

2. 各分野の研究活動

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授：	那波宏之	特別研究員：	稲葉洋芳
准教授：	武井延之	博士課程大学院生：	湯川尊行
助教：	難波寿明		古川和郎
助教：	岩倉百合子		斎藤摩美
特任助教：	外山英和		甲斐竜太
特任助手：	北山栄子	修士課程大学院生：	小林雄太郎
			川瀬彩奈

II 研究活動

脳内の神経細胞やグリア細胞は、神経伝達物質のような物質だけではなく、神経栄養因子やサイトカインと呼ばれている生理活性蛋白を介した細胞間相互作用を通して脳の恒常性を保っている。我々の研究室の最終目標は、これらの生理活性蛋白がどのように脳の発達を制御し、また脳機能を障害してしまうかという疑問を解明することにある。脳内で作用しているこのようなサイトカインは100種近く存在するが、初代培養した大脳皮質神経細胞の反応強度に基づき、主に脳由来神経栄養因子（BDNF）と上皮成長因子（EGF）とその類縁体のニューレグリン1の活性に着目している。これらのサイトカインの脳内合成放出メカニズム、神経細胞発達への影響、神経伝達への効果、動物行動への影響を中心に、分子生物学、遺伝子工学、神経生理学などを駆使して脳内サイトカイン研究を遂行している。今後、これらの研究結果が統合失調症、自閉症などの発達性脳疾患の解明に繋がるとともに、当該疾患の新薬開発のシーズとなることを期待している。

- (1) 統合失調症の病因病態解明の為、動物モデルの開発解析や遺伝子解析を行っている。そのモデルとしてEGF投与動物を開発し、マウス、ラット、猿などの実験動物をモデル化して、その行動、細胞、分子変化の分析を行っている。
- (2) 統合失調症モデル動物の聴覚異常について脳波やユニット記録といった電気生理学的手法やRNA-Seqなどの分子生物学的手法を用いて、その原因を探索している。
- (3) 光遺伝学、薬理遺伝学の手法を用いドパミン神経系の活動操作を行い、ドパミンによる感覚・行動制御メカニズムを解析している。
- (4) EGFファミリー分子とErbBsのリガンド-受容体相互作用、EGFファミリー分子のシェディング機構の詳細な検討、及び神経細胞に対する作用について解析を行っている。
- (5) 神経細胞におけるmTORシグナル伝達機構の解明と生理機能及び脳発達異常病態との関連を解析している。

なお、これらの研究テーマは本学脳研究所のシステム生理学分野、医学部の生理学第1・第2教室、京都大学霊長類研究所、岡崎・生理学研究所、名古屋大学環境医学研究所、東京農業大学、福島県立医科大学医学部など多くの研究機関と共同研究で実施されている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

Namba H, Okubo T, Nawa H. Perinatal Exposure to Neuregulin-1 Results in Disinhibition of Adult Midbrain Dopaminergic Neurons: Implication in Schizophrenia Modeling. Sci Rep. 2016 Mar 3;6:22606. doi: 10.1038/srep22606.

IV 共同研究

(1) 研究題目：「ヒトを特徴づける脳比較トランスクリプトーム・比較メチローム解析」

研究内容：ヒト及び霊長類でジンクフィンガー遺伝子群に着目し、発現比較及びゲノムメチル化比較を行い、ヒトを特徴づける遺伝子を探索する。

参加機関：京都大学霊長類研究所 郷 康広

(2) 研究題目：「統合失調症におけるドパミンシグナルの変調」

研究内容：死後脳を用いて統合失調症におけるドパミン関連分子のゲノム解析及び発現解析を行う。

参加機関：福島県立医科大学 國井泰人

(3) 研究題目：「患者 iPS 細胞からのドパミン神経分化能力の比較」

研究内容：統合失調症患者から樹立した iPS 細胞のドパミン神経細胞への分化能力を比較する。

参加機関：理化学研究所 理化学研究所脳科学総合研究センター 吉川武男

(4) 研究題目：「霊長類をもちいた統合失調症モデル動物の作成」

研究内容：マーモセットを用いた統合失調症モデルの樹立を目指す。

参加機関：京都大学霊長類研究所 中村克樹

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	崎村 建司	実験補助	望月 雪絵
准教授	阿部 学	実験補助	番場 彩子
助教	中務 胞	実験補助	大野 萌
助教	内田 仁司	実験補助	石本 菜穂子
特任講師	田中 恵子	実験補助	鈴木 康浩
特任助教	川村 名子	秘書	野澤 佳世
特任助教	飯田 和泉	大学院生（博士）	長澤 寿磨
技術職員	夏目 里恵	大学院生（博士）	中本 千尋
実験補助	石川 裕利子	大学院生（修士）	高田 華子
実験補助	矢部 恵稚子	外国人客員研究員	彭 菲
実験補助	大堀 千洋		

