

高齢者社会を豊かにする視覚3C創成プロジェクト ～細胞(Cell)・回路(Circuit)・認知(Cognition)～

網膜の定量的評価系の構築

多感覚知覚等による
視覚補完ツールの開発

機能を再現する
細胞・回路統合モデル

視知覚における
多感覚入力の解析

GROUP 1

GROUP 2

GROUP 3

細胞

回路

認知

・ **細胞モデルの構築**

- ・ 種々のiPS細胞を用いた3D網膜の作製
- ・ 細胞間コミュニケーションの解明

・ **回路モデルの構築**

- ・ 正常および疾患網膜の動作原理の理解
- ・ 高次視覚系入力経路の解明

・ **視野欠損に対する補完現象の解析**

- ・ 多感覚知覚を利用した感覚補完ツールの開発

真の視覚再生時代における「自然な視覚の再獲得と補完」

G1細胞①:視細胞応答モデル

視細胞の応答を高精度に再現できるモデルを構築

視細胞（視覚の入口）：

- 光刺激を受容し電気信号に変換（図1）
（光電位変換機構）
- 視覚機能の根幹を成す信号処理
- 元阪大河村グループによる詳細な実験報告
- 詳細な反応過程を網羅したモデルは存在しない

目的：

「視細胞光電位変換機構全反応過程を高精度に再現できるモデルの構築」

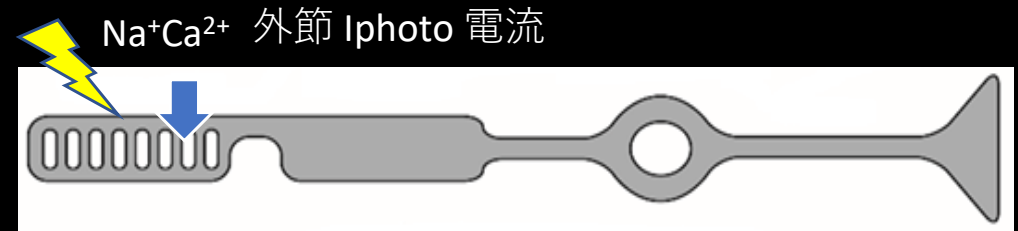


図1 視細胞の構造と光受容部（外節）

得られた結果：

- 活性化視物質のリン酸化，不活性化，トランスデューシンの活性化，不活性化，PDEの活性化不活性化，cGMPの活性化，不活性化の全過程を高精度に再現（図2）

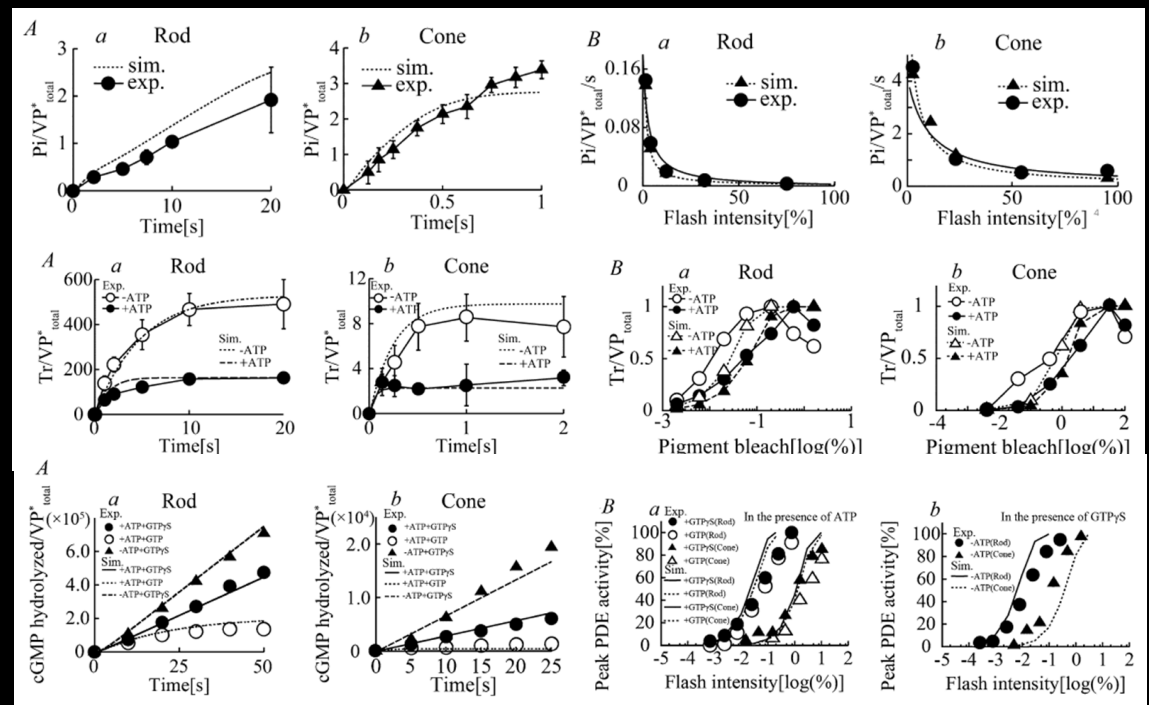
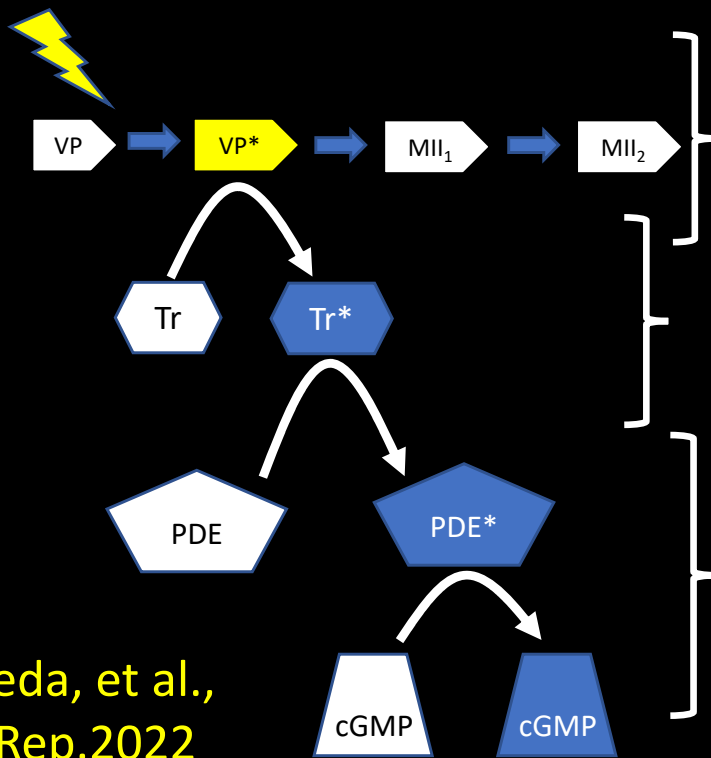


図2 光電位変換機構モデルと再現性

G1細胞②：エネルギーモデル

視細胞イオンチャネルごとのエネルギー消費量を世界で初めて明らかにした

視細胞：

- 体内でもエネルギー消費が大きい臓器
- エネルギー不足は網膜変性疾患の原因
- 受動的に流入・流出するイオンの濃度を元に戻すのにエネルギーを使用

研究の目的：

「視細胞内機能要素がエネルギー消費に与える影響を詳細な細胞モデルにより解析する」

研究の方法：

- 文献情報を網羅的に調査
- 既知のイオン流を全てモデル化
- イオンの受動輸送量と能動輸送量が一致し、濃度が維持されるモデルを実現

得られた結果：

- 各イオンチャネルで流入・流出するイオンによる濃度変化の回復に必要なエネルギーを計算 (図1)
- 暗時には、NaKポンプとPMCAのATP消費の大半が光依存性チャネル(CNG)からのNa⁺, Ca²⁺流入 (図2)
- 明時には、NaKポンプのATP消費の大半がI_hチャネルからのNa⁺流入 (図2)
- 明時には、暗時に対しATP消費は40%程度減少する

