aonishi Toru, Maruyama Ryoichi, Ito Tsubasa, Miyakawa Hiroyoshi, Murayama Masanori,	4. 巻 179
---	-------------

Ota Keisuke	
2. 論文標題 Imaging data analysis using non-negative matrix factorization	5. 発行年 2022 年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 51～56
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.12.001	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 Goto Akihiro, Bota Ayaka, Miya Ken, Wang Jingbo, Tsukamoto Suzune, Jiang Xinzhi, Hirai Daichi, Murayama Masanori, Matsuda Tomoki, McHugh Thomas J., Nagai Takeharu, Hayashi Yasunori	4. 巻 374
2. 論文標題 Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation	5. 発行年 2021 年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 857～863
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abj9195	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 Ota Keisuke, Oisi Yasuhiro, Suzuki Takayuki,,, Murayama Masanori	4. 巻 109
2. 論文標題 Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas	5. 発行年 2021 年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1810～1824. e9
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2021.03.032	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 —

竹田班 4件

1. 著者名 Shun Kimura, Keisuke Ota, Koujin Takeda	4. 巻 2021
2. 論文標題 Improved neuronal ensemble inference with generative model and MCMC	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment	6. 最初と最後の頁 063501~063501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-5468/abffd5	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 遠藤優介, 竹田晃人	4. 巻 122
2. 論文標題 DCアルゴリズムを用いたSCAD正則化項付きICA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEICE Technical Report	6. 最初と最後の頁 38-42, NC2022-53
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 Ryota Kawasumi, Koujin Takeda	4. 巻 35
2. 論文標題 Automatic Hyperparameter Tuning in Sparse Matrix Factorization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neural Computation	6. 最初と最後の頁 1086~1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/neco_a_01581	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 Shun Kimura, Koujin Takeda	4. 巻 —
2. 論文標題 Generalization of generative model for neuronal ensemble inference method	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 (掲載予定)
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 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 —

高田班 17 件

1. 著者名 Miyake Noriko, Tsurusaki Yoshinori, Fukai Ryoko, Kushima Itaru, Okamoto Nobuhiko, Ohashi Kei, Nakamura Kazuhiko, Hashimoto Ryotao, Hara Toshiro, Uno Yota, Seiwa Chizuru, Ishizuka Kanako, Shirahata Emi, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Ozaki Norio, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	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/s41431-023-01335-7	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 Nakamura Takumi, Takata Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research	5. 発行年 2023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/s41380-023-02005-2	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 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki	4. 巻 -
2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice	5. 発行年 2023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/s41380-023-01988-2	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 Kimura Hiroki, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, Guevara James, Toyama Miho, Hayashi Yu, Kato Hidekazu, Kushima Itaru, Morikawa Mako, Ishizuka Kanako, Okada Takashi, Tsurusaki Yoshinori, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Ogi Tomoo, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Buxbaum Joseph, Ozaki Norio, Sebat Jonathan	4. 巻 12
2. 論文標題 Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes	5. 発行年 2022年

3. 雑誌名 Translational 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/s41398-022-02033-6	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 該当する
1. 著者名 Hara Tomonori, Owada Yuji, Takata Atsushi	4. 巻 68
2. 論文標題 Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 183~191

1. 著者名 Hamanaka Kohei, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi... Okamoto Nobuhiko, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Medicine	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) 10.1186/s13073-022-01042-w	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 Nishioka Masaki, Kazuno An-a, Nakamura Takumi, Sakai Naomi... Oka Takashi, Matoba Nana, Kataoka Muneko, Alkanaq Ahmed N., Hamanaka Kohei, Tsuboi Takashi, Sengoku Toru, Ogata Kazuhiro, Iwata Nakao, Ikeda Masashi, Matsumoto Naomichi, Kato Tadafumi, Takata Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-021-23453-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 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi... Fukuda Hiromi, Koshimizu Eriko, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Fujita Atsushi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiko, Tanaka Fumiaki,	4. 巻 144
---	-------------

