

形態機能医科学講座 脳形態機能学

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	深澤 有吾	平成26年5月～
准教授	黒田 一樹	平成21年10月～（平成30年10月～現職）
助教	村田 航志	平成27年4月～

2. 研究概要

研究概要

私たちが当たり前のように経験している「心（情動）」が脳の中でどの様につくられるのかについては、現在の神経科学の知識でも十分に説明することができません。また、「心」と密接に関連している「意識」や「注意」、「学習」、「記憶」、「判断」、「想像力（創造力）」といった種々の精神神経現象の脳内メカニズムも十分に理解できているとは言えません。しかし、「心」に関する現象が生まれる仕組みがきちんと理解できれば、我々が日常的に抱える様々な問題に対して、より良い対処法を見つめられると考えられます。そこで我々は、「心が作られる構造基盤と分子メカニズム」について、教室員それぞれの経験と興味をもとに研究テーマを選定し、それぞれが独自の研究課題を実施しています。

脳には神経細胞とグリア細胞と呼ばれる固有の細胞が存在し、これらの細胞が緻密に繋がることでネットワークを形成しています。このネットワークが精神活動を形成する基盤となり、「心（情動）」を生み出していると考えられます。そこで我々は、様々な脳機能を担当する神経細胞やグリア細胞が形成するネットワークを明らかにしながら、その微細な構造と神経活動に関連する機能分子の発現分布を定量的に明らかにすることで、これらの細胞が機能を発揮する仕組みを明らかにする研究を進めています。これら細胞が形成する複雑なネットワーク（神経回路）の構造を紐解くことで「脳」の構造を明らかにするとともに、「心（情動）」の生成に大きな影響を持つ「記憶」のメカニズムにも焦点を当てて研究を進め、「心」の仕組みに迫ります。

研究概要

共通テーマ「経験依存的な行動様式獲得の脳内メカニズムの解明」に向かって、各メンバーの興味と得意とする研究手法に基づいて、個々の研究テーマを設定しています。

深澤は、電子顕微鏡レベルの定量的な構造解析と分子局在解析の実験基盤を整備し、新奇環境暴露後のマウス脳内シナプスの分子局在変化と微細構造変化を解析することで、学習の脳内機構を明らかにしようとしています。また、マウスのシナプス結合の微細構造を、三次元走査型電子顕微鏡を用いて解析し、シナプスの設計図を読み取る研究を行っています。この際、学習機能や行動に異常が認められる各種遺伝子変異マウスを解析することで、学習とシナプス構造との関係を明らかにすることを目指しています。

黒田は、生化学的解析や遺伝子工学的実験の経験を活かして、ゲノム編集技術を応用した生体分子局在解析の技術基盤の立ち上げを行っています。

村田は、匂い情報処理と価値付けを担う神経回路についての研究経験を活かして、嗅情報価値判断を行う神経回路の同定を目指した研究を行っています。

また、研究室に所属している大学院学生や学部学生も「脳梗塞後の機能回復を担う神経回路再編成の実態とメカニズムの解明」「慢性歯痛の発症メカニズムの解明と治療法の開発」「アレルギー性鼻炎の食行動への影響とそのメカニズムの解明と治療への応用」など、それぞれの興味に基づいた研究テーマを設定し、精力的に研究を進めています。特に最近新たに取り組んでいる課題として、超音波発声をもとに実験動物の「心（情動）」レベルを「非侵襲的」且つ「客観的」に評価する方法の開発に取り組んでいます。この取組では機械学習の技術を活用し、マウスやラットの様々な「心（情動）」を反映する超音波発声の音声パターンを同定することを目指しています。近い将来これら動物の「心の声」を聞き分けることができるでしょう。

その他、新学術領域研究「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」の支援拠点の一つとして、「凍結切断レプリカ解析実験支援」と「生体組織の3次元超微細構造解析支援」を国内の研究者に提供すると共に、国外の研究者とも共同研究を展開しています。

キーワード

神経科学、神経解剖学、神経病理学、神経解剖学一般、脳科学、行動薬理学、分子解剖学、超微細構造学、行動薬理学、シナプス伝達、神経回路、分子局在、感覚情報処理、学習、記憶、情動、神経細胞死