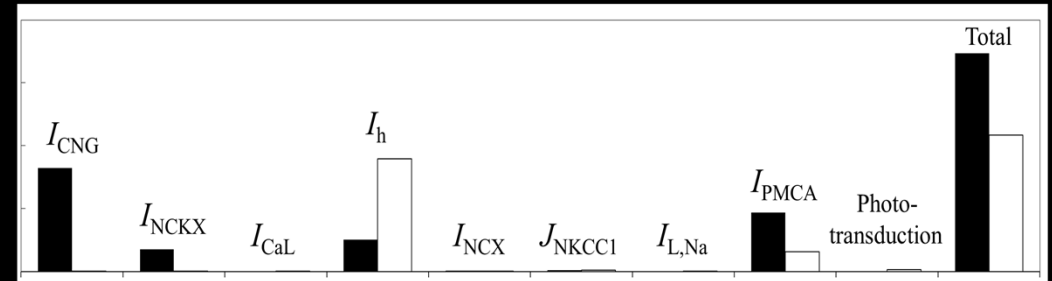


図1 暗時(黒線)および明時(白線)のイオン電流別ATP消費

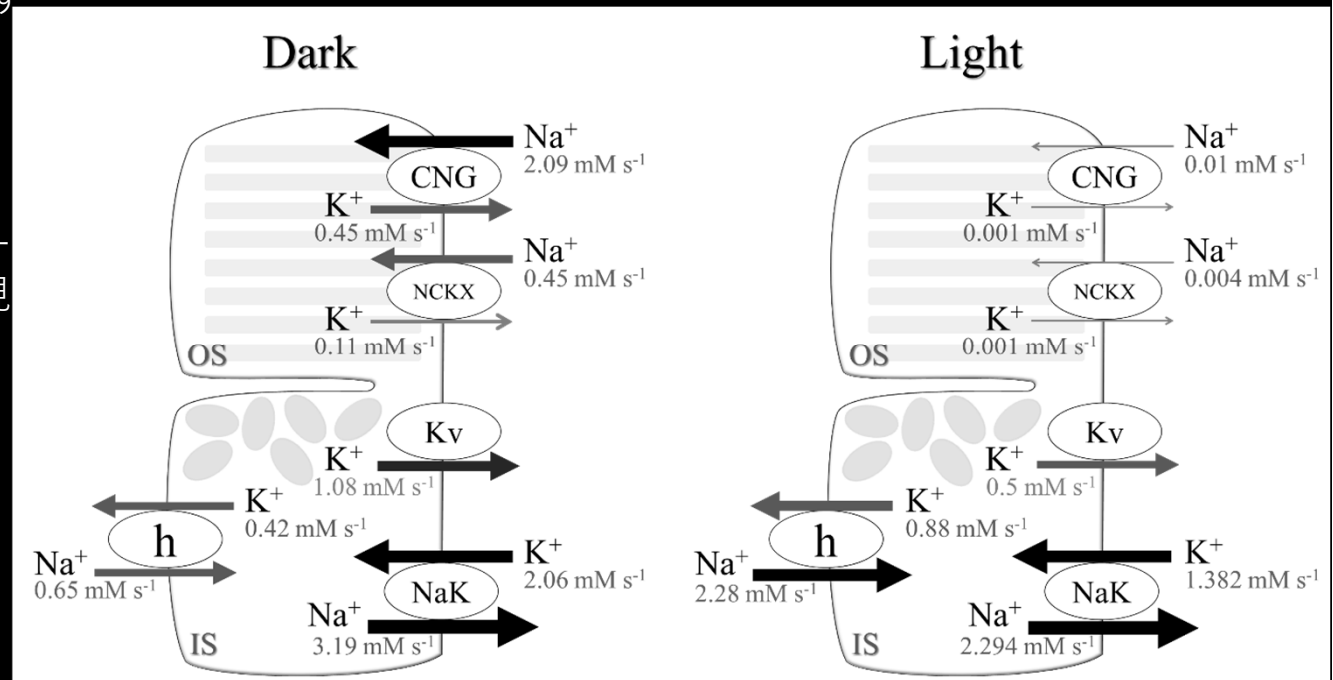


図2 暗時(左)および明時(右)のATP消費に関わるイオン電流

エネルギー産生と病態は深く関わることから
病態の解明に繋がることを期待できる

G1細胞③：エネルギーモデル

視細胞のカルシウム濃度の恒常性モデルを世界で初めて明らかにした

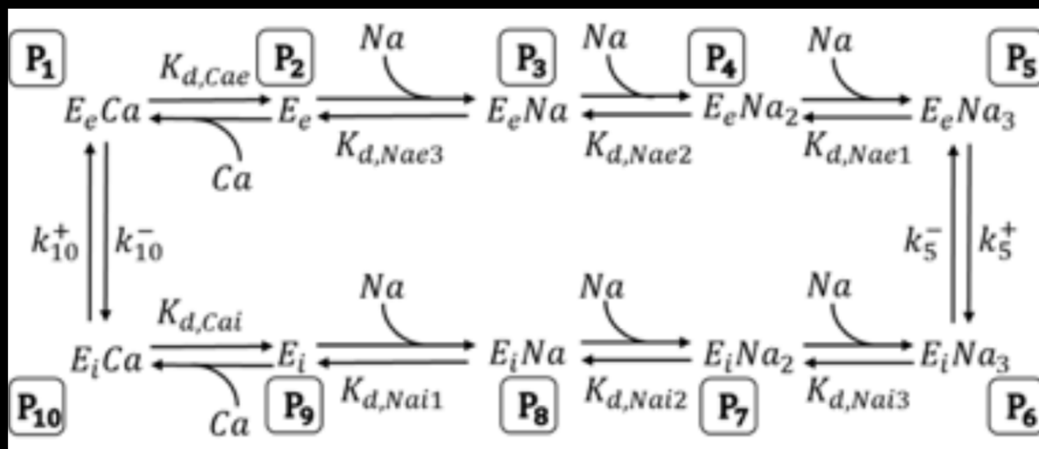
Na/Ca交換体 (NCX)

- ・網膜内の細胞を含む多くの細胞でCa²⁺濃度の恒常性維持に必須
- ・計測データの再現性が高いモデルは提案されていない

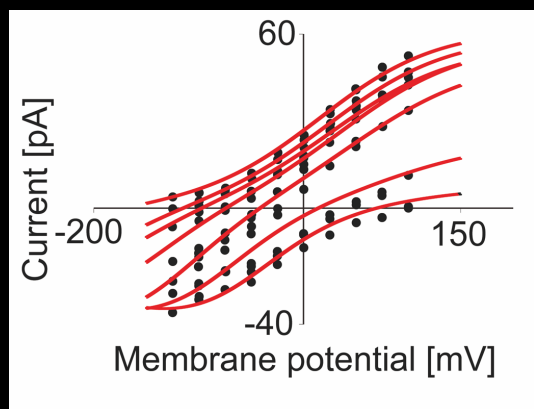
新規 NCX 数理モデルの提案

- ・細胞内外のNa⁺, Ca²⁺結合解離過程をモデル化
- ・全過程に従来モデルでモデル化されていない電荷移動を導入
- ・熱力学的制約条件を充足するモデル化

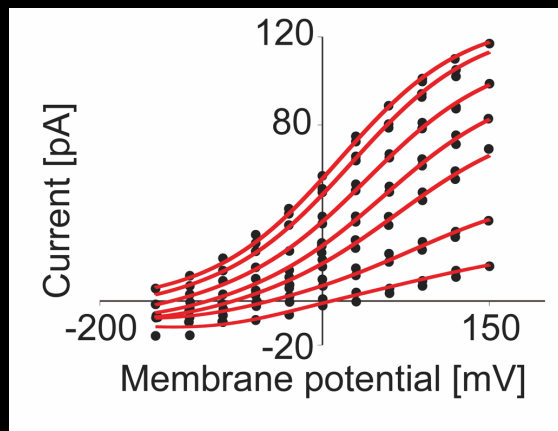
Shaocong Ou et al., Sci. Rep.2025



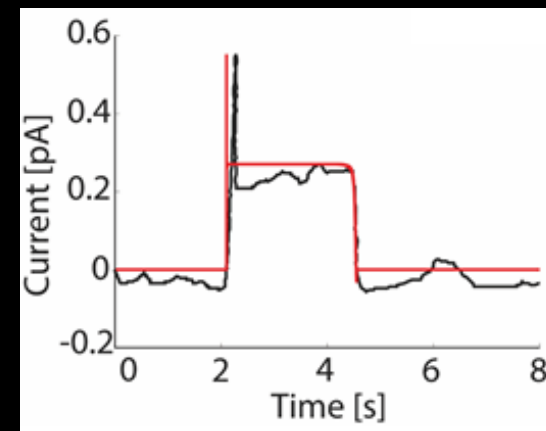
- ・極めて高い精度の再現性を持つ数理モデルを実現
- ・定常状態だけでなく、世界で初めて過渡電流の再現に成功



高Ca²⁺時の電位依存性



低Ca²⁺時の電位依存性



過渡電流の再現

G1細胞④：エネルギーモデル

光刺激を受けて網膜に流れる電流の定量モデルを世界で初めて実現

網膜電図 (ERG)

- ・ 光照射時の網膜前後の電位変化
- ・ 臨床における唯一の機能検査法
- ・ 従来, ERG生成の定量的なメカニズムは未解明

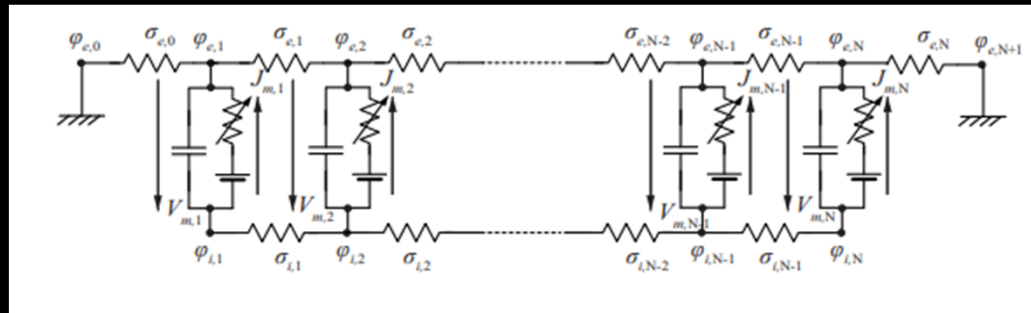
詳細視細胞・双極細胞モデルを使ったERG生成モデル

- ・ 視細胞, 双極細胞の詳細モデルを空間的に分割
- ・ 細胞内外のイオン電流, 電位分布をモデル化
- ・ 細胞膜上のイオン輸送体の分布をモデル化

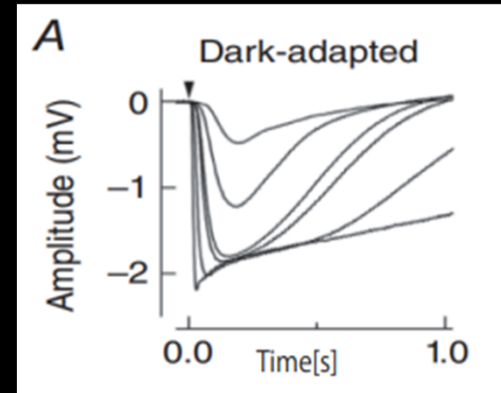
視細胞



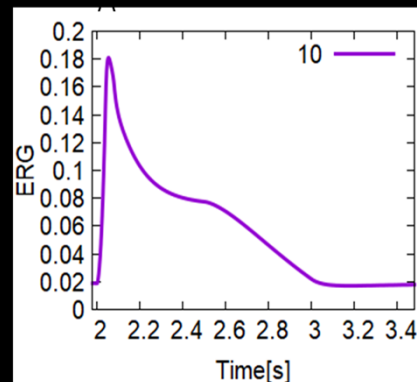
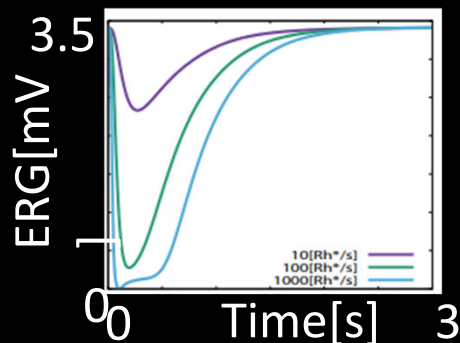
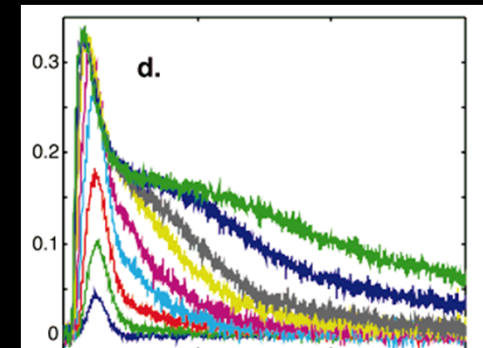
ERG生成
モデル回路図



