独立行政法人科学技術振興機構
バイオインフォマティクス推進センター事業

創造的な生物・情報知識融合型の研究開発
平成１７年度採択研究開発課題
（追跡調査報告書）

研究開発課題：
脳スライス中で可視化した神経シナプスの自動解析
（平成１７年１０月～平成２０年９月）

代表研究者氏名：川戸　佳

（東京大学大学院総合文化研究科　教授）

目次

本編

1.　研究開発による成果..1
1.1.　研究開発課題の目標及び新規性・独創性 1
1.2.　研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における
課題の位置づけ 1
1.3.　研究開発終了時の成果概要 1
1.4.　研究開発の達成度 2
2.　研究開発による成果の活用状況や発展状況......................................3
2.1.　構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況..........................3
2.1.1.　データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況 3
2.1.2.　第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例 3
2.1.3.　データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数 . 4
2.2.　課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況............................4
2.2.1.　BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の
継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等） 4
2.2.2.　BIRD 終了後に発表された論文リスト...................................4
2.2.3.　研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ 7
2.3.　現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ......7
3.　研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果......................8
3.1.　バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献.......8
3.1.1.　バイオインフォマティクス分野の研究への貢献 8
3.1.2.　ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）や
その他、科学技術分野の研究への貢献 9
3.2.　人材育成の面から参加研究者の活動状況 9
3.2.1.　研究開発に参加した研究者のキャリアアップ 9
3.3.　社会的及び経済的な効果 10
3.3.1.　研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて
継承または発展した例 10
3.3.2.　その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、
可能性 10

資料編

1.　論文リスト 11
2.　主要論文の被引用回数..18

3. 学会招待講演・基調講演..23
4. 新聞発表等..24
5. 特許出願・成立..24
6. 学会賞等の受賞..24
7. グラントの獲得実績..24
8. 書籍等の執筆実績..25
9. 総説の執筆実績..25
10. 参加研究者の活動状況..26

本調査報告書は平成 26 年 4 月に作成

表紙の代表研究者所属は平成 25 年 10 月時点

1.　研究開発による成果

1.1.　研究開発課題の目標及び新規性・独創性

神経スパインはシナプス後部のことで、記憶の貯蔵場所であり、その密度と形態は記憶能力を表す重要なパラメタで、ホルモン・薬物作用に敏感である。一方、神経細胞の数や樹状突起の委縮や伸展、分岐数などは大きくは変わらないことが多い。スパインの密度と形態の解析は、ストレスやホルモン低下に起因するうつ病、痴呆や Alzheimer 病などの精神的疾患の解明、これらに対する治療薬の作用判定法の開発につながる。

本研究開発課題では、3 次元の単一神経細胞全体の顕微鏡画像から自動的にスパインと樹状突起を高速・網羅的に解析する、新規なアルゴリズムを持つソフトウェアの開発を目指した。また、その解析結果から、神経可塑性が関与する有用で新規な発見を行うことを目的とした。

それまで熟練研究者の目に頼らざるをえなかった神経スパイン数の解析を、自動化することで解析速度と精度の向上を目指した点に、この課題の新規性・独創性があった。

1.2.　研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準及び分野における課題の位置づけ

課題の開始当時、2 次元像の自動解析ソフトはあったが、3 次元像解析では自動ではなく手動解析ソフトが多かった。また、数学理論に基づいたソフトウェアは存在しなかった。神経スパインの解析は熟練研究者の目視によっており、サンプルに蛍光色素を注入して脳スライス中のスパインを可視化することで、スパインがホルモンや薬物の影響で急性的に密度や形態が変動する様子を観察していた。ただ、スパインは光の波長と同程度の大きさであり、正確な検出は困難であった。ニューロン解析支援ソフトウェアである Neurolucida を使用しても、熟練研究者の目で 1 個 1 個確認する手作業であることには変わりないため、解析する神経数・スパイン数や作用させる医薬品の種類には限界があり、解析の間違いも生じた。

これらの問題を克服するため、スパインの解析を、自動で、高速かつ正確に行うソフトウェアの開発が望まれていた。

1.3.　研究開発終了時の成果概要

脳スライス中に存在して神経ネットワーク構築を維持したままの単一神経を対象として、樹状突起＋スパインの構造を自動解析するアルゴリズムを備えたソフトウェア Spiso-3D(XYZ)の開発に成功した。アルゴリズムには、画像輝度関数の 2 次微分を用いたヘス・テンソル法とスケール・スペース法を採用した。

神経画像は脳スライス試料に対して、共焦点顕微鏡や 2 光子励起顕微鏡でステージを Z

方向に例えば0.45 μ mずつずらしてXY平面像を撮影した画像30～50スタックを用いることが多く、画像輝度関数の微分で神経樹状突起をトレースし、次にスパイン頭部を抽出してスパイン形状を決定した。

Spiso-3D(XYZ)は以下のアルゴリズムを採用した。(A) スケール・スペースを用いた尺度非依存的な解析法。(B)樹状突起のトレースから樹状突起の直径算出。(C) 神経スパインの中心点の検出。(D) スパインの頭部の直径決定。(E) スパインの3次元方向への統合によるスパイン中心検出と直径決定作業。

開発した Spiso-3D(XYZ)の実験への適用研究として、海馬スライスの神経におけるホルモンの神経シナプス可塑性に及ぼす急性作用の研究、女性ホルモン受容体ノックアウトマウスによる神経スパイン増加に関する研究、急性ストレスによるスパイン密度増加に関する研究、性ホルモンであるアクチビンによる神経スパイン増加に関する研究、共焦点顕微鏡を用いた実時間での単一スパインの経時的追跡のためのイメージングに関する研究、頭部の形状異常を有するスパインの解析に関する研究、複雑な構造を持つ海馬 CA3 の thorn の解析に関する研究、霊長類のスパインとラット、マウスのスパインの比較に関する研究、各種神経栄養因子やストレスによるスパイン新生に関する研究、など多くの適用研究で成果を挙げた。

1.4. 研究開発の達成度

神経スパイン自動解析ソフトウェア Spiso-3D(XYZ)を開発した。さらに、Spiso-3D(XYZ)を実際の実験に適用し、多くの現象を発見した。

Spiso-3D(XYZ)のアルゴリズムは、画像の蛍光輝度分布関数の微分から、樹状突起やスパインのトポロジーの特徴を数値として抽出し、樹状突起とスパインを検出する方法である。境界度積で樹状突起の直径を求め、負の固有値からスパイン中心を求め、勾配の変化する点の距離画像からスパイン直径を決定するものである。本アルゴリズムにより、3次元スパイン自動検出という目的は達成できた。

現在最もよく利用されている Neurolucida 支援ソフトは、熟練した研究員が目視で時間を費やして解析することで高い精度を出せるが、Spiso-3D(XYZ)はそれ以上の能力を示すことができた。

Spiso-3D(XYZ)の優位性は、本研究と同時に開発された他のスパイン解析方法と比較することでも評価できた。Max XY Projection を用いて染色画像の強度を2値化した後、剥ぎ取り法でスパイン検出を行う方法（理研と芝浦工大、特許）や、中心から放射状にスポークを伸ばし輝度境界との交点を求めるなどする方法（米国 Mt. Sinai Medical School）は、トポロジーの特徴を数値として抽出する Spiso-3D(XYZ)のような数学的演算は行っておらず、輝度情報を 2 値化して形態を抽出していた。その為に、モデル的なきれいな輝度境界を持つ画像に対してはきれいな結果が得られるが、実際の実験から得られる画像は境界がはっ

きりしないため、解析画像がゆがんでいた。また輝度が高くて小さいノイズを排除できないなど、Spiso-3D(XYZ)が克服しようとした問題は未解決で、Spiso-3D(XYZ)の能力には及んでいなかった。Zeiss 社の共焦点レーザー顕微鏡に採用された自動解析ソフトも、本質的には輝度情報を 2 値化して形態の境界を抽出し、形態の幅が大きいときは樹状突起、小さい時はスパインであると目視で判定する粗いシステムであり、Spiso-3D(XYZ)に優位性があった。

ホルモンや低濃度の薬物及び遺伝子改変マウスでの脳の神経解析においては、解剖的な細胞数の増減や樹状突起の変形などの変化は現れないことが多いが、スパインの変動は多く現れるため、厳密なスパインの解析が必要となる。1 神経細胞に数万のスパインがあるので、どの領域のスパインが影響を受けるのかを確定するのには、膨大な量のスパイン解析が必要であった。従って自動解析プログラムによって非常に多くのスパインを正確に解析することが可能になったことは大きな成果であり、Spiso-3D(XYZ)は自動解析で迅速にかつその正確さを越えることができており、最終的には研究目標を達成した。