業績年の進捗状況

シナプス伝達機構の研究では、アルツハイマー病の疾患モデルマウスのシナプスで、加齢に伴って主要なグルタミン酸受容体であるAMPA型グルタミン酸受容体とシナプス可塑性に重要な役割を持つNMDA型グルタミン酸受容体の発現密度が減少すること（Alfaro-Ruiz et al., Int. J. Mol. Sci. 2022, Alfaro-Ruiz et al., Brain Pathol. 2022）を明らかにするとともに、神経細胞の興奮性の制御を担うGABAA受容体とカリウムチャネルの発現変化についても明らかにしました。これらの成果はアルツハイマー病にみられる痴呆や記憶障害の背景にシナプス伝達や可塑性機能の低下、更には神経細胞の興奮性変化が存在することを示唆するもので、これらの分子的变化に基づいた新規治療法の開発の将来性を示唆するものです。一方、記憶学習研究では、運動学習中の小脳において、バグマングリア細胞（アストロサイト）が神経細胞間に形成されるシナプスをもぎ取る様子を捉えることに成功し、記憶機能におけるグリア細胞の役割（重要性）を明らかにしました（Morizawa et al., Nat. Neurosci. 2022）。また、神経因性疼痛のメカニズム解析では、大脳皮質の1次感覚野のアストロサイトで、代謝型グルタミン酸受容体の発現が一貫性におこなることが、慢性的な疼痛を誘導していることを明らかにしました（Danjo et al., J. Exp. Med. 2022）。その他、先端バイオイメージング支援の一環として、上皮細胞間に形成される密着結合（tight junction）形成の分子メカニズムを明らかにする研究成果をあげました（Saito et al., Annals New York Acad. Sci. 2022など4編）。

特色等

神経科学分野の研究では、分子生物学・生化学・形態学・行動薬理学・遺伝子工学、更にはウイルスベクターを用いた遺伝子導入や光遺伝学など、様々な研究手法を高度に融合させて、分子から動物行動までの幅広い視点で解析を進めることが求められます。そこで、これら必要な実験技術を迅速に取り入れて研究を推進しています。また、膜分子局在を電子顕微鏡レベルの解像度で定量的に解析できる独自の手法：凍結切断レプリカ標識法や、近年生物学研究領域に応用された三次元走査型電子顕微鏡を用いた生体超微細構造解析を実施できる施設と技術を持つ点も特色です。

更に、常に内外の研究者と積極的に交流し、多くの共同研究を推進している点も特色です。

本学の理念との関係

本学の理念である「格致：知的好奇心が旺盛で、教養から専門分野まで幅広い知識・技術等を修得しようとする自主的学修姿勢を有する人」、本学医学部の理念である「愛と医術で人と社会を健やかに」を念頭に、研究者一人一人の知的生産性を向上させながら、人間理解や疾患原因の究明、そして治療への応用を目指した研究を行っています。従って、その成果は、本学の理念を具現化すると同時に、国際的な学術研究の進展に貢献できます。

3. 研究実績

区分	総数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
	2016～2021年分	2022年分	2016～2021年分	2022年分
和文原著論文	0	0	—	—
英文論文	ファーストオーサー	4	1	13.106(9.95)
	コファーストオーサー	3	1	10.079(6.923)
	その他	34	9	213.293(213.293)
	合計	39	10	220.521(227.365)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

2215001

Rocio Alfaro-Ruiz, Carolina Aguado, Alejandro Martín-Belmonte, Ana Esther Moreno-Martínez, Jesús Merchán-Rubira, Félix Hernández, Jesús Ávila, Yugo Fukazawa, Rafael Luján: Different modes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor alteration in the hippocampus of P301S tau transgenic mice, Brain Pathology, 33(1), e13115–e13115, 202301, DOI: 10.1111/bpa.13115, #7.611