Adachi Hiroaki, Matsumoto Naomichi	
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing and Cas9-mediated enrichment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103~1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	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 Aoto Kazushi, Kato Mitsuhiro, Akita Tenpei, Nakashima Mitsuko...Ago Yasuhiko, Tanaka Ryuta, Epstein Orna, Ben-Haim Revital, Heyman Eli, Miyazaki Takehiro, Belal Hazrat, Takabayashi Shuji, Ohba Chihiro, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Fukuda Atsuo, Matsumoto Naomichi, Saito Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6V0A1 encoding the a1-subunit of the V0 domain of vacuolar H ⁺ -ATPases is essential for brain development in humans and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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/s41467-021-22389-5	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 Takata Atsushi, Hamanaka Kohei, Matsumoto Naomichi	4. 巻 —
2. 論文標題 Refinement of the clinical variant interpretation framework by statistical evidence and machine learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Med	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.medj.2021.02.003	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 Miyatake Satoko, Kato Mitsuhiro, Kumamoto Takuma, Hirose Tomonori, Koshimizu Eriko, Matsui Takaaki, Takeuchi Hideyuki, Doi Hiroshi, Hamada Keisuke, Nakashima Mitsuko, Sasaki Kazunori, Yamashita Akio, Takata Atsushi...Takahashi Hidehisa, Tanaka Fumiaki, Ogata Kazuhiro, Ohtaka- Maruyama Chiaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 7
--	-----------

2. 論文標題 De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd2368-2368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2368	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 Hiromoto Yoshitaka, Azuma Yoshiteru, Suzuki Yuichi, Hoshina Megumi, Uchiyama Yuri, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Matsumoto Naomichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Hemizygous FLNA variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-020-00131-9	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 Aoi Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Suzuki Toshifumi, Makino Shintaro, Yamamoto Yuka... Takata Atsushi, Miyake Noriko, Takeda Satoru, Itakura Atsuo, Matsumoto Naomichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 499~507

1. 著者名 Itai Toshiyuki, Hamanaka Kohei, Sasaki Kazunori, Wagner Matias, Kotzaeridou Urania... Takata Atsushi, Miyake Noriko, Takahashi Hidehisa, Miyagi Etsuko, Tsurusaki Yoshinori, Doi Hiroshi, Taguri Masataka, Antonarakis Stylianos E., Nakashima Mitsuko, Saito Hiroto, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 42
2. 論文標題 De novo variants in CELF2 that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 66~76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24130	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 Uchiyama Yuri, Yamaguchi Daisuke, Iwama Kazuhiro, Miyatake Satoko, Hamanaka Kohei, Tsuchida Naomi... Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Efficient detection of copy - number variations using exome data: Batch - and sex - based analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 50~65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24129	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 Sakamoto Masamune, Iwama Kazuhiro, Sekiguchi Futoshi, Mashimo Hideaki, Kumada Satoko, Ishigaki Keiko, Okamoto Nobuhiko, Behnam Mahdihyeh, Ghadami Mohsen, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Saito Hiroto, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Novel EXOSC9 variants cause pontocerebellar hypoplasia type 1D with spinal motor neuronopathy and cerebellar atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 401~407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00853-2	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 Miyake Noriko, Heydari Shermineh, Garshasbi Masoud, Saitoh Shinji, Nasiri Jafar, Hamanaka Kohei, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Beheshti Farnaz Hosseini, Chaleshtori Ahmad Reza Salehi	4. 巻 66
2. 論文標題 The identification of two pathogenic variants in a family with mild and severe forms of developmental delay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 445~448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0809-8	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

学会発表

村山班 14 件

- 村山正宜 Fast, cell-resolution, contiguously-wide two-photon imaging for understanding functional cortical network architectures. 第 11 回 新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム (招待講演) (国際学会) 2020 年

