様式１

IRES^{2}プロジェクト研究計画書（2025 年度）

系・センター名　次世代半導体センサ科学研究所

氏　　　　名　沼野　利佳　　　　　　　　　　　　　　　・

☑新規　☐継続

研究課題	疾患モデルマウスの長期的脳活動計測と行動解析による発症メカニズムの解明
研究目的	（IRES^2 ・VBL の研究テーマとの関連，および施設・設備使用目的を明らかに） 発症までに時間を要する神経疾患の発症メカニズムの解明とその予防の探索には、疾患モデルマウスを用いて、数か月の安定的な脳の電気生理学的活動や行動解析を実施する実験系が必要である。本学独自のVLS結晶法にて作成した直径が数μmの極小刺入型電極（豊橋プローブ）をマウス脳組織に埋め込むことで、生きたままの疾患モデルマウスの神経細胞の活動電位を、経時的に10か月以上の長期安定記録が、はじめて可能である。また、豊橋プローブを大脳皮質に埋め込んだマウス個体は、手術後、輪回し行動解析が経時的に計測でき、電気生理学的計測と同時に実施できる。 本研究では、様々な脆弱な疾患モデルマウスの脳に、低侵襲の刺入型電極を埋め込み、脳の神経活動を数か月間経時的に計測し、微妙な波形のフェノタイプと行動実験の関連性を探求できる実験系を確立する。具体的には、複数種の疾患モデルマウスについて、定量的な計測を長期継続的に行い、豊橋プローブによる電気生理学的且つ輪回し行動生理学的な計測結果を対応づける。経時的な疾患の特徴的な形質を新たに発見することで、発症メカニズムの解明や、薬剤候補のスクリーニングができる実験系を確立する。 1)　薬剤スクリーニングのための実験系の社会実装：研究期間中に、うつ病や疼痛の疾患モデルマウスについても、豊橋プローブを大脳皮質の感覚神経に埋め込んだマウスで、神経活動実施する実験系を確立し、少なくとも6カ月は経時的に計測する実験系を研究期間内に確立する。 2)　時間薬理学のための実験系の社会実装：豊橋プローブ埋め込んだマウスの長期安定計測の実験系にて、薬剤スクリーニングを実施する。投与時間に関する薬効も同時に測定し、最適投与時間を同定する時間薬理学的スクリーニングを同時に実施する。研究完了後3年以内に、候補薬剤のスクリーニングの実験系を社会に提供することをめざす。 3)　疼痛モデルマウスの計測は、現在メスで実施しているが、オスも類似の方法で疼痛モデルマウスを作成し、計測を試みる。
研究計画及び方法	（過去の経過，研究準備状況等） 疼痛モデルマウスの脳に、市販のタングステン電極にて脳の神経活動を解析し、微妙なフェノタイプと高度な脳波の検索結果との関連性を探求できる短期計測が成功している。具体的には、体性感覚野の光に対する反応をタングステン電極や豊橋プローブにて計測した。疼痛モデルマウスも、光刺激前後の神経活動の発生が遅延し、かつ、静止状態でも発火スパイク数が多く、刺激後１秒後にも光応答反応が長引く傾向があるというフェノタイプがみられた。また、これらの疼痛モデルマウスは、行動生理テストにおいても、野生型とは異なるフェノタイプがみられた。豊橋プローブを野生型のマウスの脳表に移植し、生きたマウスから細胞レベルで神経活動も測定可能であり、同様の波形の異常が確認された。 また、うつ病や疼痛モデルマウスについて体性感覚野の感覚神経の反応を測定し、疼痛減少薬の効果について計測できないかを実施する。また、薬剤の効果を、時間薬理学的な観点からも観察するため、個体の概日リズムを、輪回し活動や脳の中枢時計の概日リズムを発光シグナルの計時変化として観察している。 さらに、オスの疼痛モデルマウスについて作成測定し、メスと比較する。
	（今後の研究計画及び方法，利用希望設備など，IRES^{2}教員と打合せている場合はその状況） 超低侵襲である豊橋プローブにて、脆弱な疾患モデルマウスにおける安定的な脳計測を実施する。まず、豊橋プローブにて、疼痛モデルマウスの脳表に移植し、生きたマウスから1細胞レベルで神経活動を経時的に長期にわたり測定する。また、アルツハイマー病モデルマウスなど疾患モデルマウスについても、視覚野の感覚神経の活動電位を、豊橋プローブにて脳計測を実施し野生型と比較する。また、豊橋プローブを埋め込んだ疾患モデルマウスの異常を行動解析によって測定し、活動電位と行動解析の変化の関係性を探求する。
IRES^2・VBL 内で研究プロジェクトを行う理由	脳計測に用いる豊橋プローブは、EIIRIS・VBL内で作製される。 組換えマウスの脳活動計測、生体内遺伝子発現の確認にて、サンプルを取得・観察するには組み換えマウスを飼育するEIIRIS3にあるSPF条件やコンベンショナル条件のマウス飼育部屋を利用し、脳活動計測、生体内遺伝子発現を確認する必要がある。 厚みのあるサンプルの蛍光シグナルを観察するにはEIIRIS1にある共焦点顕微鏡を利用する必要がある。 これらの実験において、インキュベ施設を含むアイリスの設備・機器を使用するため。柴田教授、EIIRIS 教員である河野教授、鯉田准教授、イノベーションプロジェクトで共同研究しているネッパジーン株式会社の松本光二郎様や渥美 優介様と、EIIRIS3 にある共同利用研究室にて、すでに研究活動を実施している。

研	研 究 者 氏 名	所 属 ・ 職 名	役 割 分 担

究組織	（研究代表者名の後ろに◎を付す）		
	沼野　利佳　◎	EIIRIS・教授	研究計画・実施・発表・特許取得・学生指導
	村松　丈一郎	応用化学・生命工学専攻博士前期課程2年	センサーによる脳活動計測 液滴エレクトロポレーションの実施
	荒尾　友芽	応用化学・生命工学各部 1年	
	河野　剛士	EIIRIS・教授	電極デバイス制作
	栗田　弘史	応用化学生命工学・准教授	液滴エレクトロポレーションの計画・実施
	松本　光二郎	ネッパジーン株式会社係長	液滴エレクトロポレーションの研究計画・実施・発表
	渥美 優介	ネッパジーン株式会社	
	澤畑 博人	茨城工業高等専門学校 国際創造工学科・准教授	電極デバイス制作

研究期間:　　　2025　年 4 月　～　2028　年 3 月（原則として3年間）

（研究期間の始期は，研究を開始した年を記入する。終期は原則として，開始した年から3年後を記入する。）