

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25250001

研究課題名(和文) 触覚パターン時空間認知の神経回路機構の光遺伝学的研究

研究課題名(英文) Optogenetic study of neural architecture involved in the spatiotemporal tactile pattern recognition

研究代表者

八尾 寛 (Yawo, Hiromu)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：00144353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円

研究成果の概要(和文)：W-TChR2V4ラットを用い、複数ウィスカに時空間パターン光遺伝学刺激を与え、大脳皮質バレル野浅層のニューロン活動を電気生理学的に計測するシステムを構築した。その結果、地理的対応プロジェクションとゾーンプロジェクションが並列的に存在していることが示唆された。ウィスカ光遺伝学刺激によるW-TChR2V4ラット行動の条件付けの反応時間を高い精度で定量するシステムを構築し、早期視覚剥奪群において、知覚閾値が有意に低下していることが示唆された。

マウスS1第5層の入出力を解析するオールオプティカルシステムを構築し、相互抑制の結果、光入力部位の近傍にカラム様構造が創発することを見出した。

研究成果の概要(英文)：The neural activity was electrophysiologically recorded from the surface layer of barrel cortex while the multiple whiskers of a W-TChR2V4 rat were optogenetically stimulated with a certain spatiotemporal pattern. The results suggested the presence of two types of whisker-barrel projections in combination, the zone projection and the topographical projection. Using a W-TChR2V4 rat, the behavioral responses were conditioned with the optogenetic stimulation of whisker area as a cue. The perceptual threshold was evaluated by the response time, which was measured quantitatively with high precision, and was significantly reduced by the early visual deprivation of the animal.

We fabricated an all-optical system to measure the neuronal activity by light in the layer 5 of mouse S1 cortex while providing optogenetic inputs in it. As a result of reciprocal inhibition among cortical neurons, a column-like architecture was functionally emerged around the cortical input.

研究分野：オプトジェネティクス、光遺伝学、神経生理学、イオンチャネル

キーワード：オプトジェネティクス 光遺伝学 大脳皮質 バレル野 知覚閾値 可塑性 相互抑制 カラム様機能構築

1. 研究開始当初の背景

ヒトは触覚などの体性感覚を介して、外界のさまざまな情報をえている。たとえば、皮膚の各部位に与えられた接触、圧力、振動などの情報は、後根神経節などにある感覚ニューロンを経て、大脳皮質体性感覚野のトポグラフィカルに対応した部位へ、point-to-point様式で送られ、体の部位と対応した知覚を生じている。しかし、われわれは触覚を介して、ものの形、大きさ、運動、手触りなどの複合的な知覚を得ている。しかし、これら複合的な知覚が、脳の中でどのように処理されているかに関する神経生理学的研究は、ほとんどなされていない。これは、動物実験において、皮膚をパターン刺激することの技術的困難に帰することができる。マウスやラットのウイスキーパレル野は、体性感覚におけるパターン認識やその発達・可塑性の優れたモデルであり、近年、さまざまなパターン刺激法が考案されてきた (Yang et al., 1996; Sanganahalli et al., 2008; Jadhav and Feldman, 2010; Morita et al., 2011; Jacob et al., 2012)。