- 村山正宜 Fast, cell-resolution, contiguously-wide two-photon imaging for understanding functional cortical network architectures. 日中脳研究分野 ハイレベル研究者交流会 (招待講演) (国際学会) 2020 年
- 村山正宜 体性感覚野の大規模ネットワーク構造. 第 4 回 感覚研究フロンティア シンポジウム (招待講演) 2020 年
- 村山正宜 Fast, cell-resolution, wide field-of-view two-photon microscopy to reveal functional network architectures across multimodal cortical areas. SPIE High-Speed Biomedical Imaging and Spectroscopy VI (招待講演) (国際学会) 2021 年
- 村山正宜 広視野 2 光子顕微鏡による脳神経ネットワークの in vivo イメージング. レーザー学会学術講演会第 42 回年次大会 (招待講演) 2021 年
- 村山正宜 Thalamo-cortical circuit for expectation moderation in sensory processing of external stimuli. Picower Institute Fall 2021 Symposium Dendrites: Molecules, Structure, and Function (招待講演) (国際学会) 2021 年
- 村山正宜 予期抑制に関わる視床-皮質回路. 生理研研究会 運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明 (招待講演) 2021 年
- 村山正宜 A non-primary thalamocortical circuit controls cortical expectation modulations. 第 44 回日本神経科学大会シンポジウム 2021 年
- 村山正宜 広視野 2 光子顕微鏡で拓くネットワーク生理学. 電気通信大学 脳・医工学研究センターシンポジウム (招待講演) 2022 年
- 村山正宜 広視野 2 光子顕微鏡による脳神経ネットワークの in vivo イメージング. レーザ顕微鏡研究会第 46 回講演会・シンポジウム (招待講演) 2022 年
- 大本育実 知覚記憶時のハブ細胞ダイナミクスにおける皮質間トップダウン入力の生理的役割の解明に向けて. クラスタ/ハブダイナミズムの決定剛軟因子 国際シンポジウム (国際学会) 2023 年
- 村山正宜 Fast and wide field-of-view two photon microscope to understand the brain's large-scale network dynamics. 第 100 回日本生理学会大会 (国際学会) 2023 年
- 村山正宜 Fast and wide field-of-view two photon microscope to understand the brain's large-scale network dynamics. 第 19 回マインドブレインカンファレンス (招待講演) (国際学会) 2023 年

産業財産権の出願・取得状況

特になし

竹田班 12 件 (他 29 件は省略 竹田班 C-19 を参照)

- 木村俊, 竹田晃人, 岩崎唯史, 太田桂輔 神経集団推定法の連続値信号への一般化. 情

報論的学習理論ワークショップ (IBIS2020) 2020 年

- 竹田晃人 圧縮センシングの基礎と応用・最新技術. 日本テクノセンター講習会 2020 年 (招待)
- 竹田晃人 圧縮センシングの基礎と応用・最新技術. 日本テクノセンター講習会 2021 年 (招待)
- 太田桂輔, 木村俊, 竹田晃人, 村山正宜 活動同期性に基づく神経クラスタ推定手法の大規模イメージングデータへの適用. 日本物理学会年次大会 2021 年
- Shun Kimura, Keisuke Ota, Masanori Murayama, Koujin Takeda Fast inference of neuronal ensembles applicable to large scale Ca²⁺ imaging data. The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society 2021 年 (国際)
- 木村俊, 竹田晃人 時間的非正常性を仮定した神経集団推定モデル. 情報論的学習理論ワークショップ (IBIS2021) 2021 年
- 遠藤優介, 竹田晃人 行列分解を用いた fMRI データのエンコーディングに関する研究. NEURO2022 2022 年
- 木村俊, 竹田晃人 神経クラスタ推定法の高次元への一般化. NEURO2022 2022 年
- 斎藤陽平, 竹田晃人 ベイズ推定による神経細胞イメージングデータのパラメータ推定. NEURO2022 2022 年
- 斎藤陽平, 竹田晃人 神経細胞イメージングデータの事後分布およびスパイク推定. 情報論的学習理論ワークショップ (IBIS2022) 2022 年
- 木村俊, 竹田晃人, 太田桂輔, 村山正宜 拡張された機能的神経クラスタ推定法の実データへの適用. 日本物理学会秋季大会 2022 年
- 遠藤優介, 竹田晃人 DC アルゴリズムを用いた SCAD 正則化項付き ICA. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング(NC)研究会 2022 年