2. 研究開発による成果の活用状況や発展状況

2.1. 構築されたデータベース・ソフトウェア等の活用状況

2.1.1. データベース・ソフトウェア等の継続状況や発展状況

	ツール名	URL	公開状況	備考
(1)	Spiso-3D （XYZ）	http://glia.c.u-tokyo.ac.jp/proj-j.html	有料にて公開中 体験版は無料にて公開中	

2.1.2. 第三者によるデータベース・ソフトウェア等の活用事例

ソフトウェア Spiso-3D(XYZ)を購入して、活用している研究機関

- 理化学研究所
- 北海道大学
- 埼玉大学
- 筑波大学
- その他、製薬企業及び食品企業

2.1.3. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visit 数

	ツール名	アクセス数、ダウンロード数、visit 数	集計期間	備考
(1)	Spiso-3D(XYZ)	100 件以上		外国からの引き合いも来つつある。

2.2. 課題終了後の研究開発成果の継続状況や発展状況

2.2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組んだ課題に関連した研究開発成果の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

BIRD で取り組んだ研究開発課題の成果はその性能が認知されるとともに脳神経研究の分野でますます発展しつつあり、共同研究も多くなってきた。従来この分野で多く使用されてきたソフトウェア Neurolucida は研究者の目視という操作を必要としており、大きな労力と熟練を必要とする。適用対象にも限界があり、一度に多数を扱えない、タイムラプス観測ができないなどの難点がある。それに対して BIRD で開発した神経シナプス数理自動解析ソフトウェア Spiso-3D(XYZ)は、一度に多くのスパインの自動観測・解析ができ客観性が得られること、またタイムラプス観測・解析も可能など、多くの利点があり、この分野の研究者に採用されつつある。

外国においては Spiso-3D(XYZ)は米国特許を取得した。その後、アメリカの大学および研究機関から使用のための引き合いが来ている。日本国内でも Spiso-3D(XYZ)は公的研究機関の理化学研究所脳科学総合研究センター、大学では、北海道大学、埼玉大学、筑波大学で使用されている。また民間企業では、製薬企業及び食品企業などが購入して使用している。今後も多方面で発展的に使用されるであろう。

課題終了後の論文では、筑波大学、九州大学、浜松医科大学、東京農工大学などの国内の大学や、ロックフェラー大学、マウントサイナイ医科大学、ケベック大学、エセックス大学などの海外の大学、さらにあすか製薬といった国内製薬企業との共著があり、多くの共同研究が進んでいる。

2.2.2. BIRD 終了後に発表された論文リスト

Hasegawa Y, Ogiue-Ikeda M, Tanabe N, Kimoto T, Hojo Y, Yamazaki T, Kawato S. "Bisphenol A significantly modulates long-term depression in the hippocampus as observed by multi-electrode system" Neuro Endocrinol Lett. (2013) 34, 129-134

Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen B, Soya H. "Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis" PNAS (2012) 109, 13100-13105

Komatsuzaki Y, Hatanaka Y, Murakami G, Mukai H, Hojo Y, Saito M, Kimoto T, Kawato S. "Corticosterone Induces Rapid Spinogenesis via Synaptic Glucocorticoid Receptors and Kinase Networks in Hippocampus" PLoS one (2012) 7:e34124

Tanabe N, Yoshino H, Kimoto T, Hojo Y, Ogiue-Ikeda M, Shimohigashi Y, Kawato S. "Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons" Mol Cell Endocrinol. (2012) 351, 317-325

Ooishi Y, Kawato S, Hojo Y, Hatanaka Y, Higo S, Mukai H, Murakami G, Ogiue-Ikeda M, Kimoto T. "Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen" J Steroid Biochem Mol Biol (2012) 131, 37-51

Ooishi Y, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Hasegawa Y, Shindo T, Morrison JH, Kimoto T, Kawato S. "Estradiol Rapidly Rescues Synaptic Transmission from Corticosterone-induced Suppression via Synaptic/Extranuclear Steroid Receptors in the Hippocampus" Cerebral Cortex (2012) 4, 926-936

Osanai H, Suzuki A, Komatsuzaki Y, Mukai H, Kawato S, Saito M. "The binding site for acute corticosterone effects on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca2+ signals in mouse hippocampal slices " Journal of Biophysical Chemistry (2011) Vol 2, 430-433

Hojo Y, Higo S, Kawato S, Hatanaka Y, Ooishi Y, Murakami G, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kimoto T. "Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: essential for modulation of synaptic plasticity" Front Neuroendocrine Science (2011) Vol 2, Article 43

Barron A, Hojo Y, Muka H, Higo S, Ooishi Y, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Regulation of synaptic plasticity by hippocampus synthesized estradiol" (Special issue HORMONES AND THE BRAIN), Hormone Mol Biol and Clinic Invest (2011) 7, 361-375

Higo S, Hojo Y, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ooishi Y, Murakami G, Mukai H, Yamazaki T, Nakahara D, Anna B, Kimoto T, Kawato S. "Endogenous Synthesis of Corticosteroids in the Hippocampus" PLoS One (2011) 6:e21631

Mukai H, Hatanaka Y, Mitsuhashi K, Hojo Y, Komatsuzaki Y, Sato R, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis" Cerebral Cortex (2011) 21:2704-2711

Mukai H, Kimoto T, Hojo Y, Kawato S, Murakami G, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M. "Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus" Special Issue, Estrogen in the Brain, Biochim. Biophys. Acta (2010) 1800, 1030-1044,

Kimoto T, Ishii H, Higo S, Hojo Y, Kawato S. "Semicomprehensive Analysis of the Postnatal Age-Related Changes in the mRNA Expression of Sex Steroidogenic Enzymes and Sex Steroid Receptors in the Male Rat Hippocampus" Endocrinology (2010) 151, 5795-5806

Hojo Y, Higo S, Ishii H, Ooishi Y, Mukai H, Murakami G, Kominami T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. "Comparison between Hippocampus-Synthesized and Circulation-Derived Sex Steroids in the Hippocampus" Endocrinology (2009) 150, 5106-5112

Munetsuna E, Hattori M, Komatsu S, Sakimoto Y, Ishida A, Sakata S, Hojo Y, Kawato S, Yamazaki T. "Social isolation stimulates hippocampal estradiol synthesis" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 379, 480-484

Munetsuna E, Hojo Y, Hattori M, Ishii H, Kawato S, Ishida A, Kominami S, Yamazaki T, "Retinoic Acid Stimulates 17β-Estradiol and Testosterone Synthesis in Rat Hippocampal Slice Cultures" Endocrinology. (2009) 150, 4260-4269

Kimoto T, Yamada M, Ichikawa T, Honma D, Cherry RJ, Morrison IE, Kawato S. "Digital fluorescence analysis of trafficking of single endosomes containing low-density lipoprotein in adrenocortical cells: Facilitation of centripetal motion by adrenocorticotropic hormone" Mol Cell Endocrinol. (2009) 307, 185-195

Higo S, Hojo Y, Ishii H, Kominami T, Nakajima K, Poirier D, Kimoto T, Kawato S. "Comparison of sex-steroid synthesis between neonatal and adult rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 385, 62-66

Hatanaka Y, Mukai H, Mitsuhashi K, Hojo Y, Murakami G, Komatsuzaki Y, Sato R, Kawato S. "Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 381, 728-732

Fujita C, Ichikawa F, Teratatni T, Murakami G, Okada T, Shinohara M, Kawato S, Ohta Y. "Direct effects of corticosterone on ATP production by mitochondria from immortalized hypothalamic GT1-7 neurons" J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2009) 117, 50-55

#：研究代表者が主要な論文として指定したもの

2.2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

BIRD で開発した神経シナプスの自動解析ソフト Spiso-3D(XYZ)は、脳神経のシナプスの解析で世界的に最も多く使用されているソフトウェアである Neurolucida が有する多くの難点を克服した汎用性があるソフトウェアであり、その性能が理解されることにより、今後、世界的に使用者が増えると考えられる。

神経シナプスを可視化して、その変動を指標にして脳の記憶機構を測定する研究は、多くの論文発表が行われ、世界的に、精神医学、脳機能改善の分野への応用的研究も増加してきている。薬理作用とも関連して、シナプス機能の解析に関する研究は増加しつつある。Spiso-3D(XYZ)は米国特許が取得されていることからも、国際的なツールとしての発展が期待される。また市販の共焦点レーザー顕微鏡システムへの搭載の可能性も出てきている。