2215002

Furuse Mikio, Nakatsu Daiki, Hempstock Wendy, Sugioka Shiori, Ishizuka Noriko, Furuse Kyoko, Sugawara Taichi, Fukazawa Yugo, Hayashi Hisayoshi: Reconstruction of functional tight junctions with individual claudin subtypes in epithelial cells, Cell Structure and Function, 48(1), 1–17, 20230120, DOI: 10.1247/csf.22068, #2.29

2215003

Higashi Tomohito, Saito C.Akira, Fukazawa Yugo, Furuse Mikio, Higashi Y. Atsuko, Ono Masahiro, Chiba Hideki: EpCAM proteolysis and release of complexed claudin-7 repair and maintain the tight junction barrier, Journal of Cell Biology, 222(1), e202204079–e202204079, 20230102, DOI: 10.1083/jcb.202204079, #8.077

業績一覧

- 2215004** Saito C Akira, Endo Chisato, Fukazawa Yugo, Higashi Tomohito, Chiba Hideki: Effects of TAMP family on the TJ strand network and barrier function in epithelial cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1517(1), 234-250, 202211, DOI: 10.1111/nyas.14889, #6.499
- 2215005** Alfaro-Ruiz Rocío, Aguado Carolina, Martín-Belmonte Alejandro, Moreno-Martínez Ana Esther, Merchán-Rubira Jesús, Hernández Félix, Ávila Jesús, Fukazawa Yugo, Luján Rafael: Alteration in the synaptic and extrasynaptic organization of AMPA receptors in the hippocampus of P301S Tau transgenic mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(21), 13527-13527, 20221104, DOI: 10.3390/ijms232113527, #6.208
- 2215006** Morizawa M Yosuke, Matsumoto Mami, Nakashima Yuka, Endo Narumi, Aida Tomomi, Ishikane Hiroshi, Beppu Kaoru, Moritoh Satoru, Inada Hitoshi, Osumi Noriko, Hirai Hirokazu, Tanaka Kohichi, Tanaka F. Kenji, Ohno Nobuhiko, Fukazawa Yugo, Matsui Ko: Synaptic pruning through glial synapse engulfment upon motor learning. *Nature Neuroscience*, 25(11), 1458-1469, 20221101, DOI: 10.1038/s41593-022-01184-5, #28.771
- 2215007** Fujiwara Sachiko, Nguyen Phuong Thanh, Furuse Kyoko, Fukazawa Yugo, Otani Tetsuhisa, Furuse Mikio: Tight junction formation by a claudin mutant lacking the COOH-terminal PDZ domain-binding motif. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1516(1), 85-94, 202210, DOI: 10.1111/nyas.14881, #6.499
- 2215008** Martín-Belmonte Alejandro, Aguado Carolina, Alfaro-Ruiz Rocío, Moreno-Martínez Esther Ana, de la Ossa Luis, Aso Ester, Gómez-Acero Laura, Shigemoto Ryuichi, Fukazawa Yugo, Ciruela Francisco, Luján Rafael: Nanoscale alterations in GABAB receptors and GIRK channel organization on the hippocampus of APP/PS1 mice. *Alzheimers Research & Therapy*, 14(1), 136-136, 20220921, DOI: 10.1186/s13195-022-01078-5, #8.835
- 2215009** Maegawa Ayako, Murata Koshi, Kuroda Kazuki, Fujieda Shigeharu, Fukazawa Yugo: Cellular Profiles of Prodynorphin and Preproenkephalin mRNA-Expressing Neurons in the Anterior Olfactory Tubercle of Mice. *Frontiers in Neural Circuits*, 16, 908964-908964, 20220722, DOI: 10.3389/fncir.2022.908964, #3.342
- 2215010** Danjo Y., Shigetomi E., Hirayama Y., Kobayashi K., Ishikawa T., Fukazawa Y., Shibata K., Takanashi K., Parajuli B., Shinozaki Y., Kim. S. K., Nabekura J., Koizumi S: Transient astrocytic mGluR5 expression drives synaptic plasticity and subsequent chronic pain in mice. *J. Exp. Med.*, 219(4), e20210989-e20210989, 20220404, DOI: 10.1084/jem.20210989, #17.579
- b. 原著論文 (審査無)
- c. 原著論文 (総説)
- d. その他研究等実績 (報告書を含む)
- e. 国際会議論文
- 2215011** Rocío Alfaro-Ruiz, Carolina Aguado, Alejandro Martín-Belmonte, Ana Esther Moreno-Martínez, Jesús Merchán-Rubira, Félix Hernández, Jesús Ávila, Yugo Fukazawa, Rafael Luján: Different modes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor alteration in the hippocampus of P301S tau transgenic mice, FENS forum 2022, 20220709
- (3) 和文: 著書等
- a. 著書
- b. 著書 (分担執筆)
- c. 編集・編集・監修
- (4) 和文: 論文等
- a. 原著論文 (審査有)
- b. 原著論文 (審査無)
- c. 総説
- d. その他研究等実績 (報告書を含む)
- e. 国際会議論文
- (B) 学会発表等
- (1) 国際学会
- a. 招待・特別講演等
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演 (口演)
- d. 一般講演 (ポスター)
- 2215012** Rocío Alfaro-Ruiz, Carolina Aguado, Alejandro Martín-Belmonte, Ana Esther Moreno-Martínez, Jesús Merchán-Rubira, Félix Hernández, Jesús Ávila, Yugo Fukazawa, Rafael Luján: Different modes of synaptic and extrasynaptic NMDA receptor alteration in the hippocampus of P301S tau transgenic mice, FENS forum 2022, France, 202207
- e. 一般講演
- f. その他
- (2) 国内学会 (全国レベル)
- a. 招待・特別講演等
- 2215013** 村田 航志: 嗅覚と食へのモチベーションの神経機構, 日本味と匂学会 第56回大会, 仙台, 20220823
- b. シンポジスト・パネリスト等
- c. 一般講演 (口演)
- 2215014** 齋藤 明、東 智仁、深澤 有吾、大谷 哲久、田内 雅士、東 淳子、古瀬 幹夫、千葉 英樹: 密着結合分子オクルディン/トリセルリンはタイトジャンクションストランドのネットワークを形成し上皮バリアを維持する。第128回日本解剖学会全国学術集会, 宮城県仙台市, 20230319
- 2215015** Natsumi Ageta-Ishihara, Yugo Fukazawa, Keizo Takao, Mineko Kengaku, Tsuyoshi Miyakawa, Kaoru Inokuchi, Haruhiko Bito, Makoto Kinoshita: セブチン細胞骨格を介した小胞体の伸長は記憶の長期化の基盤となるポジティブフィードバックを制御する。第45回日本分子生物学学会, 千葉県幕張市, 20221130
- 2215016** 上田(石原)奈津実、深澤有吾、小坂優介、水上真智、高雄啓三、見学美根子、宮川 剛、井ノ口馨、尾藤晴彦、木下 専: シナプス活動依存的な樹状突起スパインへの滑面小胞体伸展は記憶固定化に寄与する。第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220702