研究代表者(八尾)らは、単細胞緑藻類クラミドモナスの光受容タンパク質の一つ、チャネルロドプシン 2 (ChR2)を神経細胞に作らせることにより、光感受性を賦与できることを、世界に先駆けて報告した(八尾・石塚、特願 2005-34529; Ishizuka et al., 2006)。また、thy1.2 プロモーター制御下に ChR2 遺伝子を組込んだトランスジェニックラット (W-TChR2V4) を作製した(Tomita et al., 2009)。このラットの表現型解析から、触覚や深部感覚を掌る大型の脊髄後根神経節細胞に ChR2 が発現していたが、痛覚、温度感覚を掌る小型の後根神経節細胞には発現していないこと、メルケル小体やマイスナー小体などの感覚受容器に入力している感覚神経終末に ChR2 が発現していることを見出した(Ji et al., 2012)。その結果、このラットは、皮膚に照射した青色光を触覚として知覚することを確認した。さらに、申請者らの先行研究により、顔面-頭部の感覚を担っている三叉神経節においても、機械受容ニューロン特異的に ChR2 が発現していること、特に頬ひげ(ウイスキー)の毛包に分布する機械受容神経終末に ChR2 が高密度に分布し、反対側大脳皮質パレル野において、ウイスキー光刺激に対する応答が、ユニット活動の上昇および局所フィールド電位(LFP)の変動として引き起こされることを報告した (Honjoh et al., 2014)。さらに、研究分担者の住吉晃と共同で、小動物用 MRI 装置(Bruker, 7T)を用い、Opto-fMRI の予備実験を実施したところ、ウイスキー毛根の青色光照射に応答した BOLD 信号が反対側パレル領域に認められた。ラットなどの夜行性動物において、ウイスキーは空間認知に関わる重要な感覚器である。各々のウイスキーは大脳皮質パレル野の個々のパレル構造に対応している。そこで、W-TChR2V4

ラットのウイスキー毛根の光刺激により、触覚の時間・空間的なパターン (**optogenetic tactile pattern, OTP**)を作り出し、OTP が大脳皮質において、どのように情報処理されるかの研究を着想するに至った。すなわち、光源(レーザー・LED)とウイスキーの毛根をそれぞれ光ファイバーでつなぎ、コンピューターで作成した時系列パターンで、個々の光源を独立に On-Off することにより、時空間パターンをさまざまに作成し、大脳皮質の応答を Opto-fMRI、マルチユニット計測、Ca²⁺ イメージング、膜電位イメージングなどを組み合わせることにより解析する。また、研究分担者の大原慎也は、改変狂犬病ウイルスベクターによる逆行性標識法により、*in vivo* 脳のある領域に投射するニューロンを同定する手法を確立した実績があり(Ohara et al., 2009)、本手法と OTP を組み合わせることにより、触覚による空間認知に関わる皮質 皮質、視床 皮質の神経回路機構が光遺伝学的に解明されることが期待される。

2. 研究の目的

(1) パレル野内における OTP 時空間認知の神経回路機構を解明する。

(2) OTP 時空間認知に関与したパレル野外の脳領域を同定し、その形成にかかわる皮質 皮質、視床 皮質などの神経回路機構を光遺伝学的に解明する。

(3) OTP パターン認知が可塑的に形成されるのか。その形成にかかわる皮質 皮質、視床 皮質などの神経回路機構を光遺伝学的に解明する。

(4) 触覚と運動、触覚と視覚など他の感覚には、相互に関連がある。OTP 情報と運動や他の感覚の統合にかかわる皮質 皮質、視床 皮質などの神経回路機構を光遺伝学的に解明する。

3. 研究の方法

3.1 パレル野浅層における OTP 時空間認知の神経回路機構の解明

麻酔状態の W-TChR2V4 ラットを脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨を露出し、パレル野の直上に穴をあけ、単極の被覆タングステン電極を刺入した。スパイク活動を同定し、光刺激しながら、局所フィールド電位(LFP)、マルチユニット活動(MUA)を刺激タイミングと同時に連続計測し、ハードディスクに記録した。

オフラインで MUA からシングルユニット活動(SUA)をソートし、そのタイミングを光刺激タイミングと合わせて記録し、自作プログラムで解析した。

3.2 OTP によるラット行動の条件付けおよびクロスモーダル可塑性にともなう体性感覚鋭敏化の定量評価

覚醒状態の W-TChR2V4 ラットを、ヘッドプレートを介して脳定位固定装置に固定し

た。ラット前方に IR センサーを置いてリッキングイベントを計測するとともに、報酬としてのサッカリン水滴を吐出するポンプ、LED ドライバーをインターフェースを介してコンピューター制御した。光刺激およびリッキングイベントのタイミングを記録し、自作プログラムで解析した。