産業財産権の出願・取得状況

特になし

高田班 11 件

- 高田篤 自閉スペクトラム症のゲノム解析. 日本人類遺伝学会第 65 回大会 2020 年
- 高田篤 The rare variant genetics of neuropsychiatric disorders; exome sequencing and beyond. The 1st CJK (China-Japan-Korea) International Meeting on Neuroscience (国際学会) 2021 年
- 高田篤 統計学と人工知能で世界標準の遺伝子診断ガイドラインをカイゼンする. AMED ゲノム医療基盤研究開発課・令和 2 年度成果報告会 2021 年
- 高田篤 クラスタ/ハブ細胞を決定する 遺伝子・鍵分子経路の 特定およびヒト疾患 との関連解析. クラスタ/ハブダイナミズムの決定剛軟因子キックオフシンポジウム 2021 年
- 高田篤 クラスタ/ハブ細胞の遺伝子発現特性解明に向けた一細胞シーケンス 解析の取り組み.

次世代脳プロジェクト・冬のシンポジウム 2022 年

- 高田篤 体細胞変異と精神神経疾患. BPCNP4 学会合同年会 2022 年
- 高田篤 5.データ駆動型アプローチによるてんかん性脳症のゲノム解析と分子診断精度向上にむけての取り組み. 第 64 回日本小児神経学会学術集会 2022 年
- 高田篤 クラスター/ハブ細胞を決定する 遺伝子・鍵分子経路の 特定およびヒト疾患 との関連解析. 学術変革 B 領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム 2022 年
- 高田篤 Investigation of newly arising mutations in psychiatric disorders and their implication in abnormal aging. RIKEN Aging Project Annual Meeting 2022 年
- 高田篤 統合失調症のゲノム研究最前線・分かってきたことと、分かっていないこと. 第 17 回日本統合失調症学会 2023 年
- 高田篤 クラスター/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析. 学術変革 B 領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム（国際学会）2023 年

産業財産権の出願・取得状況

特になし

研究成果

総括班

領域の twitter (https://twitter.com/ClusterHub_D) や H P (<https://cluster-hub-dynamism.com/>) を開設し、シンポジウムや研究員募集の告知、論文発表などを発信した。2020 年度では、このシンポジウムでは、領域の概要と目標、各班の紹介を行った。具体的には、村山班は、脳状態毎の超広域神経活動記録とクラスター/ハブ細胞の選択的操作法の開発高田班はクラスター/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析について、竹田班は、脳ネットワークにおける高速・高精度な機能的クラスター/ハブ細胞の検出法の開発について紹介した。その後、アドバイザーと調査官からコメントを頂いた。Q&A では一般参加者から領域全体または各班への質問が多数寄せられ、全体として大変に盛況であった。2021 年度では、領域会議を 3 回、シンポジウムを 1 回開催し、研究の進捗と今後の方針を確認した。若手研究員や学生にも発表してもらい、議論を通して自分の研究を客観的に捉える環境を提供した。シンポジウムでは、領域外で異分野の研究者らを招待し議論することで、参加者自身の研究の視野を広げる環境も提供した。学術調査官、領域アドバイザーにも参加していただき、領域アドバイザーからは今後の計画や進捗に関して質問やアドバイスをいただいた。領域に参画する 3 班から、論文化された成果が紹介され、今後の展開が議論された。その他、シンポジウムで議論された内容の例として、現状、PA-Cre を用いた実験の難易度が高く、これが 3 班連携におけるパイプライン構築のボトルネックになっているので、PA-Cre 利用の代替案などが検討された。2 光子イメージング中の光刺激法が他グループから報告されているが、単一細胞刺激を保証する検証実験が詳細に行われていない現状である。本領域では、しっかりと検証実験が行われるよう、具体的な実験方法が議論された。村山班で取得した大規模データを誰がどのような手法で解析するかなど議論された。

