

第3回 形態解析ワークショップ

～多様な顕微鏡を用いて～

9月18日(土)
9:00
START

顕微鏡を用いた生命科学・医学分野での研究は急速に進展しつつあり、一流誌に掲載される多くの学術論文において顕微鏡画像を用いた解析が利用されています。

顕微鏡を用いた形態解析はそれに特化した機器が必要であり、また十分に性能を引き出すには基盤となる知識と経験が必要です。更に近年では新しい物理・化学的な手法を利用した全く新しい顕微鏡技術が次々と開発されており、そのような最先端のイメージング技術を国際競争力を持って開発し、自分の研究に取り入れて行くには個々の研究者の努力に加えて多くの研究者による連携や公的機関による支援、大学や研究機関による施設や設備の提供が必要です。

そこで、日本中の研究者、特にまだ十分に研究費を獲得できていない若手研究者が最先端の技術を活用した研究を発展させるには、世代を超えた研究者の交流を促進し、その中から生まれてくる新しい発想や研究連携の在り方を具体化していくべきだと考えます。このような趣旨から、光学顕微鏡、電子顕微鏡の枠にとらわれずに、これらの顕微鏡技術を活用して、ユニークな生命科学・医学研究を推進しておられる若手研究者のお話を聞き、活発な議論を行う場を設けることといたしました。多くの研究者のご参加を期待しております。

松田 道行 (京都大学大学院生命科学研究科・医学研究科 教授)

望月 直樹 (国立循環器病研究センター研究所 所長)

開催方法： zoom webinar

参加費：無料

参加申込フォーム：<https://go.healthcare.nikon.com/l/924973/2021-08-23/btxy>



申込みフォーム
QRコード

協賛企業 (順不同)：

eppendorf

OPL 株式会社 オプトライン

HAMAMATSU
PHOTON IS OUR BUSINESS

JEOL
Solutions for Innovation

Wako

Genetics NIPPON Genetics Co., Ltd.

HERZ

RIKAKEN HD

mks
Spectra-Physics®

Nikon

問合せ先：形態解析ワークショップ事務局

株式会社ニコンソリューションズ バイオサイエンス営業本部 担当：高橋 恵太

タイムスケジュール

第3回 形態解析ワークショップ

開会の辞

9:30~10:00 岡部 繁男先生 (東京大学 医学系研究科)

セッション1

10:00~10:40 講演1
「生体イメージングによる免疫・炎症動態の解明」
石井 優 先生 (大阪大学大学院医学系研究科)

10:45~11:25 講演2
「組織透明化手法CUBICを用いた睡眠覚醒リズムの理解」
史 蕭逸 先生 (東京大学大学院医学系研究科)

11:30~12:10 講演3
「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」
和氣 弘明 先生 (名古屋大学大学院医学系研究科)

12:15~12:45 休憩
協賛企業紹介 5分×6社

セッション2

12:45~13:25 講演4
「アストロサイトCa²⁺シグナルとシナプス制御」
小泉 修一 先生 (山梨大学大学院総合研究部医学域)

13:30~14:10 講演5
「マクロに見たものをミクロに理解する」
田中 謙二 先生 (慶應義塾大学医学部)

14:15~14:55 講演6
「形態から読み出すミクログリア機能」
小山 隆太 先生 (東京大学大学院薬学系研究科)

15:00~15:20 休憩
協賛企業紹介 5分×4社

セッション3

15:20~16:00 講演7
「脊髄後角アストロサイトを介する新しい痛覚調節メカニズム」
津田 誠 先生 (九州大学薬学研究院)

16:05~16:45 講演8
「がんにおけるエクソソーム含有タンパク質: 転移寄与分子と診断バイオマーカーの解析」
星野 歩子 先生 (東京工業大学 生命理工学院)

フリーディスカッション & 閉会の辞

16:50~17:20 松田 道行 先生 (京都大学大学院生命科学系研究科)
望月 直樹 先生 (国立循環器病研究センター研究所)

要旨

第3回 形態解析ワークショップ

演題 1

10:00 – 10:40

生体イメージングによる免疫・炎症動態の解明

石井 優 大阪大学 大学院医学系研究科/生命機能研究科 免疫細胞生物学 教授
免疫学フロンティア研究センター 教授 (兼任)

生命システムでは「動き」が重要である。多種多様な細胞の動態は時空間的に精緻にコントロールされている。このようなシステムの研究には、「生きた細胞」を、「生きた組織」「生きた個体」の中で解析する必要がある。本講演では、演者がこれまで行ってきた骨髄や免疫組織の生体イメージング研究を中心に紹介し、見ることによって初めて分かった様々な免疫細胞の巧妙な動きとその制御機構について解説する。