業績一覧

d. 一般講演 (ポスター)

- 2215017** 木下 専、三井 利来、鈴木 絢子、岩野 大渡、深澤 有吾、上田 (石原) 奈津実、細川 智永: セブチン細胞骨格中核サブユニットSEPT7は前/後/傍シナプス膜ドメインに局在し、非筋型ミオシンIIB/MYH10と相互作用する, 第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220702
- 2215018** 村田 航志、池戸 優希、領家 崇、黒田 一樹、吉村 仁志、深澤 有吾: 嗜好性の高い食事はラットの50-kHz超音波発声を促進する, 第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220701
- 2215019** 黒田 一樹、石川 達也、村田 航志、深澤 有吾: 脳内の神経細胞膜上におけるサブユニット構成に基づいたCa2+非透過性AMPA受容体の局在解析, 第128回日本解剖学会全国学術集会, 宮城県仙台市, 20230318
- 2215020** 池戸優希、村田航志、領家崇、塩谷和基、眞部寛之、黒田一樹、吉村仁志、深澤有吾: ラット超音波発声によるおいしさ反応測定の試み, 日本味と匂学会 第56回大会, 仙台, 20220823
- 2215021** 謝 敏かく、岩田 圭子、石川 保幸、村田 航志、深澤 有吾、松崎 秀夫: NSF欠損マウスは自閉症様な異常を示す, 第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220630
- 2215022** 浦久保 秀俊、Laxmi Kumar Parajuli、深澤 有吾、岡部 繁男、石井 信、窪田 芳之: コンピュータシミュレーションは樹状突起Ca2+シグナルがヘテロシナプス可塑性のために重要であることを示唆する, 第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220702
- 2215023** 酒井 涼、村田 航志、黒田 一樹、領家 崇、深澤 有吾: ラット脳内出血モデルにおける感覚運動障害の回復と脚内核の残存容積は正の相関を示す, 第45回日本神経科学大会, 沖縄県宜野湾市, 20220630
- 2215024** 前川文子、村田航志、加藤幸宜、加藤永一、領家崇、酒井涼、高林哲司、黒田一樹、藤枝重治、深澤有吾: アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける嗅覚障害の評価, 日本味と匂学会 第56回大会, 仙台, 20220823