学術的な議論以外にも、計算機サーバーの管理運営方法、大規模データ受け渡し方法等の研究倫理・セキュリティについても議論した。最終年度では、まず 2022 年 12 月に次世代脳プロジェクトにて、オープンなシンポジウムを開催。2023 年 3 月には、領域アドバイザーでありマックスプランクフロリダの研究ディレクターである安田涼平先生を含め、二日間にわたる国際シンポジウムを開催した (<https://cluster-hub-dynamism.com/information/post-241/>)。どちらのシンポジウムでも、領域の概要と目標、各班の紹介を行った。具体的には、村山班は、脳状態毎の超広域神経活動記録とクラスタ/ハブ細胞の選択的操作法の開発、高田班はクラスタ/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析について、竹田班は、脳ネットワークにおける高速・高精度な機能的クラスタ/ハブ細胞の検出法の開発について進捗と研究成果を紹介した。また、領域内外の若手研究者にも講演をしていただき、関連領域の研究者との交流と情報交換を行った。領域自体は 2023 年 3 月で終了するが、引き続き、班員、班友間で共同研究を行い、本領域の研究目的の達成に尽力していくことを確認した。

村山班

研究成果

(1) 睡眠学習中のハブ細胞の生理学的特徴の抽出

触覚覚の固定化に関わる睡眠中の神経活動を記録するため、研究室ですでに確立した触覚覚記憶課題を用い、広視野 2 光子顕微鏡を用いて神経活動をイメージングした。睡眠中の神経活動を記録し、睡眠ステージに対応したネットワーク変遷を解析するには、数時間以上の連続した撮影が必要となる。そこで記録ソフトを長時間記録用に改良して、3 時間以上に及ぶ長時間のイメージングを実施した。長時間記録することで、睡眠中において割合の少ない REM 睡眠中の神経活動も安定して記録できるようになった。こうした広視野 2 光子顕微鏡を用いた実験フローと関連手法についての詳細をまとめ、プロトコル論文として発表した (Oomoto et al., STAR protocols, 2021)。ハブ細胞が記憶の固定化に関連するかを調べるため、触覚覚記憶課題前後におけるハブ細胞集団の構成が時々刻々と変容するかどうかが調べた。その結果、マウスが覚醒記憶を形成すると、ハブ細胞集団の構成が不安定化することを見出した。また、この不安定度はマウスの記憶成績と負の相関にあることを見出した。記憶の固定化には皮質 M2 から S1 へのトップダウン入力が必要であることから (Miyamaoto et al., Science 2016)、この投射経路を選択的に抑制し、ハブ細胞集団の動態とトップダウン入力の因果関係を調べた。その結果、マウスの記憶固定化は阻害され、ハブ集団の不安定化も抑制された。

(2) ハブ細胞の遺伝子発現の特徴の抽出

次に、ハブ細胞の遺伝子発現の特性を調べるため、ハブ細胞に PA-Cre(photo-activatable Cre)を導入する実験を行った。具体的には、光刺激によって遺伝子組み換えを操作できる PA-Cre(photo-activatable Cre) と、Cre 依存的に赤色蛍光たんぱく質である tdTomato を発現する遺伝子組み換えマウスである Ai9 を組み合わせ、光刺激依存的に標的細胞において tdTomato を発現させる手法 (Schindler et al., Sci. Rep., 2015) を応用した。この手法と広視野顕微鏡とを組み合わせるため、複数種類の AAV を混合してマウスに投与する必要がある。観察領域で均一・高密度に複