演題 2

10:45 – 11:25

組織透明化手法CUBICを用いた睡眠覚醒リズムの理解

史 蕭逸 東京大学大学院 医学系研究科 助教

組織透明化手法CUBIC (Clear and Unobstructed Brain Imaging Cocktails and Computation) 引用 1-4 は、2013年に洲崎 (現順天堂大学教授) らによって開発された蛍光タンパク質のシグナルを保持する水溶性透明化試薬を用いて、光シート顕微鏡による高速な一細胞解像度のイメージングを行い、多個体比較のための情報科学的解析手法や、3D免疫染色や3D解剖学・病理学を適用する解析パイプラインである。そのため、極めて簡便かつ高速に、組織を構成する全ての細胞について、その遺伝子発現や機能動態を蛍光イメージングにより定量することが可能である。

本発表では、主にCUBICの睡眠覚醒研究への応用例と近年開発された最新の全脳1細胞解析の手法引用5について紹介する。

引用 1-5 : Susaki et al., 2014; Tainaka and Kubota et al., 2014; Murakami et al., 2018; Susaki et al., 2020; Mano et al., 2021

演題 3

11:30 – 12:10

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

和氣 弘明 名古屋大学 大学院医学系研究科 分子細胞学 教授

学習・記憶・情動などの高次脳機能は複数の脳領域における個々の神経細胞が時空間的に整然とした活動を奏で、叙述的な神経細胞集団活動 (=神経回路活動) を創出することで効率的に発現する。私たちはこれまで、生体イメージングを用いて、高次脳機能に必要なとされる神経・グリア細胞の構造・機能を可視化し研究を行ってきた。その中で例えば、グリア細胞のシナプス・血液脳関門に対する生理的・病理的制御機構について明らかにし、これらの神経回路活動に対する寄与を抽出してきた。さらに、このような神経・グリア回路活動を再生するために新しくホログラフィック顕微鏡構築し、研究を進めている。今回はこのような光技術を用いた最新の知見について議論したい。

演題 4

12:45 – 13:25

アストロサイトCa²⁺シグナルとシナプス制御

小泉 修一 山梨大学 大学院総合研究部 医学域 薬理学講座 教授、GLIAセンター センター長

グリア細胞が脳機能制御に果たす様々な役割が明らかとなり注目されている。アストロサイトはシナプスを取り囲み、シナプス活動依存的・非依存的に細胞内Ca²⁺を変化させ、種々の分子を産生・放出することでシナプス活動及び構築を積極的に制御している。急性期のシナプス活動の制御では、アストロサイトは細胞内Ca²⁺依存的にATP等のグリア伝達物質を放出することでシナプス伝達をダイナミックに制御すると考えられてきた。しかし最近、このグリア伝達物質放出が細胞内ではなく『細胞外』Ca²⁺依存的に起こることが示唆されている。細胞外Ca²⁺イメージング法の開発とATP放出によるダイナミックなシナプス伝達制御について最近の知見を紹介する。一方細胞内Ca²⁺変化も種々のグリア性因子の産生に重要で、特にシナプス新生因子の放出では中心的な役割を果たす。代謝型glutamate受容体GluR5は、正常アダルトアストロサイトでは発現していないが神経障害性疼痛及びてんかん原誘導時にアストロサイト特異的に発現し、細胞内Ca²⁺上昇亢進の責任受容体として機能する。mGluR5依存的に上昇するアストロサイト細胞内Ca²⁺が異常なシナプス再編及びネットワーク再編を起こし、これら疾患の分子病態で中心的な役割を果たす。このようにアストロサイト内及び外Ca²⁺変化はシナプスの長期及び即時的制御で中心的な役割を果たしており、細胞内及び外ともにさらなるイメージング法の開発が必要であることが示唆される。

演題 5

13:30 – 14:10

マクロに見たものをミクロに理解する

田中 謙二 慶應義塾大学 医学部 精神神経科学教室 准教授、PI

MRIは生きたままの生体の構造を見ることが出来る優れたツールである。特に脳は骨に囲まれているので、骨に穴をあけずにその構造を見ることが出来るMRIは、神経・精神疾患病態の理解に大きく貢献してきた。では、私たちはどこまでMRI信号を理解しているのだろうか。MRI信号が脳のどんな構造・機能に対応しているのだろうか。一つの確実な方法は、あらかじめ分かっている構造・機能をMRIで捉えて、MRI信号を理解することだろう。この研究方法に必要なツールを揃えつつある中で、分かってきたことを皆さんと共有したい。