マウスERG波形



視細胞成分

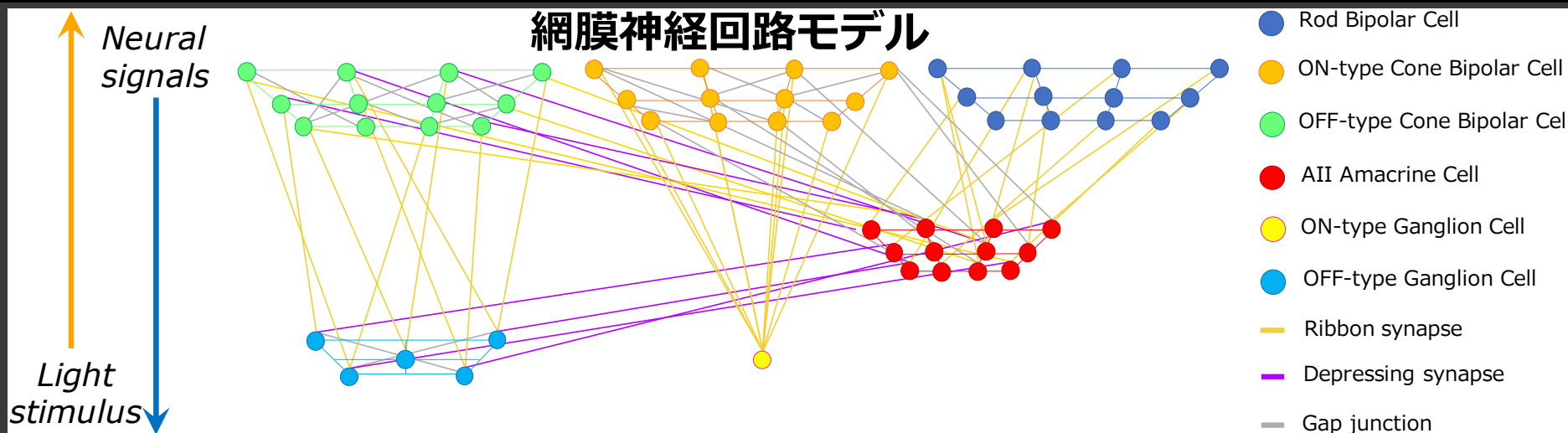


ERG波形を生成する定量モデルを世界で初めて実現

Shacong Ou et al., Sci. Rep.2025

G2回路①：回路モデル全体図

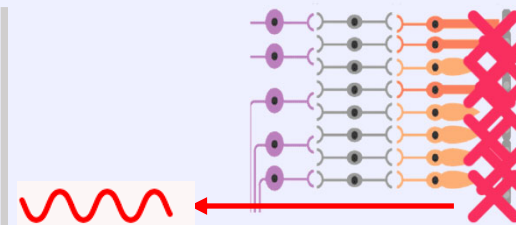
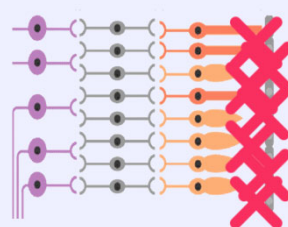
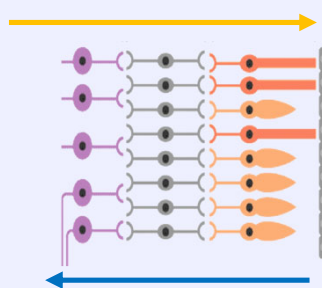
精密な正常網膜のモデルを構築→病態の原因を推定できるモデルを構築



正常モデル

病態モデル

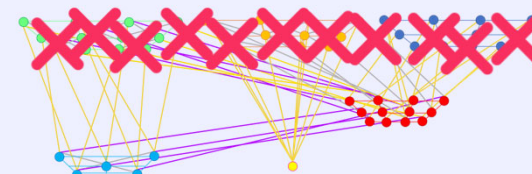
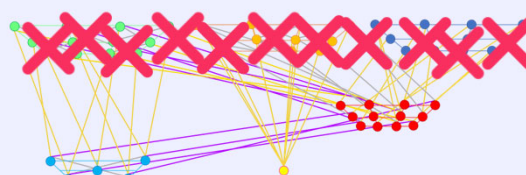
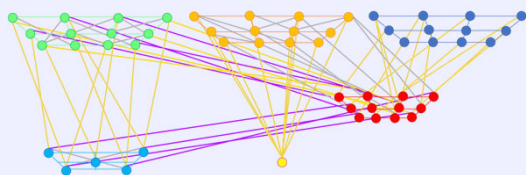
パラメータ探索



モデル化

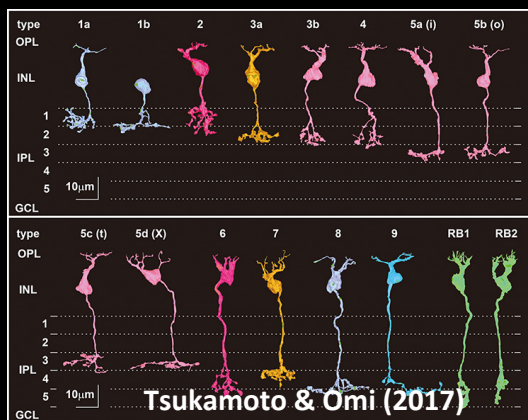
モデル化

パラメータ探索



G2回路②：正常網膜の視覚情報処理

錐体シナプスサブタイプの超解像と機能解析による網膜情報処理機構の解明



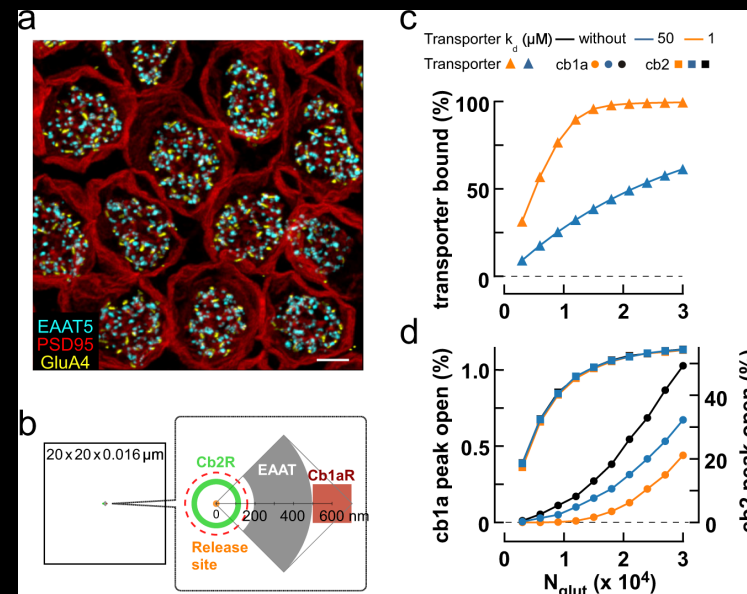
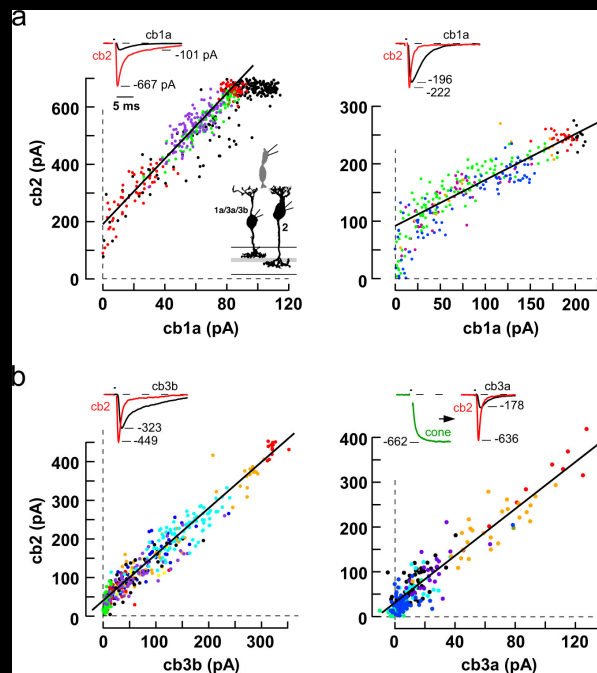
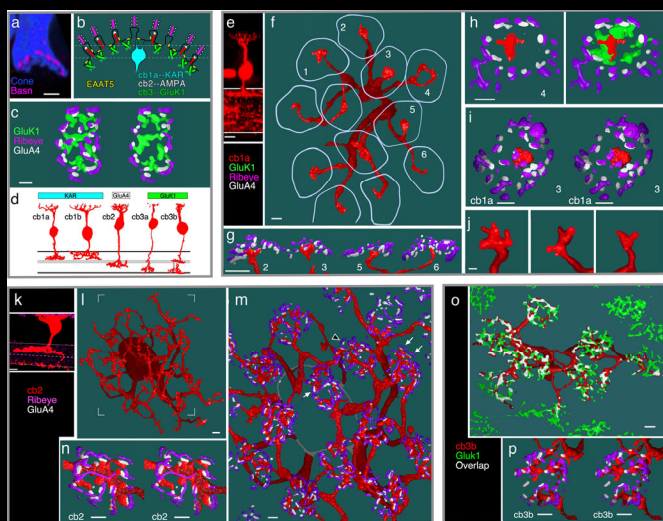
シナプスの微細構造解析と機能・モデルによる視覚情報処理の理解

網膜の情報伝達を担う双極細胞には多数のサブタイプが存在するが（左図）その機能的意義についてはあまりわかっていなかった。高解像度顕微鏡による構造解析、電気生理実験による応答特性、シミュレーションモデルによる解析により、サブタイプ毎に、伝達される情報の線形・非線形特性が異なり、それらが構造、関与するタンパク質の反応特性などの組み合わせにより実現されていることがわかった。
→各サブタイプがどのように網膜情報処理に寄与するかの理解に繋がる。

1. 超解像顕微鏡による構造解析

2. 電気生理実験による解析

3. シミュレーションによる解析



国際共同研究

米国Northwestern大学医学部

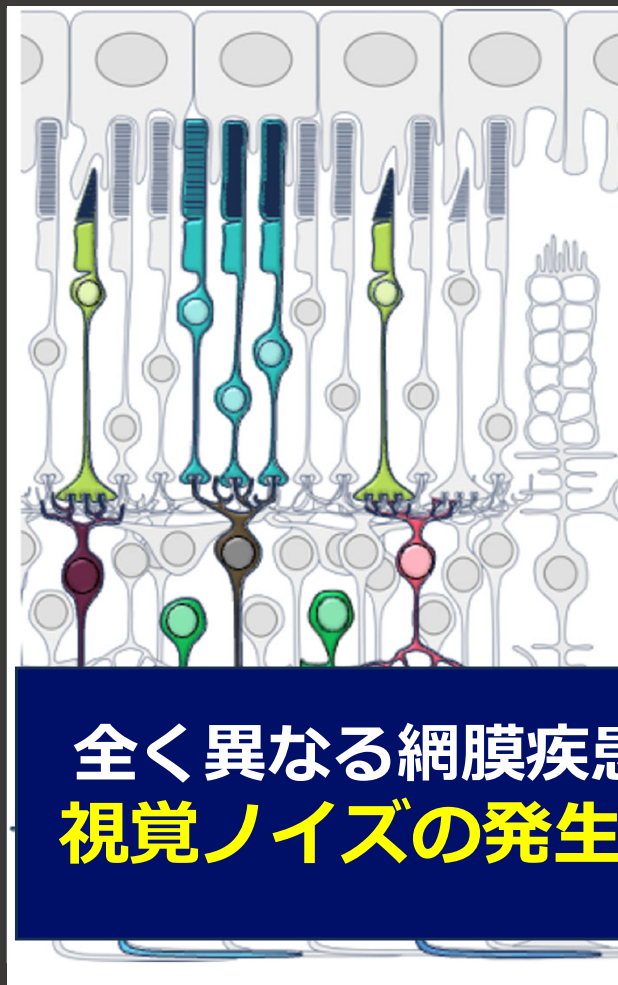
Grabner, Futagi (R-GIRO (筆頭共著者), et al Nat Commun (2023) プレスリリース

G2回路③：疾患共通原理の解明

異なる網膜疾患に生じる共通した副次的症状の共通原理を明らかに

正常網膜

TRPM1がない網膜 (夜盲症) 失明疾患 (網膜色素変性症)