数遺伝子を発現させることのできる AAV 濃度の条件検討を実施し、現在も条件検討中である。

(3) ハブ細胞の形態学的特徴の抽出

最後に、ハブ細胞の形態的特徴を調べるため、生体内で広視野観察した細胞から電子顕微鏡観察を行う実験系, CLEM (Correlative light and electron microscopy, 光-電子相関顕微鏡法) の確立を目指した。上述した方法で細胞に tdTomato を発現させ、生体内イメージング後に脳スライスを作成し、これを共焦点顕微鏡観察や CT 観察してスライス内での細胞の場所を特定した。その後、特定した領域の電顕顕微鏡観察を行った。生体観察で標的とした複数の細胞から電子顕微鏡観察を行うことができた。今後は、ハブ細胞を標的として形態観察を行い、非ハブ細胞との差異を検討する。

竹田班

研究成果

(1) 高速な神経クラスタ推定アルゴリズムの実データへの適用と実用性の確認

本研究課題に先立って開発した 2 値活動データ中の神経クラスタを高速推定するアルゴリズムについて、先行研究との計算時間の比較を厳密に行い、先行研究に比べ最大 5 倍程度の高速化に成功していることを確認した。かつ本アルゴリズムをマウスの前外側運動皮質の公開神経活動データへ適用し、マウスの神経活動データの取得環境と関連した神経クラスタ構造が正しく抽出されていることを確認した。これにより高速化アルゴリズムの正当性が裏付けられた (Kimura et al., J. Stat. Phys., 2021)。

(2) 連続データ解析のための神経クラスタ推定モデルの一般化

項目(1)で高速化された 2 値活動データに対する神経クラスタ推定アルゴリズムについて、Ca²⁺イメージングデータへの直接適用のために推定モデルの一般化を行った。加えて、非定常な神経クラスタ構造を解析する目的から、クラスタ粒度の調整が可能となるようにアルゴリズムをさらに拡張した (Kimura et al., PLOS ONE, 2023, to appear)。さらに、一般化アルゴリズムを外部刺激下でのマウスの大規模神経活動データ (村山班提供) に適用した結果、外部刺激に対応した適切な神経クラスタ構造が検出された一方で、非自明な神経ネットワーク構造を示唆する結果も得られた。

(3) 局所神経クラスタ内の神経ネットワーク構造の推定法の構築

神経活動データから神経ネットワークを推定する問題については、統計物理学分野の逆イジング問題と関連付けた先行研究が存在するが、先行研究は神経活動データが 2 値の場合のものなので、Ca²⁺イメージングのような連続データに対しては推定モデルを再構築する必要があった。そこで統計物理学の球形スピングラス模型の知見をもとに連続データに対応した推定モデルを構築した。

(4) Ca²⁺イメージング画像から神経細胞位置と神経活動時系列を同時推定する手法の開発

Ca²⁺イメージング画像から神経細胞位置および神経活動時系列を同時推定する手法を新規に開発した。具体的には Ca²⁺イメージング実験を自己回帰モデルで表現した上で隠れマルコフモデルとみなし、隠れ変数に相当する神経活動時系列を確率的に推定する手法を考案した。成果として、Ca²⁺イメージングの公開画像データ中に存在する複数の神経細胞の位置が本アルゴリズムにより正確に推定可能なこと、かつ神経活動時系列も高精度に推定可能なことが確認できた。

(5) 計算機科学の観点からの高速な神経活動データ解析法の開発

大型計算機のハードウェア構造に適したコーディングのプログラミングを行うことで、項目(1)(2)の神経クラスタ解析の計算時間が大幅に短縮できることを確認した。項目(4)の神経細胞位置と神経活動時系列の同時推定についても高速化プログラムを作成中である。