3.3 体性感覚野第 5 層におけるカラム様構造の機能創発

野生型 C57BL/6J マウス成体の麻酔下に、頭蓋骨を露出し、ヘッドチャンバーを装着、固定し、大脳一次知覚野に CaMKII プロモーター制御下にキメラチャンネルロドプシンの一種 CIV1 と蛍光タンパク質 Venus の結合タンパク質を発現する AAV ウイルスおよび CAG プロモーター制御下に Ca^{2+} 感受性蛍光タンパク質の一種 R-CaMP2 を発現する AAV ウイルスを投与した。投与部位のやや前方にマイクロプリズムを挿入し、カバーガラスで覆い、ヘッドチャンバーに接着し、ケージへ戻した。

約 1 か月後に、覚醒下にマウスを正立顕微鏡下に固定し、マイクロプリズムを介し、大脳皮質第 5 層に焦点を当て、2 光子顕微鏡システムで R-CaMP2 蛍光画像を経時的に取得した。

4. 研究成果

4.1 パレル野浅層における OTP 時空間認知の神経回路機構の解明

上部浅層(USL)の 20 サンプル、下部浅層(LSL)の 20 サンプルにおいて、複数の入力にまたがる受容野が多く認められ、明らかに単一刺激のみの受容野を有するのは、USL の 1 例と LSL の 1 例のみだった。また、これらのウイスカが水平方向のゾーンに分布している傾向が共通に認められた。

入力間の相互作用を検証する目的で、モード 2 光刺激データから 2 つのウイスカの組合せすべてについての分散共分散を求め、主成分分析を行った。その結果、USL および LSL から得られた他の多くの例においても、受容野を形成するゾーン入力間にポジティブ、ネガティブの相互作用が認められた。

ウイスカと S1 パレル野の間には、古典的な地理的対応プロジェクションと本研究で見出されたゾーンプロジェクションが並列的に存在ことが示唆された。両者を組み合わせることにより、すばやくかつ正確な情報処理が実現されているのだろう。

4.2 OTP によるラット行動の条件付けおよびクロスモーダル可塑性にともなう体性感覚鋭敏化の定量評価

W-TChR2V4 ラットは、青色光刺激に同期して、リッキング行動するよう条件付けられた。しかし、Wt ラットや青色光刺激と報酬を関連付けない unpaired (Up) コントロール

実験では、光刺激に同期したリッキングは起こらなかった。

条件付けの成立した個体では、光刺激以後最初のリッキングが起こる時間(反応時間)がトライアルセッションの繰り返しの伴い減少する傾向を認めた。そこで、以下に定義する agility を反応速度の定量評価に用いた。

$$Agility = -\log(RT_{75})$$

ここで、 RT_{75} は、反応速度の累積度数が 75% になる値である。青色光刺激による条件付けが成立するに伴い、agility が正の値をとり、コントロール群との間に有意差が認められた。

W-TChR2V4 ラットを、無処置のコントロール群、早期視覚剥奪(Early VD)群、後期視覚剥奪(Late VD)群の 3 群に分け、実験した。Early VD 群においては、生後 26-30 日目、Late VD 群においては、生後 62-66 日目に、それぞれ両眼の視神経を切除した。

ウイスカ光刺激強度と agility の関係から知覚閾値を求めたところ、early VD 群の知覚閾値が、コントロール群や Late VD 群と比べ、有意に低かった。

体性感覚のクロスモーダル可塑性は、視覚喪失の時期に依存し、発達初期の喪失で顕著であることが示唆される。

4.3 体性感覚野第 5 層におけるカラム様構造の機能創発

単一点光刺激は照射部位付近の細胞の活動を引き起こした (length constant < 130 μm)。2 点を同時に刺激した場合、各照射部位への単一点刺激時と比較し応答確率小さくなった。すなわち、2 点間に相互抑制が働いたと言える。