2.3. 現在の科学技術研究における研究開発成果の活用状況、発展状況のまとめ

脳神経科学の分野においては、国内外で神経樹状突起及びシナプスの画像解析に関しては、解析ソフトウェアとして Neurolucida が多く使用されている。これは神経シナプス画像を、目視で境界のはっきりした像を選定して 2 値化して解析を行うのが基本で、実験者の熟練と多くの時間を要するため、(1) 多数のシナプス画像を扱えない、(2) 時間がかかりすぎ、タイムラプス観測・解析ができない、さらに(3) 目視による実験者の判断が入るため、客観性が失われる可能性がある、等々の欠陥が存在する。

これらを克服するために、この研究開発で Spiso-3D(XYZ)を開発した。脳スライス中に存在して神経ネットワーク構築を維持したままの単一神経を対象として、樹状突起＋スパインの構造を自動解析するアルゴリズムを備えたソフトウェアの開発を進めた。神経スパインのトポロジー的な形態に基づいて解析を自動化したソフトウェアは他に例がなく極めて先進的である。

本研究開発では、(1) 神経栄養因子やストレスがスパイン変動を起こす機構におけるスパイン内部や樹状突起に存在する(Erk, p38) MAP kinase, A-kinase, C-kinase,PI3 kinase, calcineurin の関与の確認、 (2) Kinase の標的であるアクチンの重合（スパイン新生）・脱重合（スパイン消滅）のメカニズムとその制御機構解明の可能性、(3) ラットの研究において、ストレスステロイドの急性効果でスパイン密度の増加の発見、(4) タイムラプス観測・解析による成獣の海馬におけるスパイン収縮・消滅の観測、などの種々の成果を挙げた。

脳神経科学の基礎的研究を行っている研究機関（理化学研究所脳科学総合研究センター、北海道大学、埼玉大学、筑波大学等）はすでに Spiso-3D(XYZ)を使用しており、成果が発表されている。今後このソフトウェアを採用する研究室は増えていくであろう。

精神遅滞や発達障害などの脳神経疾患は、樹状突起スパイン上のシナプスでの信号伝達の欠陥により起きると言われている。つまりスパインの数および形状変化による可動性の低下が原因である。樹状突起スパインの数、寸法及び形状の変化とこれを改善するための

薬品の作用効果による治療法の開発のために Spiso-3D(XYZ)による画像自動分析が使われつつある。

さらにうつ病および統合失調症に代表される精神疾患もシナプスの伝達機構に関連している。抗うつ薬及び抗精神病薬の投与はシナプスの伝達機構に変化をもたらす。これに伴うスパインの数と形状の変化の解析は薬理作用の解析の面からも重要である。Spiso-3D(XYZ)を使ってシナプスにおける薬理作用を解析しつつ薬のスクリーニングが行われることにより、精神医学への貢献が拡大しつつある。

画像自動解析の技術面では共焦点レーザー顕微鏡へ搭載することにより、より効率的なシナプスの自動画像数理処理の精度向上と迅速化が試みられようとしている。

3. 研究開発による成果の科学技術的、社会的及び経済的な効果

3.1. バイオインフォマティクス分野及びライフサイエンス分野の研究への貢献

3.1.1. バイオインフォマティクス分野の研究への貢献

画像処理の技術により、構造的変化と生物現象との関係を結びつけることに成功した。多数のデータを使って、その関係性を調べる際に有効な汎用性のプログラムが開発された。具体的には 3 次元の神経スパインの自動解析ソフトウェア Spiso-3D(XYZ)の開発を通して大量の実験データの解析を可能にした。

BIRD で開発した神経シナプス数理自動解析ソフト Spiso-3D(XYZ)は米国特許を取得した。Spiso-3D(XYZ)は理化学研究所、北海道大学、埼玉大学、筑波大学、製薬企業、食品企業などが購入して使用している。アメリカや中国からも使用の引き合いがある。

本研究で開発し Spiso-3D(XYZ)に実装した技術は、課題期間中に PCT 出願した（残念ながら日本では 2012 年 3 月 22 日拒絶査定)。モデル的なきれいな画像だけでなく、実験で多く見られるノイズを含む画像も力強く解析できるプログラムなので、共焦点レーザー顕微鏡などに組み込む商業的価値がある。普及すれば、脳神経疾患や、遺伝子改変マウスの脳神経研究で、網羅的解析に適用できることから、この分野の研究に大きな寄与が期待できる。

これに対して他に提案されている自動解析ソフトは、Spiso-3D(XYZ)のようには、トポロジーの特徴を数値として抽出するような数学的演算は行っておらず、輝度情報を 2 値化して用いて形態を抽出している。その為にモデル的なきれいな輝度境界を持つ画像に対してはきれいな結果が得られるが、実際の実験から得られる画像は境界がはっきりしないため、解析画像がゆがむ。また輝度が高くて小さいノイズを排除できない。2008 年に Zeiss 社の共焦点レーザー顕微鏡に採用された自動解析ソフトも、輝度情報を 2 値化して用いて形態

の境界を抽出するソフトで、形態の幅が大きいときは樹状突起、小さい時はスパインであると目視で判定するようなシステムである。すなわち、他の解析ソフトは理論に基づくものではなく、逐次探索方式で、画像中の神経樹状突起を追跡しシナプスを見出す陳腐なアルゴリズムによるものである。以上のように現在世界で広く利用されるに至っている神経シナプスの自動解析ソフトウェアは Spiso-3D(XYZ)のほかにには無い。

最近の発表論文には Spiso-3D(XYZ)で解析を行っているものが増えつつある。

3.1.2. ライフサイエンス分野（バイオインフォマティクス以外）やその他、科学技術分野の研究への貢献

神経シナプスを可視化して、その変動を指標にして脳の記憶機構を解明する研究は、毎年膨大な論文となって発展しており、シナプス解析ソフト開発に依存した神経研究は今後も発展を続けていく。

特に脳研究において海馬等様々な領域の機能解析が可能になる。このソフトウェア Spiso-3D(XYZ)には汎用性があり、各種臓器の機能解析にも利用が期待できる。例えば近年精神科の領域でも fMRI や PET による画像診断が行われている。これらにこのソフトウェア Spiso-3D(XYZ)を適用することにより神経シナプスの状態と精神状態との関連も解明が期待できる。

現在神経スパイン解析を行う研究室の数は世界的に年々増加している。それらの研究室の多くは Neurolucida などの手動支援ソフトを使用しているが、自動解析プログラムが開発されれば直ちに採用するであろう。従って本プログラムが本格的にリリースされれば反響は大きいと考えられる。

具体例として、開発されたプログラム Spiso-3D(XYZ)を用いて、ホルモンに対する反応がスパインの増減に相関していることが発見された。それは脳でのホルモンの作用が kinase network を介して速くはたらくという新しい概念を提出したからである。本研究開発の成果が神経ネットワーク形成の研究分野での発見に貢献した。

3.2. 人材育成の面から参加研究者の活動状況

3.2.1. 研究開発に参加した研究者のキャリアアップ

本研究開発課題に参加した者で、その後新たなポジションを得た者は 4 名いた。

3.3. 社会的及び経済的な効果

3.3.1. 研究開発成果が大学や公的研究機関、企業等で、応用に向けて継承または発展した例

Spiso-3D(XYZ)の採用は

・公的研究機関及び大学：理化学研究所、北海道大学、埼玉大学、筑波大学。

・民間企業の研究所：製薬企業、食品企業などが購入して薬のスクリーニングなどに使用している。

・外国：アメリカや中国から使用の引き合いがある。

精神疾患の一部が神経シナプスの形態異常によるということがわかっている。この神経シナプスの形態異常は Spiso-3D(XYZ)で高速で正確に検出できるので、理化学研究所で現在研究に利用されている。

3.3.2. その他、研究開発成果が社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性

社会的、経済的な波及効果としては、抗うつ薬や抗認知症薬および抗精神病薬の作用のスパイン形態での高速なスクリーニングという新しい効能評価の手段を提供できることである。実験データの解析研究での重要な課題は、ホルモンや低濃度の薬物及び遺伝子改変マウスでの脳の神経解析においては、膨大な量のスパインについて、厳密な解析が必要であった。従って自動解析プログラムによって、実験研究者が疲れないで非常に多くのスパインを正確に解析することが可能になった利点は大きい。