演題 6

14:15 – 14:55

形態から読み出すミクログリア機能

小山 隆太 東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 医療薬学講座 准教授

脳実質内に存在するグリア細胞のうち、脳内マクロファージと称されることもあるミクログリアは、他の脳内細胞種と比較して動的な形態を示す。すなわち、細胞体から放射状に複数の突起を伸展させ、休むことなく突起を伸縮させる。この動的なミクログリア突起は、細胞外環境の変化を監視する役割を果たすことが示されてきた。我々は特に、ミクログリア突起によるシナプスへの接触と、それに引き続くシナプス貪食に興味を持って研究をしている。本講演では、シナプス貪食におけるミクログリアの形態変化を含め、ミクログリアの動的な形態変化が、その機能とどのように関連するのかについて、我々の最新の知見を紹介する。

脊髄後角アストロサイトを介する新しい痛覚調節メカニズム

津田 誠

九州大学 大学院薬学研究院 薬理学分野 教授

皮膚などへの侵害刺激は、一次求心性神経を介して脊髄後角に入り、神経回路で適切に情報処理・統合され、脳へ伝達されることで生体は侵害刺激の存在を認知し、それに対する適切な行動を誘発する。痛覚情報伝達経路には、グリア細胞も豊富に存在し、これまで神経障害性疼痛などの慢性疼痛に対する重要性が数多く示されてきた。さらに最近では、概ね均一な集団と考えられてきたグリア細胞が、実は非常に不均一な集団を形成していることもわかり始め、世界的な注目を集めている。最近我々は、脊髄アストロサイトの中に、後角の表層に局在するサブセットを発見した。このアストロサイトサブセットは、皮膚への侵害刺激（カプサイシン足底部投与）に応答し、細胞内カルシウム濃度を上昇させる。このカルシウム応答がどのようなシグナルで引き起こされ、脊髄後角での体性感覚情報プロセッシングにどのような影響を及ぼすのかを、脊髄スライスや*in vivo*イメージング、行動薬理学的手法で解析し、表層アストロサイトサブセットが青斑核から脊髄後角へ投射するノルアドレナリン神経シグナルで活性化すること、その活性化により皮膚への軽度機械刺激に対する痛覚過敏が誘発されることを明らかにした。脊髄後角表層に局在する新しいアストロサイトサブセットの研究により、同細胞を介する新しい痛覚伝達調節機構が明らかになった。

がんにおけるエクソソーム含有タンパク質： 転移寄与分子と診断バイオマーカーの解析

星野 歩子

東京工業大学 生命理工学院 准教授、PI

エクソソームとはがん細胞を含めた全ての細胞から産生される小胞である。様々な細胞情報を含み、その情報は体内状態を反映し、数多くの疾患のバイオマーカーとして期待されている。さらに、ヒトの血漿1ミリリットルから何百億から何兆ものエクソソームを回収することができることや、安定性が高いこともエクソソーム研究の活性化に繋がっている。我々は、400以上のがん及び非がんサンプルを含む細胞株、切除組織、血漿、髄液、リンパ液等の様々なヒト由来のエクソソームのプロテオミクス解析を行った。この解析から、血漿由来エクソソームによりがん患者を選別できるかどうかの検討を機械学習により行った。その結果、がん患者と健常者をそれぞれエクソソームに含まれるタンパク質により高精度で同定できることが分かった。更に、血漿由来エクソソーム含有タンパク質により、乳がん、肺がん、膵臓がん、大腸がん、中皮腫の患者をがん種別にも分類できることを確認した (Hoshino et al., Cell 2020)。以上より、今後エクソソーム含有タンパク質が原発不明がんの患者のがん種同定にも役立つ可能性が示唆された。最後に、我々はがん細胞由来エクソソームがバイオマーカーとしてだけでなくがん進展にも寄与する機能分子であることを肺、肝臓、脳転移に関して証明してきた。臓器特異性を有するがん細胞（肺、肝臓、脳）に由来するエクソソームには、エクソソームを臓器別に分布させる“郵便番号”の様な役割をする分子パターン（肺・肝臓はインテグリン、脳はCEMIP）があることを示した。またそのエクソソームは肺の線維芽細胞や上皮細胞、肝臓のクッパー細胞、脳の血管内皮細胞といった転移先の間質細胞に優先的に取り込まれ、それぞれにおいて、転移前にかん細胞由来エクソソームが未来転移先を転移しやすい場へ変換させることを見出しその機構を解明してきた。

(Hoshino et al., Nature 2015; Rodrigues, Hoshino et al., Nature Cell Biology 2019)