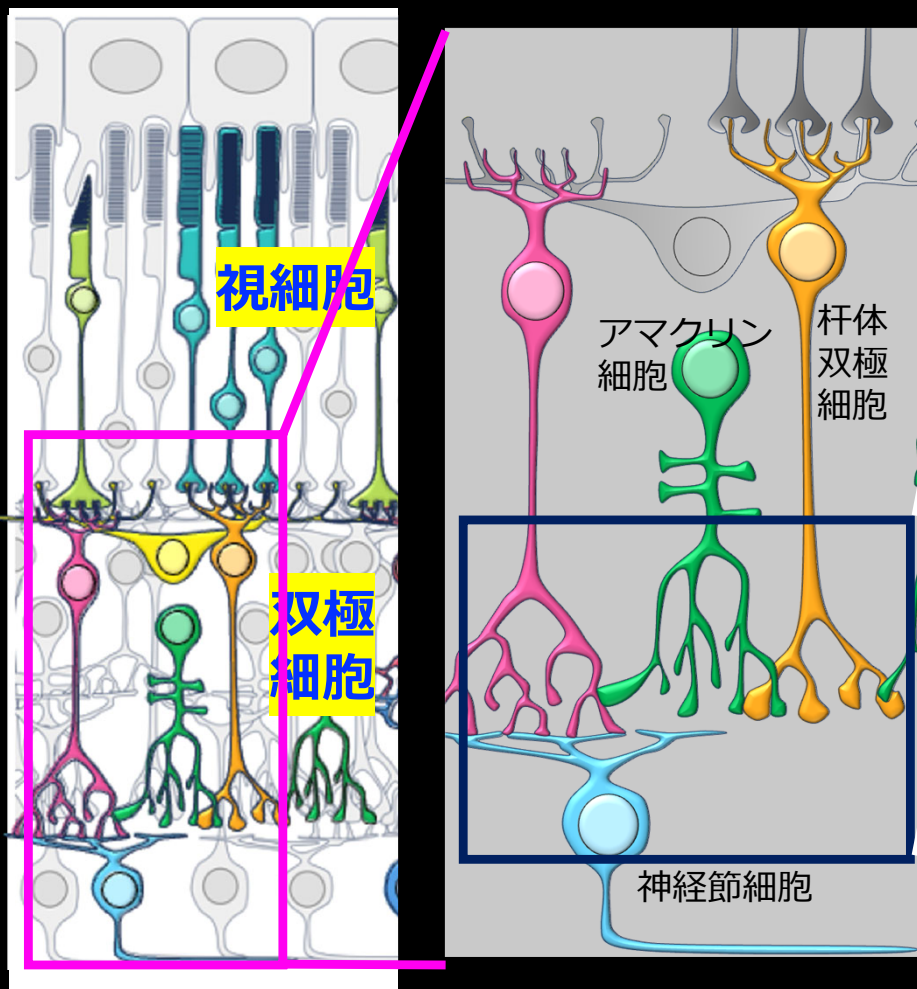
全く異なる網膜疾患モデルであっても視覚ノイズの発生原因は同じである



G2回路③：疾患共通原理の解明

異なる網膜疾患に生じる共通した副次的症状の共通原理を明らかに

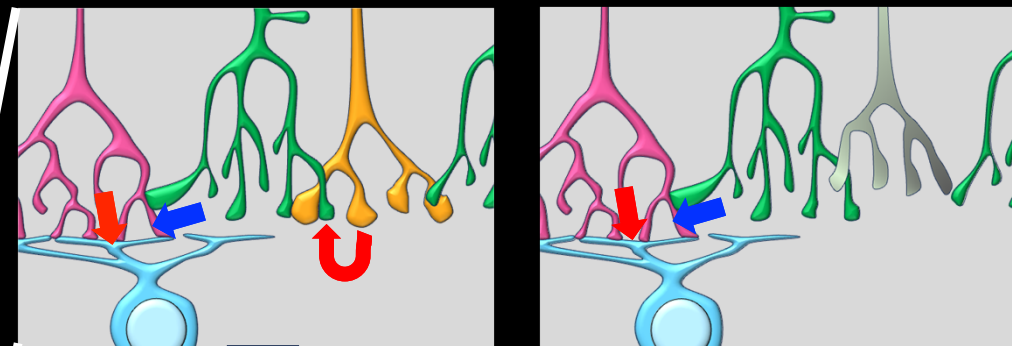
網膜回路のシミュレーション解析



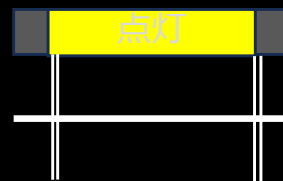
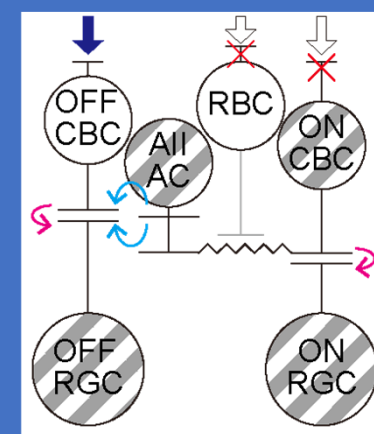
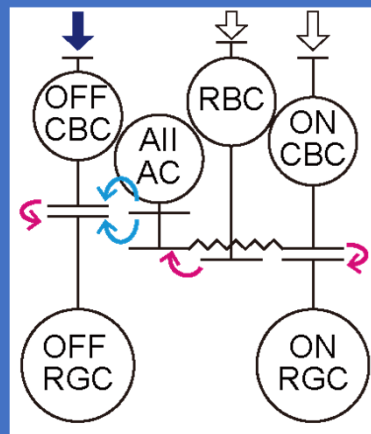
正常な網膜

神経終末が縮小

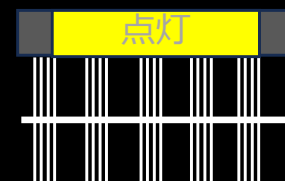
TRPM1 欠損・失明疾患



網膜シミュレータ



ノイズなし



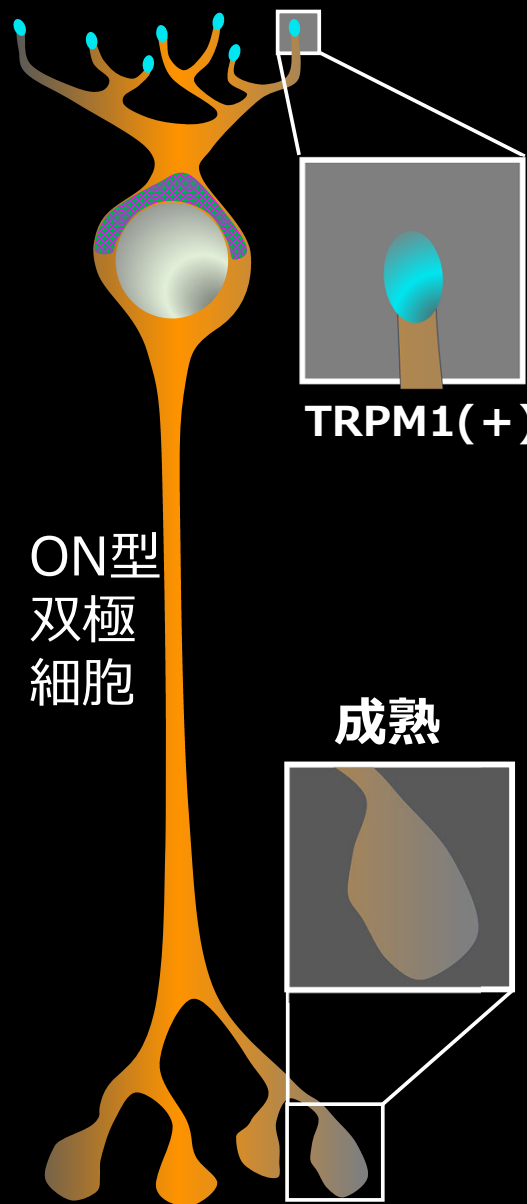
ノイズが再現される

G2回路③：疾患共通原理の解明

異なる網膜疾患に生じる共通した副次的症状の共通原理を明らかに

TRPM1がある

正常網膜

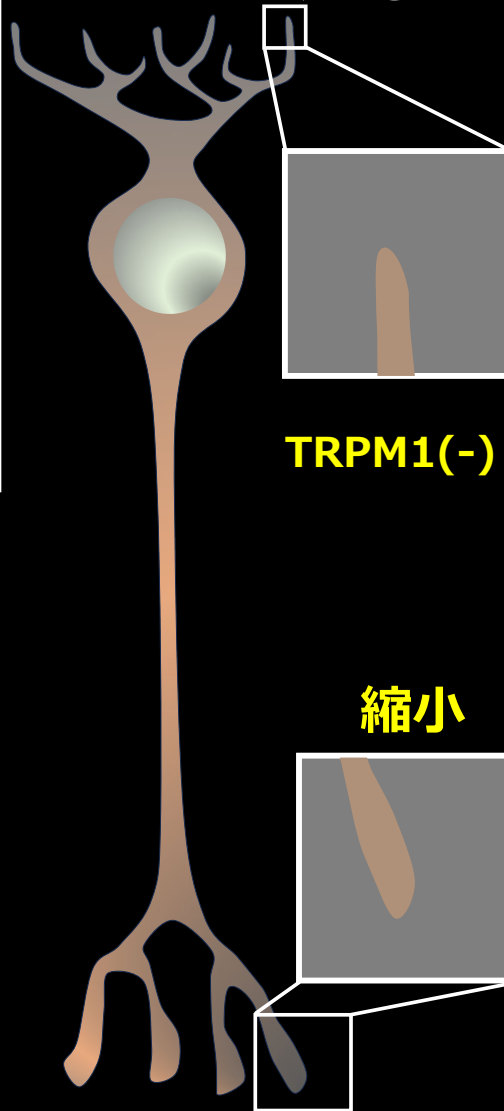


夜盲症

mGluR6変異

ノイズなし

TRPM1がない



Trpm1 欠損網膜

網膜色素変性症

rd1, rd10など

夜盲症

TRPM1変異

Lrit3 変異

Nyx変異

Cav1.4変異

ノイズあり

視覚ノイズの発生は
網膜疾患に関わらず
TRPM1の消失により
生じている可能性が高い

↓

**視覚ノイズ発生の
普遍的原理を解明**

⇒治療への応用

G2回路③：疾患共通原理の解明

異なる網膜疾患に生じる共通した副次的症状の共通原理を明らかに

JGP Journal of
General
Physiology

VOL 157 • NO 6 • NOVEMBER 2025 RUPRESS.ORG/JGP

Horie, et al., J.Gen.Physiol. 2025
表紙と巻頭トピックに採用



RESEARCH NEWS

The origins of oscillations

Ben Short¹✉

JGP study (Horie et al. <https://doi.org/10.1085/jgp.202413749>) explains why mice lacking TRPM1 exhibit oscillatory firing of their retinal ganglion cells, and suggests that the same mechanism causes similar oscillations in other outer retinal diseases.

Retinal ganglion cells (RGCs) are the output neurons of the retina that relay visual signals to the brain. Under certain pathological conditions, RGCs can display spontaneous oscillatory activity. The resulting “noise” disrupts visual information processing and can cause hallucinations, but the mechanisms underlying these oscillations are unclear. In this issue of JGP, Horie et al. reveal why RGC oscillations occur in *Trpm1* knockout mice, a model for congenital stationary night blindness, and suggest that the same mechanism drives oscillations in *rfl* mice, a model for the degenerative disease retinitis pigmentosa (1).