更に、ラットに比べてこれまで研究が進んでいなかったマウスのスパイン研究に進展を得た。マウスは、神経細胞に蛍光色素をインジェクションしても早く消えてしまうため、観察・撮影が困難であったことから、スパイン研究にはあまり用いられてこなかった。しかし本研究の中で、蛍光色素の注入後 1 日以内に共焦点画像を得れば良いということを発見した。この成果により、遺伝子改変マウスを用いた研究を、ラットの場合と同様にルーチン化した手法で実施することができるようになった。社会的に関心のある具体的な標的としては Alzheimer 病モデルマウス、C-kinase の KO マウス、calcineurin KO マウス（統合失調症モデル）などが有力な候補となる。これらの研究の報告は世界的まだ数少ないが、Spiso-3D(XYZ)の開発によって、迅速、正確な画像解析が可能となったことから、引き続き研究の進展が期待されている。

資料編

1. 論文リスト

1. Hasegawa Y, Ogiue-Ikeda M, Tanabe N, Kimoto T, Hojo Y, Yamazaki T, Kawato S. "Bisphenol A significantly modulates long-term depression in the hippocampus as observed by multi-electrode system" Neuro Endocrinol Lett. (2013) 34, 129-134

2. # Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen B, Soya H. "Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis" PNAS (2012) 109, 13100-13105

3. # Komatsuzaki Y, Hatanaka Y, Murakami G, Mukai H, Hojo Y, Saito M, Kimoto T, Kawato S. "Corticosterone Induces Rapid Spinogenesis via Synaptic Glucocorticoid Receptors and Kinase Networks in Hippocampus" PLoS one (2012) 7:e34124

4. # Tanabe N, Yoshino H, Kimoto T, Hojo Y, Ogiue-Ikeda M, Shimohigashi Y, Kawato S. "Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons" Mol Cell Endocrinol. (2012) 351, 317-325

5. # Ooishi Y, Kawato S, Hojo Y, Hatanaka Y, Higo S, Mukai H, Murakami G, Ogiue-Ikeda M, Kimoto T. "Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen" J Steroid Biochem Mol Biol (2012) 131, 37-51

6. # Ooishi Y, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Hasegawa Y, Shindo T, Morrison JH, Kimoto T, Kawato S. "Estradiol Rapidly Rescues Synaptic Transmission from Corticosterone-induced Suppression via Synaptic/Extranuclear Steroid Receptors in the Hippocampus" Cerebral Cortex (2012) 4, 926-936

7. Osanai H, Suzuki A, Komatsuzaki Y, Mukai H, Kawato S, Saito M. "The binding site for acute corticosterone effects on N-methyl- D-aspartate receptor-mediated Ca2+ signals in mouse hippocampal slices " Journal of Biophysical Chemistry (2011) Vol 2, 430-433

8. # Hojo Y, Higo S, Kawato S, Hatanaka Y, Ooishi Y, Murakami G, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kimoto T. "Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: essential for modulation of synaptic plasticity" Front Neuroendocrine Science (2011) Vol 2, Article 43

9. # Barron A, Hojo Y, Muka H, Higo S, Ooishi Y, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Regulation of synaptic plasticity by hippocampus synthesised estradiol" (Special issue HORMONES AND THE BRAIN), Hormone Mol Biol and Clinic Invest (2011) 7, 361-375

10. # Higo S, Hojo Y, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ooishi Y, Murakami G, Mukai H, Yamazaki T, Nakahara D, Anna B, Kimoto T, Kawato S. "Endogenous Synthesis of Corticosteroids in the Hippocampus" PLoS One (2011) 6:e21631

11. # Mukai H, Hatanaka Y, Mitsuhashi K, Hojo Y, Komatsuzaki Y, Sato R, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis" Cerebral Cortex (2011) 21:2704-2711

12. # Mukai H, Kimoto T, Hojo Y, Kawato S, Murakami G, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M. "Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus" Special Issue, Estrogen in the Brain, Biochim. Biophys. Acta (2010) 1800, 1030-1044,

13. # Kimoto T, Ishii H, Higo S, Hojo Y, Kawato S. "Semicomprehensive Analysis of the Postnatal Age-Related Changes in the mRNA Expression of Sex Steroidogenic Enzymes and Sex Steroid Receptors in the Male Rat Hippocampus" Endocrinology (2010) 151, 5795-5806

14. # Hojo Y, Higo S, Ishii H, Ooishi Y, Mukai H, Murakami G, Kominami T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. "Comparison between Hippocampus-Synthesized and Circulation-Derived Sex Steroids in the Hippocampus" Endocrinology (2009) 150, 5106-5112

15. Munetsuna E, Hattori M, Komatsu S, Sakimoto Y, Ishida A, Sakata S, Hojo Y, Kawato S, Yamazaki T. "Social isolation stimulates hippocampal estradiol synthesis" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 379, 480-484

16. # Munetsuna E, Hojo Y, Hattori M, Ishii H, Kawato S, Ishida A, Kominami S, Yamazaki T, "Retinoic Acid Stimulates 17β-Estradiol and Testosterone Synthesis in Rat Hippocampal Slice Cultures" Endocrinology. (2009) 150, 4260-4269

17. Kimoto T, Yamada M, Ichikawa T, Honma D, Cherry RJ, Morrison IE, Kawato S. "Digital fluorescence analysis of trafficking of single endosomes containing low-density lipoprotein in adrenocortical cells: Facilitation of centripetal motion by adrenocorticotropic hormone" Mol Cell Endocrinol. (2009) 307, 185-195

18. # Higo S, Hojo Y, Ishii H, Kominami T, Nakajima K, Poirier D, Kimoto T, Kawato S. "Comparison of sex-steroid synthesis between neonatal and adult rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 385, 62-66

19. # Hatanaka Y, Mukai H, Mitsuhashi K, Hojo Y, Murakami G, Komatsuzaki Y, Sato R, Kawato S. "Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 381, 728-732

20. Fujita C, Ichikawa F, Teratatni T, Murakami G, Okada T, Shinohara M, Kawato S, Ohta Y. "Direct effects of corticosterone on ATP production by mitochondria from immortalized hypothalamic GT1-7 neurons" J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2009) 117, 50-55

21. #＊ Hojo Y, Murakami G, Mukai H, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Ishii H, Kimoto T, and Kawato S. Estrogen synthesis in the brain-Role in synaptic plasticity and memory. Mol Cell Endocrinol. 290, 31-43 (2008)

22. Kawato S, Hojo Y., Mukai H., Murakami G., Ogiue-Ikeda M., Ishii H. and Kimoto T. Local Production of Estrogen and its Rapid Modulatory Action on Synaptic Plasticity. in Neuroactive Steroids in Brain Function, Behavior andNeuropsychiatric Disorders 143-169 (2008)

23. # Ogiue M, Tanabe N, Mukai H., Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T, Takata N, Kimoto T and Kawato S Rapid Modulation of Synaptic Plasticity by Estrogens as well as Endocrine Disrupters in Hippocampal Neurons. Brain Res Rev. 57, 363-375 (2008)

24. # Sakamoto H., Matsuda K.I., Zuloaga D.G., Hongu H., Wada E., Wada K., Jordan C.L., Breedlove S.M., Kawata M. “Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions.” Nature Neuroscience, 11, 634-636 (2008)

25. Sakamoto H., Ukena K., Kawata M., Tsutsui K. “Expression, localization and possible actions of 25-Dx, a membrane-associated putative progesterone-binding protein, in the developing Purkinje cell of the cerebellum: A new insight into the biosynthesis, metabolism and multiple actions of progesterone as a neurosteroid”, Cerebellum, [Epub ahead of print] (2008)

26. Matsuda K. I., Nishi M., Takaya H., Kaku N., Kawata M. “Intranuclear mobility of estrogen receptor a and progesterone receptors in association with nuclear matrix dynamics.” J. Cell.Biochem. ,103, 136-148 (2008)

27. Kaku N., Matsuda K. I., Tsujimura A., Kawata M. “Characterization of nuclear import of the domain-specfic androgen receptor in association with importin a/b and Ran-GTP systems.” Endocrinology , [Epub ahead of print] (2008)

28. Cui H., Sakamoto H., Higashi S., Kawata M..; “Effects of single-prolonged stress on neurons and their afferent inputs in the amygdala.” Neuroscience, 152, 703-712 (2008)

29. Boggs J. M., Gao W., Hirahara Y. : “Signal Transduction Pathways Involved on Interaction of Galactosylceramide/Sulfatide-Containing Liposomes with Cultured Oligodendrocytes and Requirement for Myelin Basic Protein and Glycosphingolipids.” J. Neurosci. Res., 86, 1448-1458 (2008)

30. Mukai Y, Higashi T, Nagura Y, Shimada K. "Studies on neurosteroids XXV. Influence of a 5alpha-reductase inhibitor, finasteride, on rat brain neurosteroid levels and metabolism." Biol Pharm Bull., 31, 1646-1650 (2008).