(6) fMRI データから脳内神経情報処理の特徴を適切に抽出する手法の検証と開発

視覚刺激下の被験者より取得された公開 fMRI データに様々な行列分解の手法を適用し、各手法で抽出された特徴量が実際の視覚刺激と正しく対応しているかを機械学習の分類モデルを用い検証した。結果として、疎性を取り入れた行列分解の手法により適切な特徴量が抽出されることが判明し、脳内神経情報処理にスパースコーディングが実現されている傍証を得た。これに関連して、疎性を取り入れた行列分解のアルゴリズムを自身でも開発した(Kawasumi et al., Neural Computation, 2023)。

高田班

研究成果

(1) クラスタ/ハブ細胞を特異的に抽出する技術基盤開発

クラスタ/ハブ細胞のような関心細胞を蛍光標識し、単離した後に scRNA-seq (もしくは single-nucleus RNA-seq: snRNA-seq) 解析を実施した。本研究班は、人工的に発現させた遺伝子を含めて発現量を定量し、発現プロファイルに基づいたクラスタリングを行い、関心細胞の特徴づけを行うための解析パイプラインを構築し、その動作を検証した。より具体的には、関心細胞がどの細胞種クラスタに含まれるかを明らかにし、同じ細胞種クラスタの関心細胞と非関心細胞間での発現変動遺伝子を検出する手法を確立した。また一細胞 cDNA ライブラリ作成の実験プロトコル最適化を進めた。標識分子の種類によっては snRNA-seq では殆ど発現が検出されず、scRNA-seq を行う必要があることなどの tips も取得した。

(2) ハブ細胞を規定する要因の生物学的解釈

(1) のパイプラインを用いて抽出した関心細胞を特徴付ける発現変動遺伝子について、遺伝子オントロジー、疾患ゲノムワイド関連解析、疾患レアバリエーション解析などの結果を用いて、統計的に正確な方法(遺伝子サイズや連鎖不平衡を考慮)で生物学的解釈を行うための手法を確立した。これを自閉症スペクトラム障害(ASD)モデルマウスの scRNA-seq データに適応し、最も強いヒト ASD 関連発現変動を認める細胞種を明らかにした(投稿準備中)。また一部の手法を応用し、ヒト前部帯状回 snRNA-seq データに適応することで、双極性障害との関連が示唆される興奮性神経細胞亜集団を抽出するなどの結果を報告した(Nishioka et al., Nature Communications 2021)ほか、大規模ヒトゲノム解析で見出した新規疾患遺伝子候補と共発現する遺伝子が強く発現している脳部位・細胞種の同定などを行った(投稿準備中)。さらに、ゲノムの三次元構造を考慮することで疾患と関連する非コード領域ゲノム変異を抽出する手法についても提唱し、これを用いて ASD 全ゲノムシーケンスデータを解析した成果をまとめた(投稿中)。

(3) 分類器によるハブ細胞増減疾患の探索

遺伝子発現プロファイルからのハブ性の逆推定については、遺伝子発現情報単独でハブ性を正確に予測するモデルの構築に期間内には至らなかったため、実用化のためには更なる検討を要する。一方、この

課題を進める中で蓄積した知見を活かし、スタートコドン喪失変異の病原性を既存のツールよりも正確に予測する分類器 (Takata et al., Med 2021) や、さまざまな遺伝子アノテーションから有望な神経発達障害遺伝子を探査する機械学習モデル (Hamanaka et al., Genome Medicine 2022) を構築し、その成果を報告した。

(4) その他の関連する研究成果

上記以外に、統合失調症の分子病理についての最新の知見を、研究間の比較統合解析結果を含めてまとめた総説論文 (Nakamura and Takata, Molecular Psychiatry 2023) を報告した他、共同研究を通じて、大規模ゲノムワイド関連解析の結果に基づいた妥当性が高い双極性障害マウスモデルの包括的解析結果を報告した論文 (Yamamoto et al., Molecular Psychiatry 2023) や、日本人を対象としたものとしては最大級の規模の自閉スペクトラム症患者エクソームデータ解析の結果を報告した論文 (Kimura et al., Translational Psychiatry 2022) 等を成果発表した。