TRPM1 forms cation channels at the dendritic tips of ON bipolar cells (BCs) (2). TRPM1 channels are inhibited by the glutamate receptor mGluR6, but when photons of light interrupt the release of glutamate from rod and cone photoreceptors, the channels open and depolarize ON BCs. The ON signal is then transmitted either directly to RGCs or indirectly via amacrine cells. This ON response is lost in the absence of TRPM1 or mGluR6, and mice lacking either protein serve as models for congenital stationary night blindness. But *Trpm1* knockout mice also exhibit oscillatory firing of their RGCs, a phenotype that is not observed in mGluR6-deficient rodents (3). “We wondered what the difference is that causes pathological oscillations in *Trpm1* KO but not mGluR6 KO retinas,” says Chieko Koike, a professor at Ritsumeikan University in Japan.

Koike and colleagues, including first author Sho Horie and co-corresponding authors Katsunori Kitano and Masao Tachibana, found that both ON and OFF RGCs oscillate



Clockwise from top left: Sho Horie, Katsunori Kitano, Masao Tachibana, and Chieko Koike.

at ~8–9 Hz in *Trpm1* KO retinas, and that these oscillations are in-phase between RGCs of the same type, but anti-phase between pairs of ON and OFF cells. This suggested that the oscillations are driven by synaptic inputs from upstream retinal neurons, rather than by any intrinsic properties of the RGCs themselves.

“Using whole-cell clamp techniques, we confirmed that the synaptic inputs to RGCs

are periodic, and determined that ON and OFF RGCs receive periodic excitatory and inhibitory inputs, respectively,” Koike explains.

This led Koike and colleagues to focus on AII amacrine cells (AII ACs). These retinal interneurons make inhibitory, glycinergic synapses onto OFF RGCs, while also connecting via gap junctions to ON cone BCs that, in turn, make excitatory, glutamatergic synapses onto ON RGCs. Horie et al. found

¹Science Writer, Rockefeller University Press, New York, NY, USA.

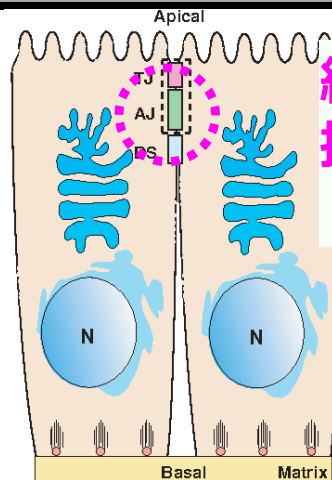
Correspondence to Ben Short: bshort@rockefeller.edu.

© 2025 Rockefeller University Press. This article is distributed under the terms as described at <https://rupress.org/pages/terms102024/>.



G2回路④：網膜のロバストネス

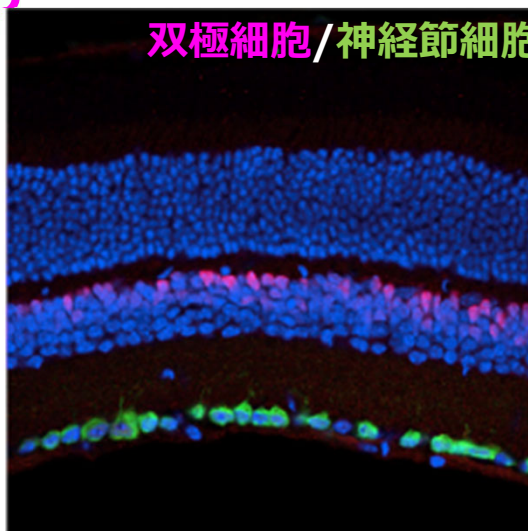
網膜構造が異常でも視機能は残る 構造解析



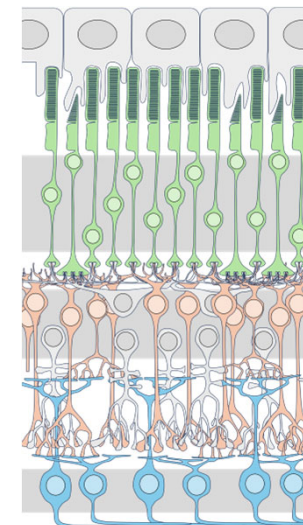
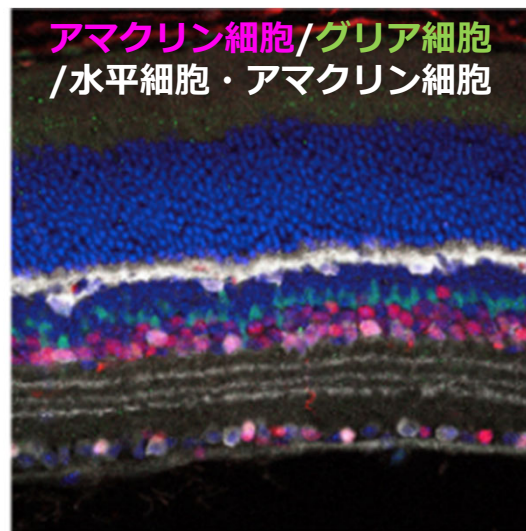
細胞同士の
接着
afadin

正常網膜

双極細胞/神経節細胞

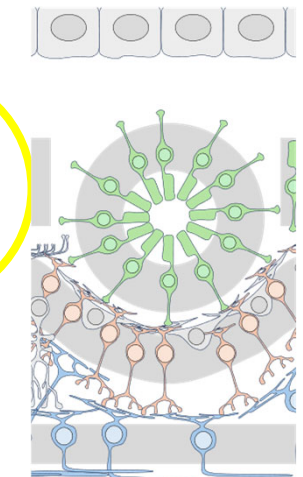
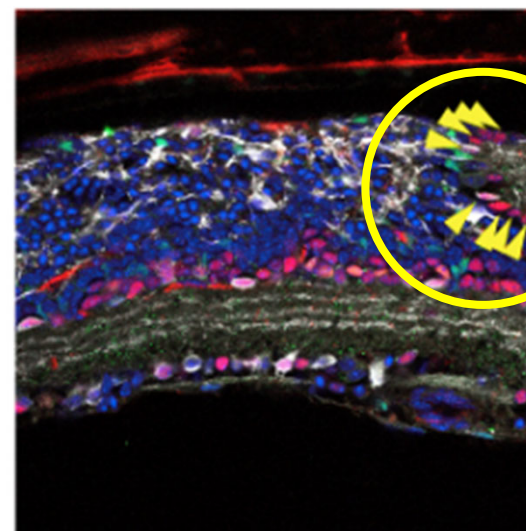
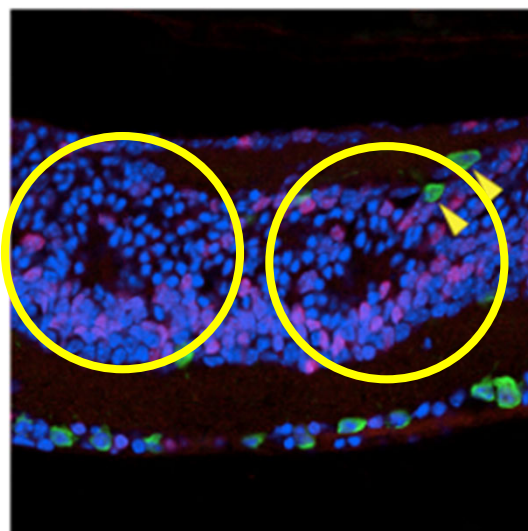
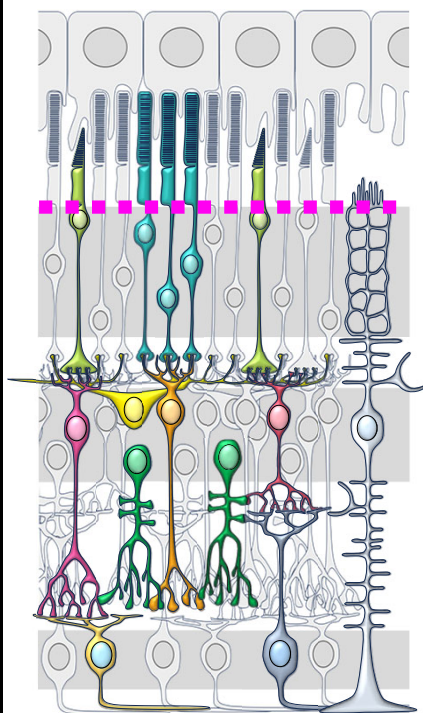


アマクリン細胞/グリア細胞
/水平細胞・アマクリン細胞



Takai, Y., et al, J Cell Sci.,2003

顕著な構造異常を示す網膜 (Afadin欠損網膜)

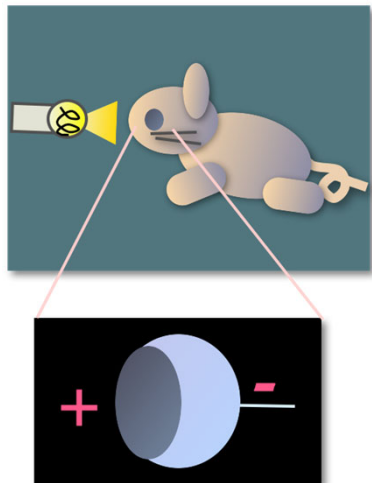


G2回路④：網膜のロバストネス

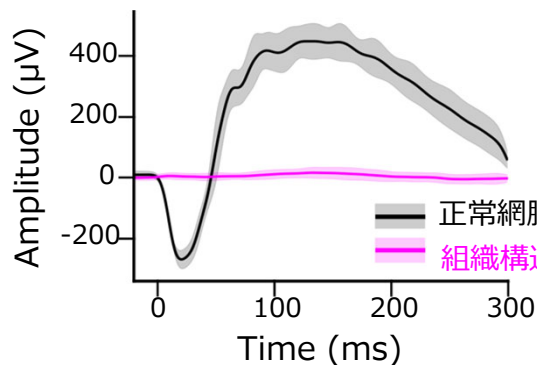
網膜構造が異常でも視機能は残る

構造解析

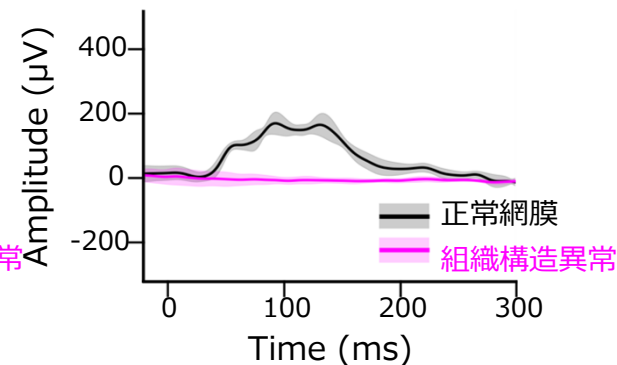
網膜電図 ERG



暗い場所での応答 (Scotopic ERG)



明るい場所での応答 (Photopic ERG)