31. Higashi T, Ninomiya Y, Shimada K. "Studies on neurosteroids XX. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for simultaneous determination of testosterone and 5alpha-dihydrotestosterone in rat brain and serum." J Chromatogr Sci., 46, 653-658 (2008).

32. Higashi T, Nagahama A, Mukai Y, Shimada K. "Studies on neurosteroids XXII. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for profiling rat brain 3-oxo-4-ene-neuroactive steroids." Biomed Chromatogr., 22, 34-43 (2008).

33. E. M. Gibson, S. A. Humber, S. Jain, W. P. Williams III, S. Zhao, G. E. Bentley, K. Tsutsui, and L. J. Kriegsfeld "Alterations in RFamide-related peptide expression are coordinated with the preovulatory luteinizing hormone surge." Endocrinology, 2008 Oct;149(10):4958-69

34. K. Tsutsui, K. Inoue, H. Miyabara, S. Suzuki, Y. Ogura and S. Haraguchi "7alpha-Hydroxypregnenolone mediates melatonin action underlying diurnal locomotor rhythms." J Neuroscience, 28, 2158-2167. (2008)

35. V. S. Chowdhury, K. Yamamoto, I. Saeki, I. Hasunuma, T. Shimura and K. Tsutsui "Melatonin stimulates the release of growth hormone and prolactin by inducing the expression of frog growth hormone-releasing peptide (fGRP) and its related peptide-2 (fGRP-RP-2) in the amphibian hypothalamus." Endocrinology, 149, 962-970. (2008)

36. T. Ubuka, S. Kim, Y. Huang, J. Reid, J. Jiang, T. Osugi, V. S. Chowdhury, K. Tsutsui and Bentley G. E. "Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and -II neurons in European starling brain." Endocrinology 149,268-278. (2008)

37. T. W. Small, P. J. Sharp, G. E. Bentley, R. P. Millar, K. Tsutsui, C. Strand and P. Deviche "Auditory stimulation of reproductive function in male Rufous-winged Sparrows, Aimophila carpalis." Horm. Behav. 53, 28-39. (2008)

38. #* Ishii H., Tsurugizawa T., Ogiue M., Asashima M., Mukai H., Murakami G., Hojo Y., Kimoto T. and Kawato S. Local Production of Sex Hormones and Their Modulation of Hippocampal Synaptic Plasticity. The Neuroscientist., 13, 323-334 (2007).

39. #＊ Mukai H., Tsurugizawa T., Murakami G., Kominami S., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Takata N., Tanabe N., Furukawa A., Hojo Y., Ooishi Y., Morrison J.H., Janssen W.G.M., Rose J.A., Chambon P., Kato S., Izumi S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. J. Neurochem., 100, 950-967 (2007).

40. Sakamoto H., Matsuda K.I., Hosokawa K., Nishi M., Morris J.F., Prossnitz E.R., Kawata M. : "Expression of G protein-coupled receptor-30, a G protein-coupled membrane estrogen receptor, in oxytocin neurons of the rat paraventricular and supraoptic nuclei," Endocrinology, 148, 5842-5850 (2007)

41. # Sasahara K., Shikimi H., Haraguchi S., Sakamoto H., Honda S., Harada N., Tsutsui K. : "Mode of action and functional significance of estrogen-inducing dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis in the developing Purkinje cell," J. Neuroscience, 27, 7408-7417 (2007)

42. Nishi M., Usuku T., Itose M., Fujikawa K., Hosokawa K., Matsuda K.I., Kawata M. : "Direct visualization of glucocorticoid receptor positive cells in the hippocampal regions using green fluorescent protein transgenic mice," Neuroscience, 146, 1555-1560 (2007)

43. Nishi M., Kawata M.: "Dynamics of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor : implications from live cell imaging studies." Neuroendocrinology, 85, 186-192 (2007)

44. Han F., Ozawa H, Matsuda K.I, Lu H., De Kloet E.R., Kawata M. : "Changes in the expression of corticotrophin-releasing hormone, mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor mRNAs in the hypothalamic paraventricular nucleus induced by fornix transection and adrenalectomy," J. Neuroendocrinol., 19, 229-238 (2007)

45. Yamamoto H, Kitawaki J, Kikuchi N, Okubo, Isawa K, Kawata M, Honjo H: Effects of estrogens on cholinergic neurons in the rat basal nucleus, J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,107, 70-79 (2007)

46. Higashi T, Yokoi H, Maekubo H, Honda A, Shimada K. "Studies on neurosteroids XXIII. Analysis of tetrahydrocorticosterone isomers in the brain of rats exposed to immobilization using LC-MS." Steroids.72, 865-874 (2007).

47. Higashi T, Nishio T, Yokoi H, Ninomiya Y, Shimada K. "Studies on Neurosteroids XXI: an improved liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of 5alpha-androstane-3alpha,17beta-diol in rat brains." Anal Sci., 23, 1015-1019 (2007).

48. Higashi T, Nagahama A, Otomi N, Shimada K. "Studies on neurosteroids XIX. Development and validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of 5alpha-reduced pregnane-type neurosteroids in rat brain and serum." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 848, 188-199 (2007).

49. #* Murakami G., Tsurugizawa T., Hatanaka Y., Komatsuzaki Y., Tanabe N., Mukai H., Hojo Y., Kominami S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Comparison between basal and apical dendritic spines in estrogen-induced rapid spinogenesis of CA1 principal neurons in the adult hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 351. 553-558 (2006).

50. # Mukai H., Tsurugizawa T., Ogiue-Ikeda M., Murakami G., Hojo Y., Ishii H., Kimoto T. and Kawato S. Local neurosteroid production in the hippocampus: influence for synaptic plasticity of memory. Neuroendocrinology, 84. 248-256 (2006).

51. # Murakami G., Tanabe N., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Tsurugizawa T., Mukai H., Hojo Y., Takata N., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Role of cytochrome P450 in synaptocrinology: endogenous estrogen synthesis in the brain hippocampus. Drug Metabolism Reviews, 38. 353-369 (2006).

52. Tanabe N., Kimoto T. and Kawato S. Rapid Ca2+ signaling induced by bisphenol A in cultured rat hippocampal neurons. Neuro Endocrinol Lett., 27. 97-104 (2006).

53. Ishii H., Shibuya K., Ohta Y., Mukai H., Uchino S., Takata N., Rose J.A. and Kawato S. Enhancement of NO production by association of nitric oxide synthase with NMDA receptors via PSD-95 in genetically engineered CHO cells: real-time fluorescence imaging using NO sensitive dye. J. Neurochem., 96. 1531-1539 (2006).

54. # Mukai H., Takata N., Ishii H., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: Synaptocrinology. Neuroscience, 138. 757-764 (2006).

55. Nishi M., Kawata M.: "Brain corticosteroid receptor dynamics and trafficking: implications from live cell Imaging," Neuroscientist,12 ;119-133(2006)

56. Higashi T. "Trace determination of steroids causing age-related diseases using LC/MS combined with detection-oriented derivatization." Chem Pharm Bull (Tokyo)., 54, 1479-1485 (2006).

57. Higashi T, Ninomiya Y, Iwaki N, Yamauchi A, Takayama N, Shimada K. "Studies on neurosteroids XVIII LC-MS analysis of changes in rat brain and serum testosterone levels induced by immobilization stress and ethanol administration." Steroids., 71, 923-617 (2006).

58. Nikfarjam L., Izumi S., Yamazaki T. and Kominami S. The interaction of cytochrome P450 17alpha with NADPH-cytochrome P450 reductase, investigated using chemical modification and MALDI-TOF mass spectrometry. Biochim Biophys Acta 1764, 2-1131. (2006)

59. Yamazaki T., Kawasaki H., Takamasa A., Yoshitomi T. and Kominami S. Ca2+ signal stimulates the expression of steroidogenic acute regulatory protein and steroidogenesis in bovine adrenal fasciculata-reticularis cells. Life Sci 78, 2923-2930. (2006)

60. Yamazaki T., Matsuoka C., Gendou M., Izumi S., Zhao D., Artemenko I., Jefcoate C. R. and Kominami S. Mitochondrial processing of bovine adrenal steroidogenic acute regulatory protein. Biochim Biophys Acta 1764, 1561-1567. (2006)

61. #＊ Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Murakami G., Hojo Y., Kominami S., Mitsuhashi K., Komatsuzaki Y., Morrison J.H., Janssen W.G., Kimoto T., Kawato S. Estrogen induces rapid decrease in dendritic thorns of CA3 pyramidal neurons in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 337, 1345-1352 (2005).