興奮の水平方向の伝搬は狭い範囲に限られており、これを直径 100-300 μm のカラム様構造と捉えることもできる。信号が 5 層に入力されると、L5 錐体細胞間の局所的な興奮性結合と、広範囲に及ぶ抑制性結合により彫塑され、入力部位近傍限定的に活動の同期が起こり、この同期した活動がカラム様構造として自己組織化すると考えられる。その結果、周囲の抑制により、シグナル-ノイズ比の増大した信号が局所的な活動の上昇と、が同期して出力されるのだろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 1 件)

- 1) Koizumi K, Inoue M, Chowdhry S, Bito H, Yamanaka A, Ishizuka T, Yawo H. (2018) Functional emergence of a column-like architecture in layer 5 of mouse somatosensory cortex *in vivo*. *J Physiol Sci*. [Epub ahead of print]. doi:

- 10.1007/s12576-018-0618-4. (査読あり原著論文)
- 2) Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, Kato F, Matsui K, Kobayashi K, Yanagawa Y, Muramatsu SI, Ishizuka T, Yawo H. (2018) Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies *Sci Rep.* 8(1):5435. doi: 10.1038/s41598-018-23810-8. (査読あり原著論文)
 - 3) Tashima R, Koga K, Sekine M, Kanehisa K, Kohro Y, Tominaga K, Matsushita K, Tozaki-Saitoh H, Fukazawa Y, Inoue K, Yawo H, Furue H, Tsuda M. (2018) Optogenetic activation of non-nociceptive A β fibers induces neuropathic pain-like sensory and emotional behaviors after nerve injury in rats. *eNeuro.* 5(1). pii: eNeuro.0450-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0450-17.2018. (査読あり原著論文)
 - 4) Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi K, Kimura M, Isomura Y. (2018) In vivo spiking dynamics of intra- and extratelencephalic projection neurons in rat motor cortex. *Cereb Cortex.* 28(3):1024-1038. doi: 10.1093/cercor/bhx012. (査読あり原著論文)
 - 5) Abe K, Yawo H. (2017) Optogenetic conditioning of paradigm and pattern discrimination in the rat somatosensory system. *PLoS One.* 12(12):e0189439. doi: 10.1371/journal.pone.0189439. (査読あり原著論文)
 - 6) Asano T, Ishizuka T, Yawo H. (2017) Myogenic maturation by optical-training in cultured skeletal muscle cells. *Methods Mol Biol.* 1668:135-145. doi: 10.1007/978-1-4939-7283-8_10. (査読あり原著論文)
 - 7) Tsunoda SP, Prigge M, Abe-Yoshizumi R, Inoue K, Kozaki Y, Ishizuka T, Yawo H, Yizhar O, Kandori H. (2017) Functional characterization of sodium-pumping rhodopsins with different pumping properties. *PLoS One.* 12(7):e0179232. doi: 10.1371/journal.pone.0179232. (査読あり原著論文)
 - 8) Okitsu T, Matsuyama T, Yamashita T, Ishizuka T, Yawo H, Imamoto Y, Shichida Y, Wada A. (2017) Alternative formation of red-shifted channelrhodopsins: noncovalent incorporation with retinal-based enamine-type Schiff bases and mutated channelopsin. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 65(4):356-358. doi: 10.1248/cpb.c17-00054. (査読あり原著論文)
 - 9) Katow H, Kanaya T, Ogawa T, Egawa R, Yawo H. (2017) Regulation of axon arborization pattern in the developing chick ciliary ganglion: Possible involvement of caspase 3. *Dev Growth Differ.* 59(3):115-128. doi: 10.1111/dgd.12346. (査読あり原著論文)
 - 10) Zamani A, Sakuragi S, Ishizuka T, Yawo H. (2017) Kinetic characteristics of chimeric channelrhodopsins implicate the molecular identity involved in desensitization. *Biophys Physicobiol.* 14:13-22. doi: 10.2142/biophysico.14.0_13 (査読あり原著論文)
 - 11) Moriguchi S, Ishizuka T, Yabuki Y, Shioda N, Sasaki Y, Tagashira H, Yawo H, Yeh JZ, Sakagami H, Narahashi T, Fukunaga K. (2016) Blockade of the K_{ATP} channel Kir6.2 by memantine represents a novel mechanism relevant to Alzheimer's disease therapy. *Mol Psychiatry.* doi: 10.1038/mp.2016.187 (査読あり原著論文)
 - 12) Hoque MR, Ishizuka T, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Igarashi H, Mishima T, Kandori H, Yawo H. (2016) A chimera Na⁺-pump rhodopsin as an effective optogenetic silencer. *PLoS One.* 11(11):e0166820. doi: 10.1371/journal.pone.0166820. (査読あり原著論文)
 - 13) Ohta H, Kohno Y, Arake M, Tamura R, Yukawa S, Sato Y, Morimoto Y, Nishida Y, Yawo H. (2016) Adrenergic receptor-mediated modulation of striatal firing patterns. *Neurosci Res.* 112:47-56. doi: 10.1016/j.neures.2016.05.004. (査読あり原著論文)
 - 14) Lee W, Kim D, Rivnay J, Matsuhisa N, Lonjaret T, Yokota T, Yawo H, Sekino M, Malliaras GG, Someya T. (2016) Integration of organic electrochemical and field-effect transistors for ultraflexible, high temporal resolution electrophysiology arrays. *Adv Mater.* 28(44):9722-9728. doi: 10.1002/adma.201602237. (査読あり原著論文)
 - 15) Umeda K, Ishizuka T, Yawo H, Shoji W. (2016) Position- and quantity-dependent responses in zebrafish turning behavior. *Sci Rep.* 6:27888. doi: 10.1038/srep27888. (査読あり原著論文)
 - 16) Igarashi H, Koizumi K, Kaneko R, Ikeda K, Egawa R, Yanagawa Y, Muramatsu S, Onimaru H, Ishizuka T, Yawo H. (2016) A novel reporter rat strain that conditionally expresses the bright red fluorescent protein tdTomato. *PLoS One.* 11(5):e0155687. doi: 10.1371/journal.pone.0155687. (査読あり原著論文)
 - 17) Watanabe S, Ishizuka T, Hososhima S, Zamani A, Hoque MR, Yawo H. (2016) The regulatory mechanism of ion permeation