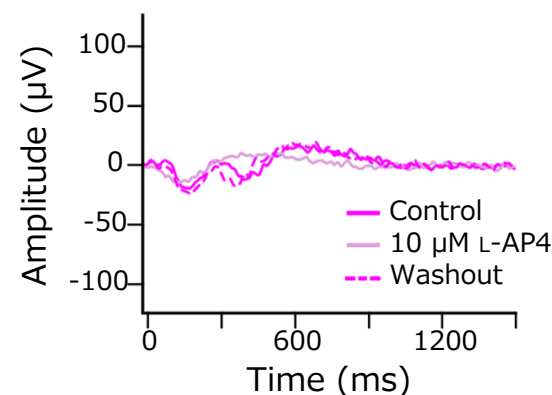
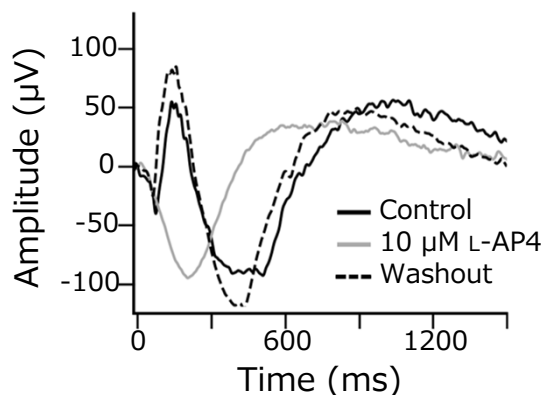
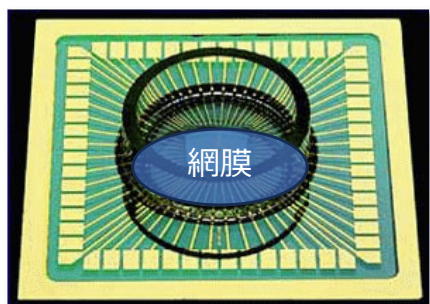
眼球全体での測定では網膜は応答していないように見える



microERG

正常網膜 mERG

組織構造異常 mERG



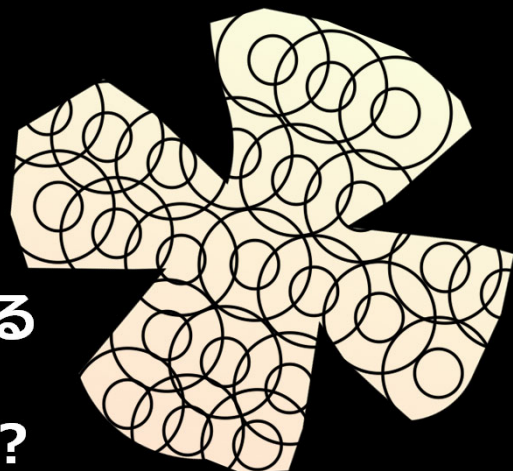
詳細に測定すると、網膜はわずかながら応答している

G2回路④：網膜のロバストネス

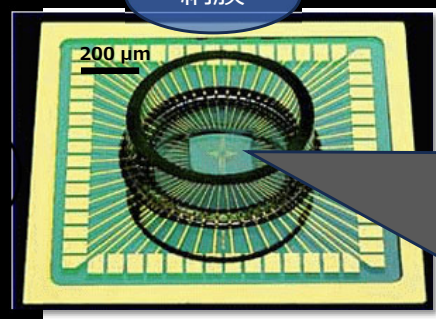
網膜構造が異常でも視機能は残る

構造解析

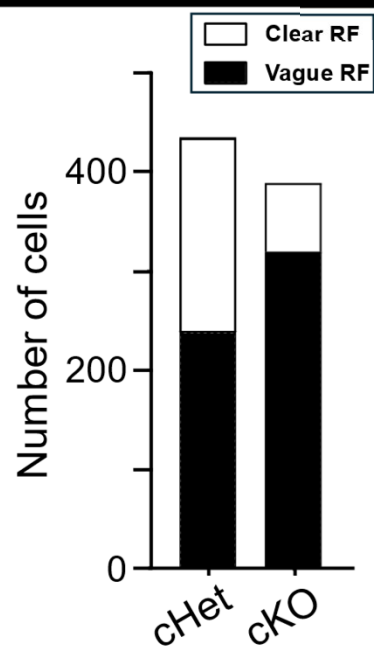
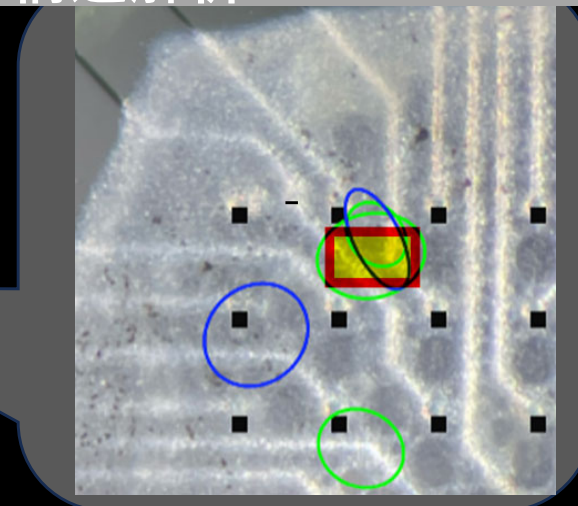
果たして
イメージを捉える
受容野は
あるのだろうか？



網膜

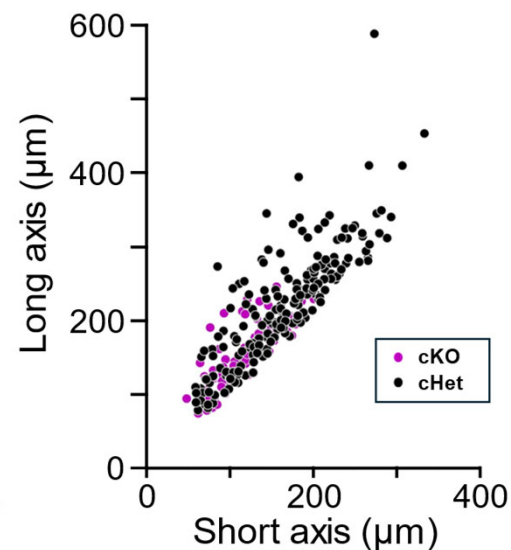
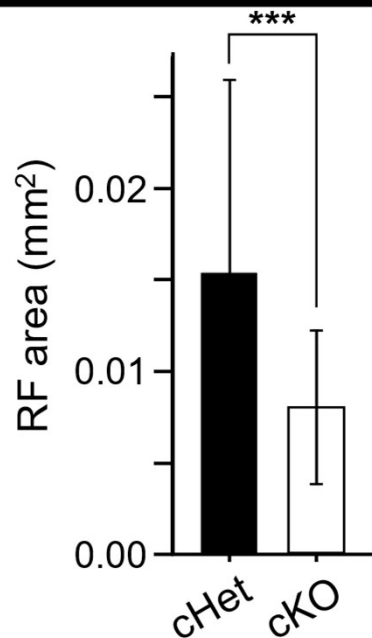
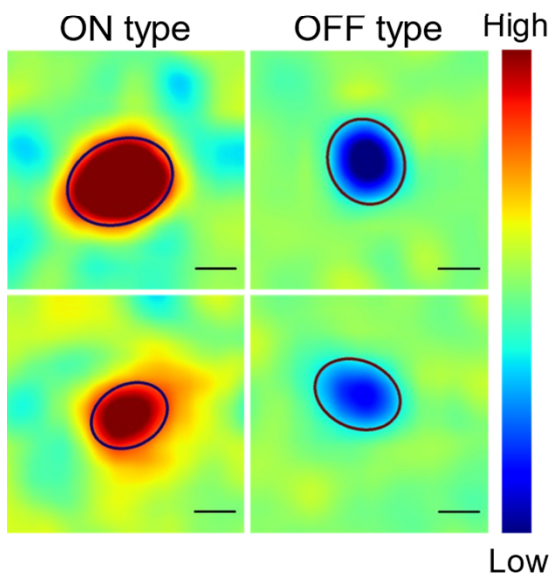


マルチ電極アレイ



正常網膜

網膜構造異常



層構造異常を示す網膜でも受容野が形成される = **世界で初めてのデータ**

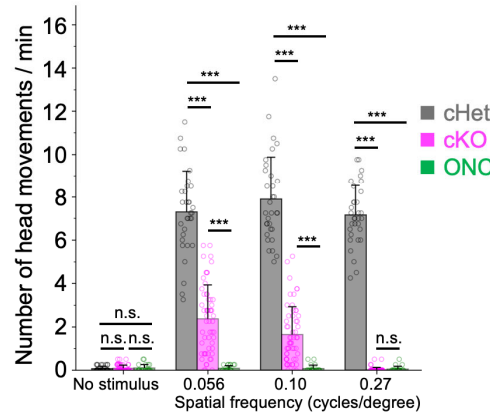
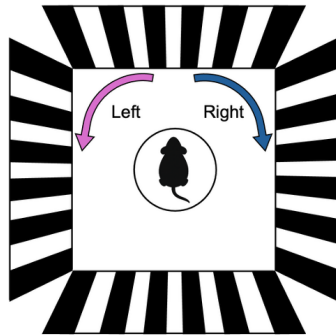
G2回路④：網膜のロバストネス

網膜構造が異常でも視機能は残る

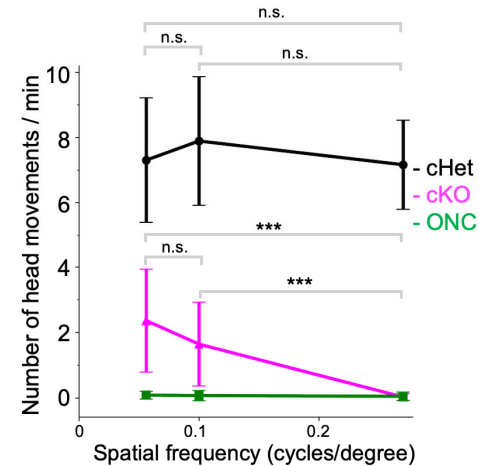
構造解析

OMR Optomotor response

Spatial or temporal acuity



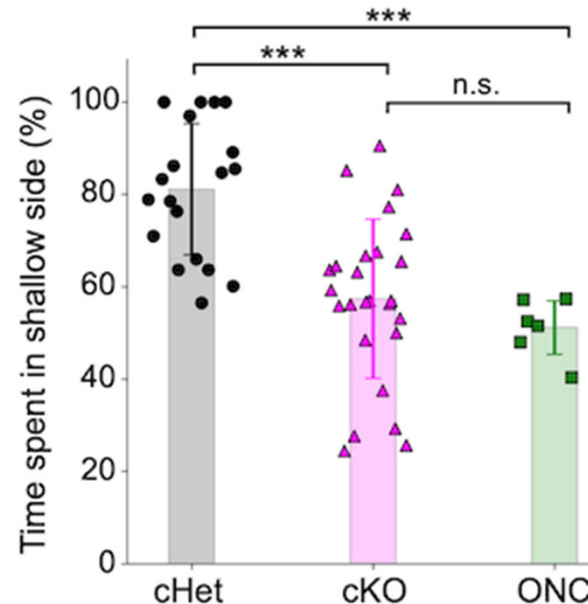
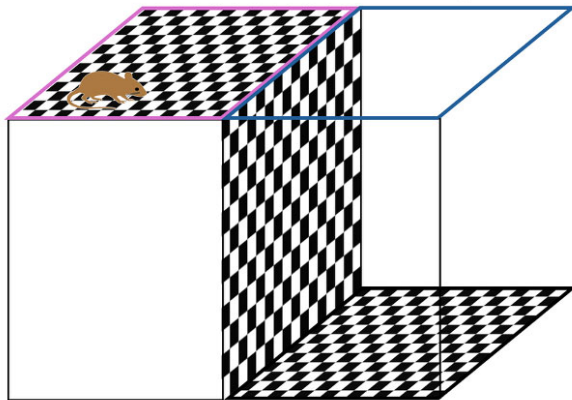
Ueno, et al., eLife 2025