62. # Komatsuzaki Y., Murakami G., Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Mitsuhashi K., Kawata M.,Kimoto T., Ooishi Y., Kawato S., Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 335, 1002-1007 (2005).

63. Takata N., Harada T., Rose J.A., Kawato S. Spatiotemporal analysis of NO production upon NMDA and tetanic stimulation of the hippocampus. Hippocampus, 15(4), 427-440 (2005).

64. Yamazaki T., Shimodaira M., Kuwahara H., Wakatsuki H., Horiuchi H., Matsuda H. and Kominami S. Tributyltin disturbs bovine adrenal steroidogenesis by two modes of action. Steroids 70, 913-921. (2005)

＃ ：今回の追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）
＊ ：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの

2. 主要論文の被引用回数

論文	国内外別件数		分野別件数																						出版年別件数						
	国内件数	海外件数	農学	生物学・生化学	化学	臨床医学	コンピュータサイエンス	経済学・経営学	工学	環境・生態学	地球科学	免疫学	材料科学	数学	微生物学	分子生物学・遺伝学	複合領域	神経科学・行動科学	薬理学・毒物学	物理学	植物学・動物学	精神医学・心理学	社会科学・一般	宇宙科学	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
2. Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen B, Soya H. "Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis" PNAS (2012) 109, 13100-13105	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0
3. Komatsuzaki Y, Hatanaka Y, Murakami G, Mukai H, Hojo Y, Saito M, Kimoto T, Kawato S. "Corticosterone Induces Rapid Spinogenesis via Synaptic Glucocorticoid Receptors and Kinase Networks in Hippocampus" PLoS one (2012) 7:e34124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0
4. Tanabe N, Yoshino H, Kimoto T, Hojo Y, Ogiue-Ikeda M, Shimohigashi Y, Kawato S. "Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons" Mol Cell Endocrinol. (2012) 351, 317-325	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0
5. Ooishi Y, Kawato S, Hojo Y, Hatanaka Y, Higo S, Mukai H, Murakami G, Ogiue-Ikeda M, Kimoto T. "Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen" J Steroid Biochem Mol Biol (2012) 131, 37-51	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0
6. Ooishi Y, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Hasegawa Y, Shindo T, Morrison JH, Kimoto T, Kawato S. "Estradiol Rapidly Rescues Synaptic Transmission from Corticosterone-induced Suppression via Synaptic/Extranuclear Steroid Receptors in the Hippocampus" Cerebral Cortex (2012) 4, 926-936	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	0
10. Higo S, Hojo Y, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ooishi Y, Murakami G, Mukai H, Yamazaki T, Nakahara D, Anna B, Kimoto T, Kawato S. "Endogenous Synthesis of Corticosteroids in the Hippocampus" PLoS One (2011) 6:e21631	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0	0
11. Mukai H, Hatanaka Y, Mitsuhashi K, Hojo Y, Komatsuzaki Y, Sato R, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis" Cerebral Cortex (2011) 21:2704-2711	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0	0
13. Kimoto T, Ishii H, Higo S, Hojo Y, Kawato S. "Semicomprehensive Analysis of the Postnatal Age-Related Changes in the mRNA Expression of Sex Steroidogenic Enzymes and Sex Steroid Receptors in the Male Rat Hippocampus" Endocrinology (2010) 151, 5795-5806	2	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	2
14. Hojo Y, Higo S, Ishii H, Ooishi Y, Mukai H, Murakami G, Kominami T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. "Comparison between Hippocampus-Synthesized and Circulation-Derived Sex Steroids in the Hippocampus" Endocrinology (2009) 150, 5106-5112	10	13	0	7	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	2	0	0	0	0	0	—	—	—	0	1	7	3
18. Higo S, Hojo Y, Ishii H, Kominami T, Nakajima K, Poirier D, Kimoto T, Kawato S. "Comparison of sex-steroid synthesis between neonatal and adult rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 385, 62-66	4	1	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	2	1
19. Hatanaka Y, Mukai H, Mitsuhashi K, Hojo Y, Murakami G, Komatsuzaki Y, Sato R, Kawato S. "Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 381, 728-732	5	4	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	—	—	—	0	0	1	4
21. * Hojo Y, Murakami G, Mukai H, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Ishii H, Kimoto T, and Kawato S. Estrogen synthesis in the brain-Role in synaptic plasticity and memory. Mol Cell Endocrinol. 290, 31-43 (2008)	12	40	0	13	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	2	0	0	2	0	0	—	—	0	0	12	18	10

論文	国内外別件数		分野別件数																						出版年別件数						
	国内件数	海外件数	農学	生物学・生化学	化学	臨床医学	コンピュータサイエンス	経済学・経営学	工学	環境・生態学	地球科学	免疫学	材料科学	数学	微生物学	分子生物学・遺伝学	複合領域	神経科学・行動科学	薬理学・毒物学	物理学	植物学・動物学	精神医学・心理学	社会科学・一般	宇宙科学	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
23. Ogiue M, Tanabe N, Mukai H., Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T, Takata N, Kimoto T and Kawato S Rapid Modulation of Synaptic Plasticity by Estrogens as well as Endocrine Disrupters in Hippocampal Neurons. Brain Res Rev. 57, 363-375 (2008)	11	27	0	7	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	19	5	0	0	0	0	0	—	—	0	4	5	8	11
24. Sakamoto H., Matsuda K.I., Zuloaga D.G., Hongu H., Wada E., Wada K., Jordan C.L., Breedlove S.M., Kawata M. "Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions." Nature Neuroscience, 11, 634-636 (2008)	11	13	0	4	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	2	0	0	0	0	0	—	—	0	1	6	4	5
38. ＊ Ishii H., Tsurugizawa T., Ogiue M., Asashima M., Mukai H., Murakami G., Hojo Y., Kimoto T. and Kawato S. Local Production of Sex Hormones and Their Modulation of Hippocampal Synaptic Plasticity. The Neuroscientist., 13, 323-334 (2007).	6	16	0	10	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2	0	0	1	0	0	—	0	1	3	4	7	3
39 ＊ Mukai H., Tsurugizawa T., Murakami G., Kominami S., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Takata N., Tanabe N., Furukawa A., Hojo Y., Ooishi Y., Morrison J.H., Janssen W.G.M., Rose J.A., Chambon P., Kato S., Izumi S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. J. Neurochem., 100, 950-967 (2007).	14	40	0	15	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	27	4	0	0	0	0	0	—	0	3	11	7	10	14
41. Sasahara K., Shikimi H., Haraguchi S., Sakamoto H., Honda S., Harada N., Tsutsui K. : "Mode of action and functional significance of estrogen-inducing dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis in the developing Purkinje cell," J. Neuroscience, 27, 7408-7417 (2007)	9	38	0	7	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	29	2	0	1	1	0	0	—	0	0	9	12	8	7
49. ＊ Murakami G., Tsurugizawa T., Hatanaka Y., Komatsuzaki Y., Tanabe N., Mukai H., Hojo Y., Kominami S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Comparison between basal and apical dendritic spines in estrogen-induced rapid spinogenesis of CA1 principal neurons in the adult hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 351. 553-558 (2006).	7	16	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	1	0	0	0	0	0	0	0	4	5	3	2	5
51. Murakami G., Tanabe N., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Tsurugizawa T., Mukai H., Hojo Y., Takata N., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Role of cytochrome P450 in synaptocrinology: endogenous estrogen synthesis in the brain hippocampus. Drug Metabolism Reviews, 38. 353-369 (2006).	7	7	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	1	3
54. Mukai H., Takata N., Ishii H., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: Synaptocrinology. Neuroscience, 138. 757-764 (2006).	12	38	0	14	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	1	0	0	0	0	0	0	3	10	6	7	11	5
61. ＊ Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Murakami G., Hojo Y., Kominami S., Mitsuhashi K., Komatsuzaki Y., Morrison J.H., Janssen W.G., Kimoto T., Kawato S. Estrogen induces rapid decrease in dendritic thorns of CA3 pyramidal neurons in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 337, 1345-1352 (2005).	14	8	0	6	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	5	0	0	0	0	0	0	4	2	6	1	4	2
62. Komatsuzaki Y., Murakami G., Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Mitsuhashi K., Kawata M.,Kimoto T., Ooishi Y., Kawato S., Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 335, 1002-1007 (2005).	10	19	0	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	17	0	0	0	1	0	0	0	3	1	5	2	4	5