- through a channelrhodopsin derived from *Mesostigma viride* (MvChR1). *Photochem Photobiol Sci.* 15(3):365-74. doi: 10.1039/c5pp00290g. (査読あり原著論文)
- 18) 八尾寛 (2015) オプトジェネティクス (光遺伝学) の情報革命. *化学と工業* 68(11): 1015-1017 (査読なし総説)
- 19) 八尾寛 (2015) 「巻頭言」光と生命の融合. *光学* 44:415-415 (査読なし総説)
- 20) 石塚徹, 江川遼, 梅田桂子, 東海林互, 八尾寛. 生命機能の光エンジニアリング. (2015) *生物物理* 55:311-316 doi: 10.2142/biophys.55.311. (査読あり総説)
- 21) Hososhima S, Yuasa H, Ishizuka T, Hoque MR, Yamashita T, Yamanaka A, Sugano E, Tomita H, Yawo H. (2015) Near-infrared (NIR) up-conversion optogenetics. *Sci Rep.* 5:16533. doi: 10.1038/srep16533. (査読あり原著論文)
- 22) Notomi T, Kuno M, Hiyama A, Ezura Y, Honma M, Ishizuka T, Ohura K, Yawo H, Noda M. (2015) Membrane depolarization regulates intracellular RANKL transport in non-excitabile osteoblasts. *Bone.* 81:306-314. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.031. (査読あり原著論文)
- 23) Ikeda K, Takahashi M, Sato S, Igarashi H, Ishizuka T, Yawo H, Arata S, Southard-Smith EM, Kawakami K, Onimaru H. (2015) A Phox2b BAC transgenic rat line useful for understanding respiratory rhythm generator neural circuitry. *PLoS One.* 10(7):e0132475. doi: 10.1371/journal.pone.0132475. (査読あり原著論文)
- 24) Gu W, Fukuda T, Isaji T, Hang Q, Lee HH, Sakai S, Morise J, Mitoma J, Higashi H, Taniguchi N, Yawo H, Oka S, Gu J. (2015) Loss of α 1,6-fucosyltransferase decreases hippocampal long term potentiation: implications for core fucosylation in the regulation of AMPA receptor heteromerization and cellular signaling. *J Biol Chem.* 290(28):17566-75. doi: 10.1074/jbc.M114.579938. (査読あり原著論文)
- 25) Hososhima S, Yuasa H, Ishizuka T, Yawo H. (2015b) Near-infrared (NIR) optogenetics using up-conversion system ", Proc. SPIE 9305, Optical Techniques in Neurosurgery, Neurophotonics, and Optogenetics II, 93052R. doi:10.1117/12.2078875 (査読あり原著論文)
- 26) Inaguma A, Tsukamoto H, Kato HE, Kimura T, Ishizuka T, Yawo H, Nureki O, Furutani Y. (2015) Chimeras of channelrhodopsin-1 and -2 from *Chlamydomonas reinhardtii* possess distinctive light-induced structural changes with less protonation change of a key glutamate residue for the gating behavior. *J Biol Chem* 290(18):11623-34. doi: 10.1074/jbc.M115.642256. (査読あり原著論文)
- 27) Kato HE, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Kato Y, Ono H, Konno M, Ishizuka T, Hoque MR, Hososhima S, Kunitomo H, Ito J, Yoshizawa S, Yamashita K, Takemoto M, Nishizawa T, Taniguchi R, Kogure K, Maturana AD, Iino Y, Yawo H, Ishitani R, Kndori H, Nureki O (2015) Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump. *Nature* 521(7550):48-53. doi: 10.1038/nature14322. (査読あり原著論文)
- 28) Hososhima S, Sakai S, Ishizuka T, Yawo H. (2015a) Kinetic evaluation of photosensitivity in bi-stable variants of chimeric channelrhodopsins. *PLoS ONE.* Mar 19;10(3):e0119558. doi: 10.1371/journal.pone.0119558. (査読あり原著論文)
- 29) Asano T, Ishizuka T, Morishima K, Yawo H. (2015) Optogenetic induction of contractile ability in immature C2C12 myotubes. *Sci Rep.* 5:8317. doi: 10.1038/srep08317. (査読あり原著論文)
- 30) Miyako E, Russier J, Mauro M, Cebrian C, Yawo H, Ménard-Moyon C, Hutchison JA, Yudasaka M, Iijima S, De Cola L, Bianco A. (2014) Photofunctional nanomodulators for bioexcitation. *Angew Chem Int Ed.* 53(48):13121-5. (DOI: 10.1002/anie.201407169) (査読あり原著論文)
- 31) Teh DBL, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Regulation of later neurogenic stages of adult-derived neural stem/progenitor cells by L-type Ca²⁺ channels. *Develop Growth Differ.* 56 (8): 583-594. DOI: 0.1111/dgd.12158. (査読あり原著論文)
- 32) 江川遼, 八尾寛. (2014) オプトジェネティクスによる細胞機能の光操作. *細胞* 46 (6): 35-38. (査読なし総説)
- 33) Honjoh T, Ji Z-G, Yokoyama Y, Sumiyoshi A, Shibuya Y, Matsuzaka Y, Kawashima R, Mushiake H, Ishizuka T, Yawo H. (2014) Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2. *PLoS ONE.* 9 (4): e93706. (査読あり原著論文) DOI: 10.1371/journal.pone.0093706.
- 34) 八尾寛 (2014) 光遺伝学とはじめ. *内藤財団時報* 93: 52-52. (査読なし総説)
- 35) 八尾寛, 江川遼. (2014) 光遺伝学に有用なツール開発: 分子、遺伝子導入、光照射の実践. *細胞工学* 33 (3): 243-248. (査読なし総説)
- 36) Uno H, Wang Z, Nagaoka Y, Takada N, Obuliraj S, Kobayashi K, Ishizuka T, Yawo H.