e. 一般講演

f. その他

(3) 国内学会 (地方レベル)

a. 招待・特別講演等

- 2215025** 深澤 有吾: 慢性疼痛の機序解明に向けた神経科学研究の最前線, 第65回日本口腔科学会中部地方部会学術集会および学術研修会, 福井 (web開催), 20221002

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

e. 一般講演

f. その他

(4) その他の研究会・集会

a. 招待・特別講演等

- 2215026** 村田 航志: ラット超音波発声のおいしさ反応測定への利用可能性, 2022生理研究会「心的状態の理解に向けた行動・生理的指標の計測と解析」, 岡崎, 20220926

b. シンポジスト・パネリスト等

c. 一般講演 (口演)

d. 一般講演 (ポスター)

e. 一般講演

f. その他

(C) 特許等

区分	内容 (発明の名称)	発明者又は考案者
----	------------	----------

(D) その他業績

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額 (配分額)
区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	研究期間	金額 (配分額)
文部科学省科学研究費補助金	学術変革領域研究 (A)	おいしさから紐解く快情動への身体反応とその神経機構	村田 航志		20210901-20230331	¥3,900,000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (C)	嗅結節による摂食行動制御の神経メカニズムとホメオスタシス	村田 航志	眞部 寛之, 塩谷 和基	20210401-20240331	¥1,170,000
文部科学省科学研究費補助金	国際共同研究強化	マウス嗅結節-腹側淡蒼球経路の機能マッピングで探る快不快情動形成の神経メカニズム	村田 航志		20180401-20230331	¥0

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

区分	機関名	課題名	研究者名	研究期間	契約金額
----	-----	-----	------	------	------

(B) 奨学寄附金

受入件数	2
受入金額	¥3,000,000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学会の委嘱

学会の名称	役職	氏名
日本解剖学会	一般会員 2011～	深澤 有吾
日本解剖学会	代議員 2014～	深澤 有吾
日本顕微鏡学会	一般会員 2017～	深澤 有吾
日本顕微鏡学会	代議員 2021～	深澤 有吾
日本生理学会	「他学会（解剖学会） 連携委員」2018～	深澤 有吾
日本神経科学学会	一般会員	深澤 有吾
北米神経科学学会	一般会員	深澤 有吾
日本解剖学会	一般会員	黒田 一樹
日本神経科学学会	一般会員	黒田 一樹
日本神経化学学会	一般会員	黒田 一樹
日本分子生物学会	一般会員	黒田 一樹
日本解剖学会	一般会員	村田 航志
日本味と匂学会	一般会員	村田 航志
日本神経科学学会	一般会員	村田 航志

(C) 座長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
-----------------	-----	----

(D) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	査読・編集	委員長（主査）・委員 の別	氏名	査読編数
Communications Biology	査読		深澤 有吾	2
Frontiers in Neural Circuits	査読		深澤 有吾	2
Journal of Molecular Histology	査読		深澤 有吾	1
Microscopy	査読		深澤 有吾	1
Neuroscience Letters	査読		深澤 有吾	1

(E) その他