・本追跡調査において研究代表者が主要な論文として指定したもの（上限 30 報）について、トムソン・ロイター社 Web of Science で調査した。調査対象は、2012 年 12 月まで。被引用情報が取得できたもののみ記載した。
・論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。
・＊：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。

・［国内外別件数］は、被引用文献の国内外別件数。被引用文献の著者の所属国のうち JAPAN が一つでもあれば国内としている。国内外の合計が全被引用文献数となる。
・［分野別件数］は、被引用文献の分野別件数。被引用文献が論文の場合のみカウントしている。
・［出版年別件数］は、被引用文献の出版年別件数。「－」は、データなしを表す。

論文	Web of Science 国内外別件数(2012 年 12 月まで)			Google Scholar	
	国内件数	海外件数	合計	～2014 年 4 月 24 日	～2012 年
2. Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen B, Soya H. "Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis" PNAS (2012) 109, 13100-13105	1	0	1	17	3
3. Komatsuzaki Y, Hatanaka Y, Murakami G, Mukai H, Hojo Y, Saito M, Kimoto T, Kawato S. "Corticosterone Induces Rapid Spinogenesis via Synaptic Glucocorticoid Receptors and Kinase Networks in Hippocampus" PLoS one (2012) 7:e34124	0	0	0	15	0
4. Tanabe N, Yoshino H, Kimoto T, Hojo Y, Ogiue-Ikeda M, Shimohigashi Y, Kawato S. "Nanomolar dose of bisphenol A rapidly modulates spinogenesis in adult hippocampal neurons" Mol Cell Endocrinol. (2012) 351, 317-325	0	0	0	7	1
5. Ooishi Y, Kawato S, Hojo Y, Hatanaka Y, Higo S, Mukai H, Murakami G, Ogiue-Ikeda M, Kimoto T. "Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen" J Steroid Biochem Mol Biol (2012) 131, 37-51	0	1	1	23	3
6. Ooishi Y, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Hasegawa Y, Shindo T, Morrison JH, Kimoto T, Kawato S. "Estradiol Rapidly Rescues Synaptic Transmission from Corticosterone-induced Suppression via Synaptic/Extranuclear Steroid Receptors in the Hippocampus" Cerebral Cortex (2012) 4, 926-936	0	2	2	12	8
8. Hojo Y, Higo S, Kawato S, Hatanaka Y, Ooishi Y, Murakami G, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kimoto T. "Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: essential for modulation of synaptic plasticity" Front Neuroendocrine Science (2011) Vol 2, Article 43	－	－	－	11	0
9. Barron A, Hojo Y, Muka H, Higo S, Ooishi Y, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Regulation of synaptic plasticity by hippocampus synthesised estradiol" (Special issue HORMONES AND THE BRAIN), Hormone Mol Biol and Clinic Invest (2011) 7, 361-375	－	－	－	（引用元記載なし）	（引用元記載なし）
10. Higo S, Hojo Y, Ishii H, Komatsuzaki Y, Ooishi Y, Murakami G, Mukai H, Yamazaki T, Nakahara D, Anna B, Kimoto T, Kawato S. "Endogenous Synthesis of Corticosteroids in the Hippocampus" PLoS One (2011) 6:e21631	2	0	2	13	7
11. Mukai H, Hatanaka Y, Mitsuhashi K, Hojo Y, Komatsuzaki Y, Sato R, Murakami G, Kimoto T, Kawato S. "Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis" Cerebral Cortex (2011) 21:2704-2711	3	0	3	12	3
12. Mukai H, Kimoto T, Hojo Y, Kawato S, Murakami G, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M. "Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus" Special Issue, Estrogen in the Brain, Biochim. Biophys. Acta (2010) 1800, 1030-1044,	－	－	－	53	30
13. Kimoto T, Ishii H, Higo S, Hojo Y, Kawato S. "Semicomprehensive Analysis of the Postnatal Age-Related Changes in the mRNA Expression of Sex Steroidogenic Enzymes and Sex Steroid Receptors in the Male Rat Hippocampus" Endocrinology (2010) 151, 5795-5806	2	3	5	18	9
14. Hojo Y, Higo S, Ishii H, Ooishi Y, Mukai H, Murakami G, Kominami T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. "Comparison between Hippocampus-Synthesized and Circulation-Derived Sex Steroids in the Hippocampus" Endocrinology (2009) 150, 5106-5112	10	13	23	52	31

16. Munetsuna E, Hojo Y, Hattori M, Ishii H, Kawato S, Ishida A, Kominami S, Yamazaki T, "Retinoic Acid Stimulates 17β-Estradiol and Testosterone Synthesis in Rat Hippocampal Slice Cultures" Endocrinology. (2009) 150, 4260-4269	—	—	—	31	20
18. Higo S, Hojo Y, Ishii H, Kominami T, Nakajima K, Poirier D, Kimoto T, Kawato S. "Comparison of sex-steroid synthesis between neonatal and adult rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 385, 62-66	4	1	5	13	11
19. Hatanaka Y, Mukai H, Mitsuhashi K, Hojo Y, Murakami G, Komatsuzaki Y, Sato R, Kawato S. "Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus" Biochem. Biophys. Res. Commun. (2009) 381, 728-732	5	4	9	34	20
21. ＊Hojo Y, Murakami G, Mukai H, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Ishii H, Kimoto T, and Kawato S. Estrogen synthesis in the brain-Role in synaptic plasticity and memory. Mol Cell Endocrinol. 290, 31-43 (2008)	12	40	52	113	85
23. Ogiue M, Tanabe N, Mukai H., Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T, Takata N, Kimoto T and Kawato S Rapid Modulation of Synaptic Plasticity by Estrogens as well as Endocrine Disrupters in Hippocampal Neurons. Brain Res Rev. 57, 363-375 (2008)	11	27	38	92	76
24. Sakamoto H., Matsuda K.I., Zuloaga D.G., Hongu H., Wada E., Wada K., Jordan C.L., Breedlove S.M., Kawata M. "Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions." Nature Neuroscience, 11, 634-636 (2008)	11	13	24	47	35
38. ＊Ishii H., Tsurugizawa T., Ogiue M., Asashima M., Mukai H., Murakami G., Hojo Y., Kimoto T. and Kawato S. Local Production of Sex Hormones and Their Modulation of Hippocampal Synaptic Plasticity. The Neuroscientist., 13, 323-334 (2007).	6	16	22	42	35
39 ＊Mukai H., Tsurugizawa T., Murakami G., Kominami S., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Takata N., Tanabe N., Furukawa A., Hojo Y., Ooishi Y., Morrison J.H., Janssen W.G.M., Rose J.A., Chambon P., Kato S., Izumi S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. J. Neurochem., 100, 950-967 (2007).	14	40	54	112	88
41. Sasahara K., Shikimi H., Haraguchi S., Sakamoto H., Honda S., Harada N., Tsutsui K. : "Mode of action and functional significance of estrogen-inducing dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis in the developing Purkinje cell," J. Neuroscience, 27, 7408-7417 (2007)	9	38	47	73	60
49. ＊Murakami G., Tsurugizawa T., Hatanaka Y., Komatsuzaki Y., Tanabe N., Mukai H., Hojo Y., Kominami S., Yamazaki T., Kimoto T. and Kawato S. Comparison between basal and apical dendritic spines in estrogen-induced rapid spinogenesis of CA1 principal neurons in the adult hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 351. 553-558 (2006).	7	16	23	40	29
50. Mukai H., Tsurugizawa T., Ogiue-Ikeda M., Murakami G., Hojo Y., Ishii H., Kimoto T. and Kawato S. Local neurosteroid production in the hippocampus: influence for synaptic plasticity of memory. Neuroendocrinology, 84. 248-256 (2006).	—	—	—	86	77
51. Murakami G., Tanabe N., Ishii H., Ogiue-Ikeda M., Tsurugizawa T., Mukai H., Hojo Y., Takata N., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Role of cytochrome P450 in synaptocrinology: endogenous estrogen synthesis in the brain hippocampus. Drug Metabolism Reviews, 38. 353-369 (2006).	7	7	14	19	16
54. Mukai H., Takata N., Ishii H., Tanabe N., Hojo Y., Furukawa A., Kimoto T. and Kawato S. Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: Synaptocrinology. Neuroscience, 138. 757-764 (2006).	12	38	50	92	81
61. ＊Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Murakami G., Hojo Y., Kominami S., Mitsuhashi K., Komatsuzaki Y., Morrison J.H., Janssen W.G., Kimoto T., Kawato S. Estrogen induces rapid decrease in dendritic thorns of CA3 pyramidal neurons in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 337, 1345-1352 (2005).	14	8	22	36	29
62. Komatsuzaki Y., Murakami G., Tsurugizawa T., Mukai H., Tanabe N., Mitsuhashi K., Kawata M.,Kimoto T., Ooishi Y., Kawato S., Rapid spinogenesis of pyramidal neurons induced by activation of glucocorticoid receptors in adult male rat hippocampus. Biochem. Biophys. Res. Commun., 335, 1002-1007 (2005).	10	19	29	54	43