- Komatsu Y, Urisu T. (2014) Improvements in the performance of an incubation-type planar patch clamp biosensor using a salt bridge electrode and a plastic (PMMA) substrate. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 193: 660. (査読あり原著論文)
- 37) Hernandez VH, Gehrt A, Reuter K, Jing Z, Jeschke M, Mendoza Schulz A, Hoch G, Bartels M, Vogt G, Garnham CW, Hiromu Yawo H, Fukazawa Y, Augustine GJ, Bamberg E, Kügler S, Salditt T, de Hoz L, Strenzke N, Moser T. (2014) Optogenetic stimulation of the auditory pathway. *J Clin Invest*. 124 (3): 1114-1129. DOI: 10.1172/JCI69050. (査読あり原著論文)
- 38) Kimura Y, Satou C, Fujioka S, Shoji W, Umeda K, Ishizuka T, Yawo H, Higashijima S. (2013) Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Curr Biol*. 23 (10): 843-849. DOI: 10.1016/j.cub.2013.03.066. (査読あり原著論文)
- 39) 本城達也, 八尾寛 (2013) オプトジェネティクスを用いた *in vivo* ラット脳の双方向性プロービング. *実験医学* 31 (6): 927-933. (査読なし総説)
- 40) Yawo H, Asano T, Sakai S, Ishizuka T. (2013) Optogenetic manipulation of neural and non-neural functions. *Dev Growth Differ*. 55 (4): 474-490. DOI: 10.1111/dgd.12053. (査読あり総説)
- 41) Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiake H. (2013) Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. *PLoS ONE*. 8 (4): e60928. (査読あり原著論文)