Visual Cliff Test

Image forming response (deep perception)

Shallow side Deep side



網膜層構造が著しく異常であってもある程度の視力は残存することが明らかとなった

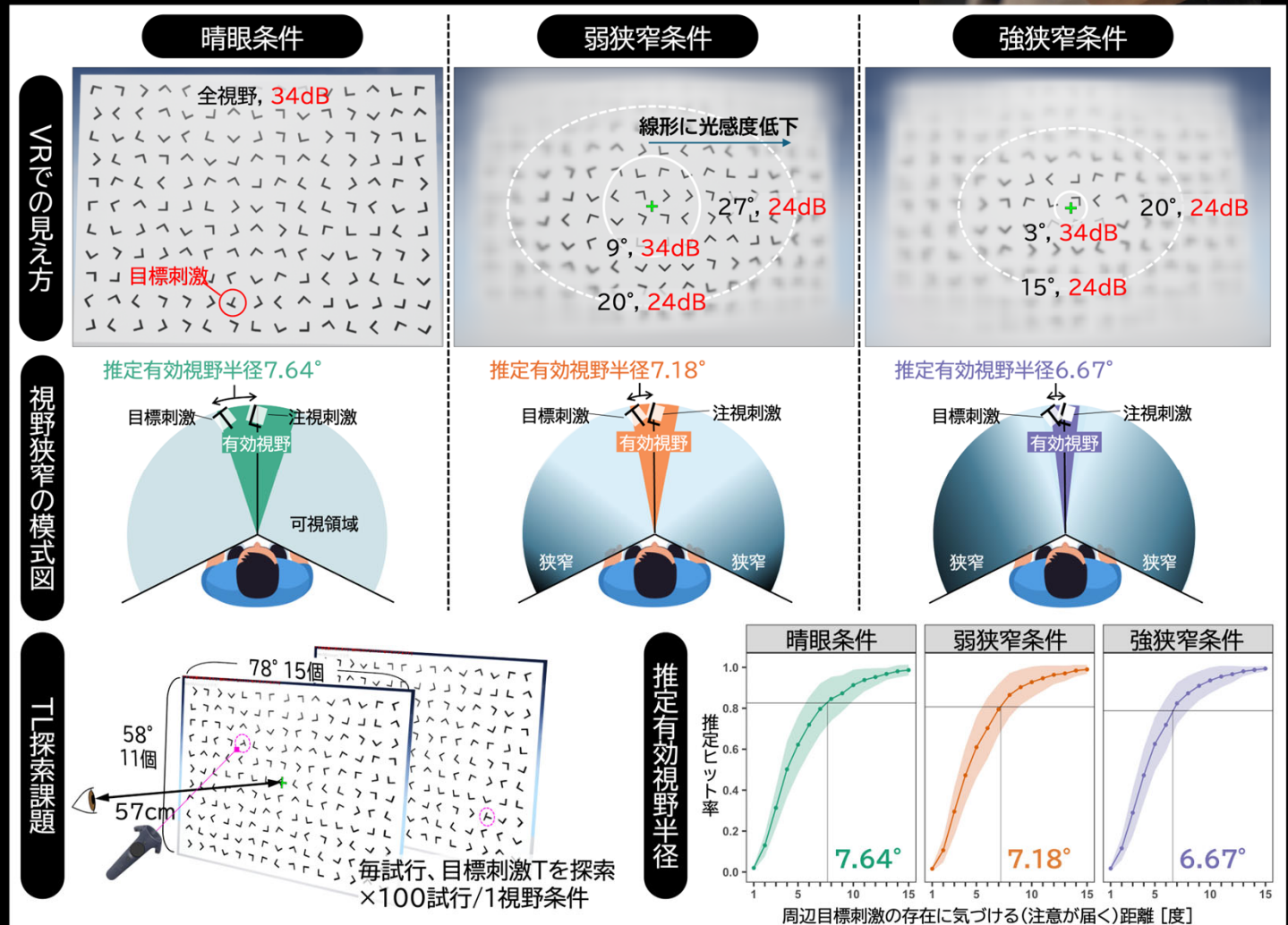
G3認知①：VR視野狭窄再現と有効視野推定

視線に追従する視野狭窄をVRで再現し、**頭部・眼球協調運動のスキャンパスをもとに有効視野の大きさをシミュレーション解析**



有効視野とは：注視点周辺で潜在的に注意を向けられる機能的視野領域

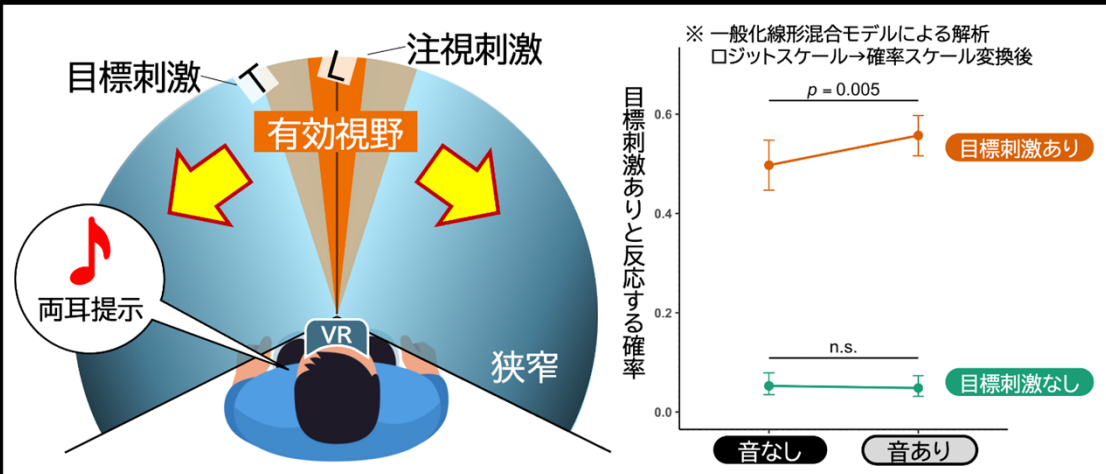
知覚心理学で使用される「TL探索課題」を18名の実験参加者に実施した。164個のLの中から1個の目標刺激Tを毎試行探索し、VRコントローラーから出るレーザーポインターで指し示す課題であった。この時、頭部と眼球の動きにリアルタイムで追従する視野狭窄をVR再現した。可視領域が狭窄するほど「**周辺視野に目標刺激があるかもしれない**」と潜在的に注意できる範囲は連動して小さくなることがわかった。これは物理的に見えていないのではなく、「**見ようと思えば知覚自体可能であっても、探索中に周辺に注意できる範囲が可視領域とともに狭くなる**」ことを示す結果であった。