・情報科学・計算機科学分野における研究開発成果では、会議予稿集での発表に引用されることが多いため、Google Scholar での被引用件数を参考情報として添付した。
・Google での調査方法

対象論文のタイトルを検索し、当該論文を「引用元」とする件数を取得した。

「引用元記載なし」とあるのは、「引用元」の表記がなく引用件数のデータがないもの。

最新の被引用件数と、それから 2013 年以降の被引用件数を引いたものを 2012 年までとした。ただし、年が明確でないものは引かれていないため、2012 年までの被引用件数が実際よりも多くなっている可能性がある。

・論文番号は「資料編 1. 論文リスト」に対応している。
・＊：研究開発期間終了後の終了報告書において研究代表者が主要な論文として指定したもの。

3. 学会招待講演・基調講演

1. Kawato S, Mukai H, Murakami G, Hojo Y, Hatanaka Y, Higo S, Kimoto T "Rapid modulation of spines and LTD/LTP by estradiol in rat hippocampus: neuro-synaptocrinology" Society for Neuroscienece 38th Annual Meeting,. Washington DC, U.S.A., November, 2008

2. Kawato S., Mukai H., Hojo Y., Murakami G., Higo S., Hatanaka Y., Kimoto T."Rapid modulation of synaptic plasticity by hippocampus-derived estrogens: Synaptocrinology" US/JAPAN Neurosteroid symposium 2008, Gifu, September, 2008

3. 川戸佳 「記憶とシナプス可塑性：脳の性ステロイドはシナプスのモジュレータである」第 45 回日本生物物理学会年会 シンポジウム パシフィコ横浜 2007 年 12 月

4. 4 Kawato S."Local neurosteroid production and rapid modulation of synaptic plasticity of memory in the hippocampus " Univ of Hunburg, Germany November, 2007

5. Kawato S."Local production of sex steroids in the hippocampus and their modulation of synaptic plasticity " INSERM U488, Paris, France, November, 2007

6. Kawato S, Hojo Y, Ishii H, Tsurugizawa T, Mukai H, Ogiue-Ikeda M, Kimoto T SYNAPTOCRINOLOGY: LOCAL BRAIN SYNTHESIS OF ESTROGENS AND ANDROGENS WITH PARACRINE ACTIVITY 27th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS, Singapore, July 2007

7. Kawato S., Ogiue-Ikeda M., Tanabe N., Tsurugizawa T., Hojo Y. and Mukai H. “Rapid Modulation of Long-Term Depression and Spinogenesis by Endocrine Disrupters in Adult Rat Hippocampus.” 4th International Meeting of STEROIDS AND NERVOUS SYSTEM, Turin, Italy, February, 2007

8. 川戸佳, 釣木澤朋和, 田辺伸聡, 小松崎良将, 畑中悠佑 シンポジウム「脳神経ダイナミクス研究の最前線」 「神経シナプスの動的形態変化で海馬の脳内性ホルモン・環境ホルモンの影響を見る」 第１５回日本バイオイメージング学会 2006 年 11 月

9. Kawato S., Tsurugizawa T., Ogiue-Ikeda M., Hojo Y. and Mukai H. Rapid modulation of hippocampal LTD by estrogen and endocrine disrupters: multielectrode analysis Network Physiology Symposium, Society for Neuroscienece 35th Annual Meeting, Atlanta, U.S.A., October, 2006

10. Kawato S., Hojo Y., Ishii H., Tsurugizawa T., Mukai H., Kimoto T. and Ogiue-Ikeda M. "Local neurosteroid production in the hippocampus: essential for synaptic plasticity of memory" International Congress of Neuroendocrinology 2006, Pittsburgh, USA June, 2006

11. 釣木澤 朋和, 田辺 伸聡, 三橋 賢司, 川戸 佳 「海馬神経シナプス動的形態変化で脳

内ホルモンの影響を見る」 第１４回日本バイオイメージング学会 2005 年 10 月

12. S. Kawato, H. Ishii, H. Mukai, Y. Hojo, T. Tsurugizawa, M. Ogiue-Ikeda and T. Kimoto, "Brain Cytochrome P450: Local Neurosteroid Synthesis in Hippocampal Neurons Plays an Essential Role in Synaptic Plasticity of Memory" 13th Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Maui, U.S.A., October 2005

13. T. Tsurugizawa, N. Tanabe, T. Kimoto, Y. Hojo and S. Kawato, "Local Synthesis and Rapid Action of Brain Estrogens in Adult Rat Hippocampus: From Neuro-endocrinology to Neuro-synaptocrinology" 3rd International Meeting of STEROIDS AND NERVOUS SYSTEM, Turin, Italy, February 2005

4. 新聞発表等（著作権の関係により非公開）

5. 特許出願・成立

1. 「化学物質のステロイドホルモン様作用を形態学的手法を用いて検出する方法」
   川戸佳、釣木沢朋和、田辺伸聡 （特願 2005-102311）
2. 「線状の形態を有する細胞等を解析する方法及び神経細胞解析方法ならびにそれら方法を 実行する装置及びプログラム」川戸佳、三橋賢司
   日本出願：特願 2005-359828
   国際出願：PCT/JP2006/322537 → US Patent 8,077,945 B2 成立

6. 学会賞等の受賞

該当なし

7. グラントの獲得実績

1. 「脳スライス中の単一神経のスパインの自動解析と、うつ病薬などのスクリーニング」
   独創的先進的情報技術に関わる研究開発（研究期間: 2005 年）
2. 「脳海馬神経で合成される脳ステロイドは、シナプス可塑性を急性的に調節する」
   川戸佳 2005-2007 年 基盤研究(B)

3.　「ストレスと社会適応」河田 光博　2005 年　基盤研究(C)
4.　「海馬の記憶シナプス可塑性の脳内ステロイドホルモンによる制御」
川戸佳　2009-2011 年　基盤研究(B)
5.　「脳ステロイドホルモン合成の増強によるアルツハイマー病治療法の研究」
川戸佳　2010-2012 年　特別研究員奨励費
6.　「低強度運動が認知機能を増強する分子基盤の解明：新たな運動処方の開発を目指して」征矢英昭　2011-2015 年　基盤研究(A)
7.　「記憶中枢の海馬で♀と♂の性差を分子論的に明らかにする」
川戸佳　2011-2013 年　挑戦的萌芽研究
8.　「新規な多電極を用いた海馬の神経回路に対する神経ステロイドの作用の解析」
川戸佳　2012-2015 年　JST 日台国際共同研究

8.　書籍等の執筆実績

該当なし

9.　総説の執筆実績

1. 川戸佳「アンドロゲンの神経機能調節作用」医薬ジャーナル社 CLINICAL CALCIUM (2013) Vol.23, No.8
2. 川戸佳「脳海馬で合成される男性・女性ホルモンが記憶力を増強する」Men's Helth 医学会 New Letter (2013) Vol.11
3. 川戸佳「神経ステロイド-脳で合成される性ホルモンの記憶制御-」臨床麻酔 (2013) Vol.37(増), 419-29
4. 川戸佳「「海馬」から脳を見る、 脳の記憶中枢で合成される性ホルモンの機能」文春ヘルシスト (2012) Vol.36
5. 川戸佳「海馬が合成する神経ステロイドの記憶学習モジュレーション」生物物理 (2011) 51, 076-079
6. 川戸佳「脳は女性ホルモンを合成するので,女性ホルモン補充療法を行なっている時,海馬の中で記憶神経に何が起こっているのか良く考えよう」更年期と加齢のヘルスケア (2010) Vol.9, No.1, 13-20
7. 川戸佳「脳で合成されるテストステロンと記憶」綜合臨牀 (2010) 59(7), 1546-1550
8. 川戸佳「海馬における性ホルモン合成と記憶学習モジュレーション」生体の科学 (2007)

58(1): 65-71

10.　参加研究者の活動状況（個人情報が含まれるため非公開）