〔学会発表〕(計 142 件)

- 1) Yawo H. Rat-Based Systems for Basic and Clinical Optogenetics. Gordon Research Conference on Photosensory Receptors and Signal Transduction, Lucca (Barga), Italy, 2014.4.6-11. (国際、招待)
- 他、141 件。

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 1 件)

名称: 改変された光受容体チャネル型ロドプシンタンパク質

発明者: 八尾寛, 石塚徹

権利者: 国立大学法人東北大学

種類: 特許登録

番号: 5544659

取得年月日: 平成 26 年 5 月 23 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

- 1) <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2015/02/p ress20150205-01.html>
- 2) <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2015/11/p ress20151109-01.html>
- 3) <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2016/05/p ress20160520-02.html>
- 4) <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2016/06/p ress20160613-02.html>
- 5) http://www.tamagawa.jp/research/brain/new s/detail_11787.html
- 6) <https://www.statnews.com/2016/09/01/opto genetics/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

八尾 寛 (YAWO, Hiromu)

東北大学・大学院生命科学研究所・教授
研究者番号: 00144353

(2) 研究分担者

住吉 晃 (SUMIYOSHI, Akira)

東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号: 80612530

大原 慎也 (OHARA, Shinya)

東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号: 10570038

(3) 連携研究者

虫明 元 (MUSHIAKE, Hajime)

東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80219849

石塚 徹 (ISHIZUKA, Toru)

東北大学・生命科学研究所・講師
研究者番号: 10344714

(4) 研究協力者

阿部 健太 (ABE, Kenta)

横山 超一 (YOKOYAMA, Yukinobu)

櫻木 繁雄 (SAKURAGI, Shigeo)

金谷 哲平 (KANAYA, Teppei)

五十嵐 敬幸 (IGARASHI, Hiroyuki)

江川 遼 (EGAWA, Ryo)

細島 頌子 (Shoko Hososhima)

三嶋 孝知 (Takaaki Mishima)

小泉 協 (Kyo Koizumi)

浅野 豪文 (Toshifumi Asano)

本城 達也 (Tatsuya Honjoh)

劉 越人 (Yueren Liu)

HOQUE, Mohammad Razuanul

TEH, Daniel B. L.

ZAMANI, Alemeh