G3認知②：視覚補完現象の解析と探索

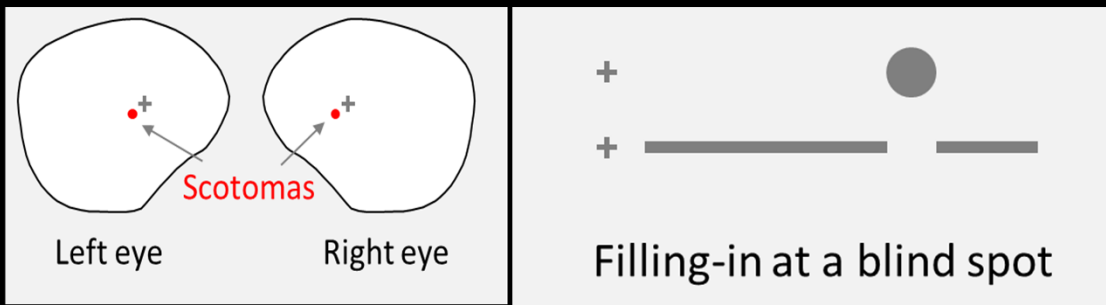
暗点の視覚充填の解析と聴覚による非優位眼知覚補完の可能性の探索

他の感覚モダリティからの視覚情報処理補強



VR視野狭窄下でも、TL探索中に適切なタイミングで音を提示すると、周辺目標刺激の検知率が上昇することを確認。

狭小な傍中心同名性暗点におけるFilling-in異方性に関する事例研究

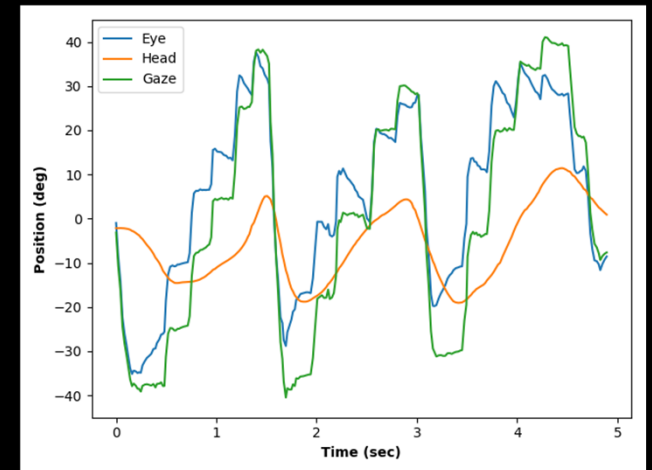


暗点が小さい事例の場合(上左図)、盲点の充填(右図)のように周辺情報から視知覚を構築することを確認。

HMDを利用した人工暗点による暗点の見え方探求への挑戦

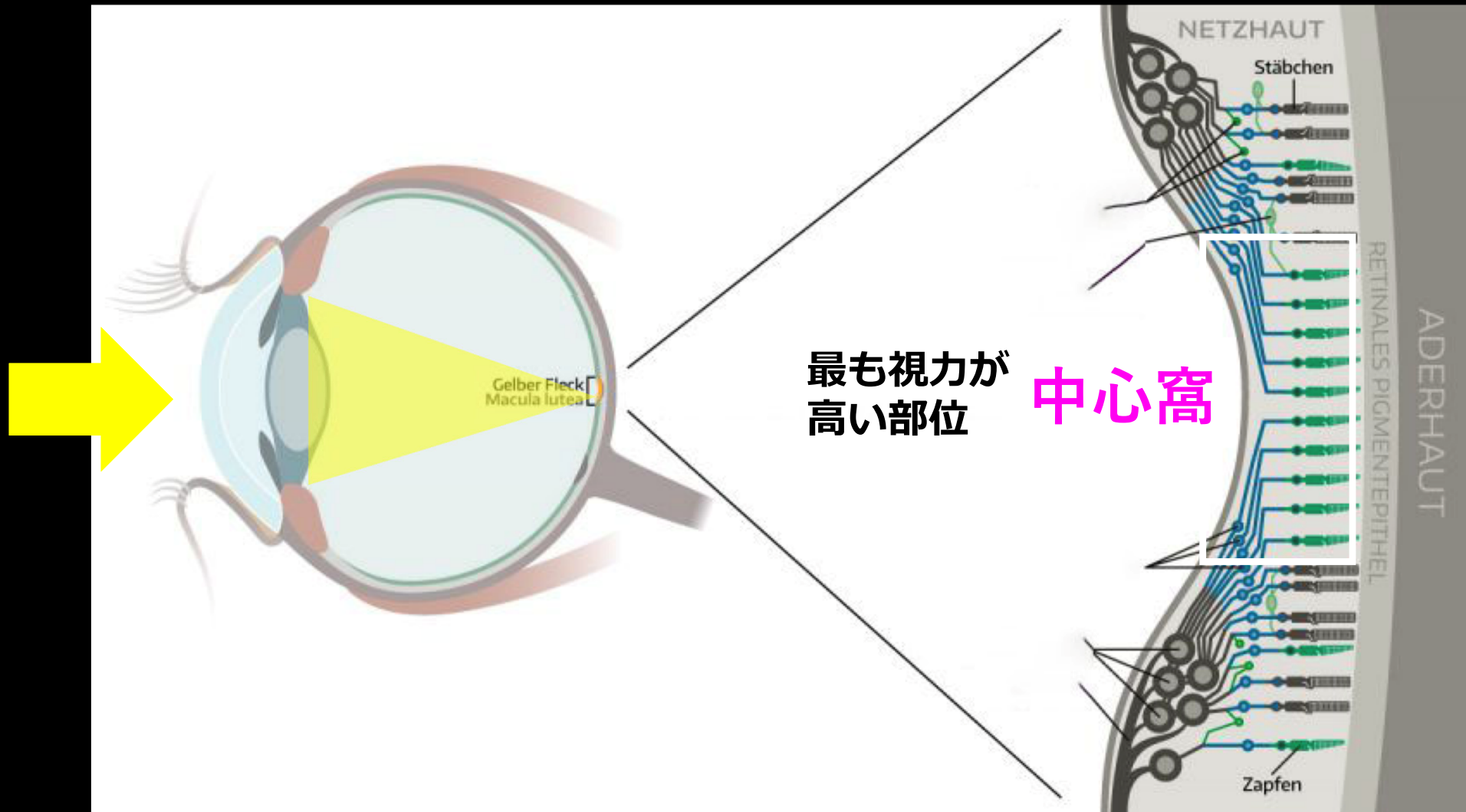


空が明るくなって来ても日の光が当たるまで体は暖かくなりません



視線追跡型HMD (上左図) を用いてVR空間内で人工暗点を生成。それを利用し視野欠損時の視覚現象やその改善を探求する。上右図は人工暗点を含む文章読解用刺激。下図で眼球と頭部の協調運動を確認。

G3認知③：錯視を用いた中心窩視の新技術の開発

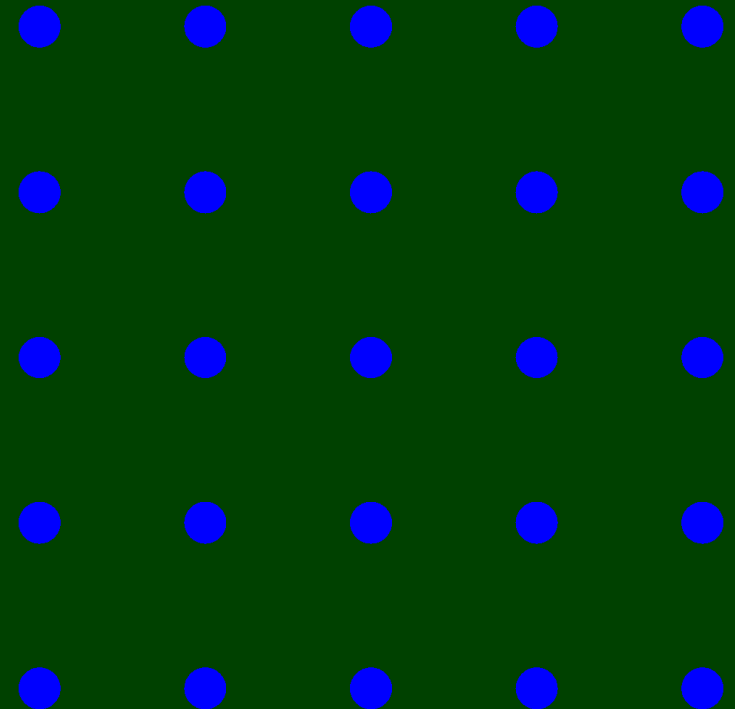


G3認知③：錯視を用いた中心窩視の新技术の開発

マクスウェルのスポット観察者に容易に見せる技術を応用したfoveation促進法の開発

- ← 青を中心視で見ると周辺より暗く見え、暗い緑の時は明るく見える
- ↓ 中心視で捉えた青いドットは暗く見える。

中心窩視（foveation）の診断や視能訓練に応用



研究発信 研究費獲得

・研究費獲得（抜粋）（若手除く）

基盤研究(A) (2019-2023) 「時空間視覚情報処理を実現する網膜ダイナミクスの機能構築理解と数理モデル構築」 **北野勝則**（代表）

国際共同研究強化(B) (2022-2026)（日本学術振興会）「色彩を支配する錐体シナプスの構造機能連関と移植シナプス再生機能解析」, **小池千恵子**（代表）

挑戦的研究(萌芽) (2023-2025) 「冬眠する細胞が持つ圧力耐性－新たな網膜疾患治療戦略への展開」 **小池千恵子**（代表）

Research to Prevent Blindness (RPB) **国際共同研究グラント** (2022-2023) “Nanostructure of the mammalian cone photoreceptor synapse in adult, developing, and in vitro 3D retinas” **Steven H. DeVries**（代表） **小池千恵子**（受入側代表） **日刊工業新聞への掲載** **プレスリリース（日米）**

基盤研究(A) (2021-2025) 「AIの導入による総合的錯視研究の新展開」 **北岡明佳**（代表）

基盤研究(A) (2023～2026) 「おいしさの認知科学の創出－味嗅覚と多感覚の統合の解明と伝送技術開発－」 **和田有史**（代表）

基盤研究(A) (2024～2028) 「網膜疾患における神経レジリエンスおよび病態ダイナミクスの解明」 **北野勝則**（代表）

武田科学研究財団 特定研究助成 (2025～) **小池千恵子**（代表）

基盤研究(A) (2026～2030) 「網膜構造整列度と機能の非線形連関の解明－高解像視再建の設計指標の創出」 **小池千恵子**（代表）

若手研究者人材育成状況 (抜粋)

G1 Yuttamol Muangkram R-GIRO研究員

2022年度着任後論文 1 報 (**Sci.Rep.**(IF=3.8)筆頭著者)

科研費 **スタートアップ(2022)獲得**

G2 二木大樹 R-GIRO研究員

2022年7月 **米国Northwestern大学医学系大学院研究助教**

Nat. Commun. (IF=14.7) 筆頭共著者(2023) **プレスリリース** 他

上野明希子 R-GIRO研究員 米国Northwestern大学短期留学

2023年より薬学部助教

科研費 **スタートアップ (2022) 若手研究B (2023) eLife筆頭著者2025 プレスリリース** 他

堀江翔 (元RARA学生フェロー・RA) ARVO2024,Neuroscience2024にて発表

JGP 筆頭著者 (2025) 表紙・巻頭レビュー Cranefield Student Award受賞日本人初

プレスリリース 他

広兼浩二郎 大阪大学大学院 RA

大阪大学数量・データ科学教育研究センター(MMDS) データ関連人材育成PG 奨励賞

世界的なオンライン神経科学コミュニティNPO団体でのDeep learning CourseのTAに採択

Cell Rep.(2024 (IF=7.5)), **iScience**(2023 (IF=4.6))筆頭著者**MIT留学**

金村一輝 (RARA学生フェロー) **Sci. Rep. (2023,2024 (IF=3.8))** 筆頭著者

作田木南 (D2) **eLife2025**筆頭共著者・**徳本瑤己**(M2)**米国Northwestern大学短期留学**

G3 天野祥吾 R-GIRO研究員 (2020~2022)

科研費 若手研究 (代表)

特許取得 (2023). 匂い物質提示装置, 特許7343161号.

竹林ひかり R-GIRO研究員 (2023~2025) 研究助教 (2026~)

科研費 若手研究 (代表)

私学事業団 若手・女性研究者奨励金 (代表)

Atten Percept Psychophy (2024(IF=1.7))筆頭著者

Cogn. Process. (2025(IF=1.8))筆頭著者



2026 Cranefield Student Award

Sho Horie (Ritsumeikan University, Japan)

“A mechanism for pathological oscillations in mouse retinal ganglion cells in a model of night blindness”

Retinitis pigmentosa (RP) is a degenerative disease leading to blindness with many RP patients suffering from “photopsias” - perceived flashes thought to be caused by pathological oscillations in retinal ganglion cells. Horie and colleagues uncovered the mechanistic origin of these pathological retinal oscillations. By combining electrophysiology, immunohistochemistry, and computational modeling, they demonstrated that reduced ON bipolar cell output, specifically the loss of TRPM1 in bipolar cell dendritic tips, is the key trigger of oscillatory activity. By identifying a precise cellular and molecular cause of visual noise in degenerative disease, this study provides critical insight and a clear direction for therapeutic intervention.



<https://doi.org/10.1085/jgp.202413749>

G2 堀江翔 日本人として初の受賞

まとめ：自己評価

1. 目標に対する達成状況の自己評価：【S判定】

細胞・回路・認知の3Cを統合し、当初の想定を超える成果を収めた。

科学的ブレイクスルー（細胞・回路）

- 世界初、視細胞の全反応過程を高精度に再現するモデルおよびエネルギー消費モデルを構築した。
- 網膜疾患における視覚ノイズの普遍的原理（TRPM1の消失）を解明し、JGP誌の表紙を飾るなど国際的に極めて高く評価された。
- 網膜構造が顕著な異常を示しても網膜機能および視機能がある程度維持されることを世界で初めて示すことができた。

社会実装の基盤確立（認知）

- VRを用いた視野狭窄再現と有効視野の推定手法を確立し、日常生活に即した視力測定やリハビリへの道を拓いた。
- 錯視や多感覚（音・触覚）を利用した新たな視覚補完・充填技術の可能性を示した

持続可能な研究体制と人材育成

- 5学部2キャンパス、および米ノースウェスタン大との強固な学際的・国際的研究拠点を形成した。
- 若手研究者が国内外で筆頭著者として活躍し、日本人初の権威ある国際賞受賞など、次世代リーダーの育成に大きく貢献した。

まとめ：今後の展望

2. 今後の課題と予定

経済損失抑制と高齢者の労働力再生に向け、以下の展開を目指す。

「目的に即した効率の良い網膜治療基盤」の実現（5年以内）

- 機能する網膜回路の割合と視力の関係を明らかにすることで、患者の治療負担削減と効率的な視力回復の指標を提示する。

「個別化・精密治療」の実現（5～10年以内）

- 構築した網膜シミュレータをヒト網膜へ応用し、摘出不可能な患者網膜の病態を個別に推定することで、最適な治療法を選択可能にするための基盤を形成する。

「自然な視覚補完ツール」の社会実装（10年以内）

- HMD技術とVRとシミュレーションの融合で、視覚障害疑似体験技術の開発を行うことで、視覚障害の補完技術の促進を行う。
- HMD技術と多感覚知覚（音・触覚）を融合させた、視覚障害者の日常生活を支える「感覚補完デバイス」の製品化を目指す。
- 錯視等の視覚特性を利用した、非侵襲的な視能訓練プログラム（foveation促進法等）を普及させる。

高齢者社会を豊かにする「労働力再生」の実現

- 「見える」ことの再獲得だけでなく、多感覚統合による「認知」の最適化を通じ高齢者が生き甲斐を持って社会参画し続けられる環境を創造する。