II 研究活動

本分野では脳機能の分子機構解明を目的として、いくつかの方向から研究を展開してきたが、それは大きく分けて4つに分類される。第1は、シナプス伝達、可塑性調節に関与する分子群の機能を個体レベルで検証するために、当該分子を標的とした遺伝子改変マウスを作製して解析をおこなう共同研究をベースにした研究である。第2は、脳に於けるグルタミン酸受容体分子群の機能を正しく評価するためにおこなう当該分子の定量である。第3は、新たな脳機能解析に資するモデル動物を作製するための技術開発である。第4は、我々の持つ脳機能解析に特化した遺伝子改変マウス作製技術とリソースを研究者コミュニティに供与する支援活動である。以下にその内容を述べる。

- 1) シナプス伝達、可塑性調節に関与する分子群の機能を個体レベルで検証する研究では、我々の持つ高度な遺伝子改変技術を用いて、複雑なコンディショナルノックアウトや、標的分子の一部機能の制御などが可能なマウスを作出して共同研究ベースで解析をおこなった。とりわけ、特別推進研究「シナプスにおける逆行性シグナルによる機能的神経回路形成の機構解明」、基盤研究（S）「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」など複数の科研費の研究分担者として多くの成果をあげた。
- 2) グルタミン酸受容体は興奮性シナプス伝達の基盤を担う分子群であり、我々はこれら分子のクローニングを端緒として長くその機能を解析し、多くのことを明らかにしてきた。しかし、分子レベルでの機能を正しく評価するためには、働いているグルタミン酸受容体の分子組成が明確でなければならない。この問題を解決するために、グルタミン酸受容体チャネルを構成するサブユニットの定量をおこなってきた。これまでに、特異抗体を用いた定量的ウエスタンブロット法を開発し、AMPA型、NMDA型、カイニン酸型、デルタ型を構成する各サブユニット量を脳の部位や細胞画分で定量してきた。その成果の一つであるカイニン酸型受容体のサブユニット解析では、カイニン酸低親和型サブユニットの量が非常に多くあることが明らかになり、これらの分子群が、チャネル以外の働きをしていることを示唆した。

- 3) 新たな脳機能解析に資するモデル動物を作製するための技術開発を行ってきた。遺伝子ノックアウトマウスは、現在脳機能解析の中心となっているが、より高度な解析を遂行するためにはマウスより賢く、大きな動物が求められてきた。その代表がラットである。ラットは、マウスより大きく外科的な処置や経時的な生体試料の取得などが容易であり、何よりも賢く複雑な行動解析が可能になる。遺伝子改変ラットは長く求められていたが、ES細胞の樹立が困難でなかなか成就しなかった。しかし最近のiPS細胞の研究の進展により、未分化状態を保つ様々な薬剤が開発されたことでES細胞が樹立されてノックアウトラットが現実のものになった。しかし、遺伝子改変ラットの樹立には膨大な経費と時間が掛かる難点がある。我々は、遺伝子改変ラットを安価かつ容易に作製する方法を確立し、ノックアウトマウスと同様の感覚でノックアウトラットを研究リソースとして利用できる基盤を作ることを計画した。そのために、SD、BN、Wistarラットなど複数の系統からES細胞を樹立し、相同組換えによる遺伝子改変ラット作製法を確立した。さらに、精巣形成不全マウスにラットES細胞を導入して、胚盤胞補完法によりマウス体内でラット精子を作出することに成功した。この精子を顕微授精に適用することで産子が得られたことから、安価で容易に遺伝子改変ラットが作製できる技術に成功した。また、この技術を最近ヒト脳機能解析のモデル動物として注目されている霊長類のマーモセットに応用しようと現在取り組んでいる。従来廃棄されていた実験死動物や病死したマーモセット卵巣の供与を受け、それらの卵巣をヌードマウスに移植して成熟卵を取得する手法の開発をおこなっている。また、胚盤胞補完法により遺伝子改変マーモセットの精子を取得すべく基礎的な条件検討をおこなっている。この研究は基盤研究 (B)「多様な発想で研究可能なリソースとしての遺伝子改変マーモセット作製法の開発」によってサポートされている。
- 4) 我々は、C57BL/6系統マウスから独自にES細胞株RENKAを樹立して、コンディショナルノックアウトを中心に脳機能解析に資する遺伝子改変マウスを500系統以上樹立して脳研究コミュニティに供与してきた。これらの活動は、新学術研究「包括脳」、それに引き続き新学術研究「モデル動物支援プラットフォーム」の事業として継続されている。さらに新潟大学脳研究所共同利用・共同研究の柱の一つとして支援事業展開をおこなっている。この6年間で包括脳、マウス作製支援プラットフォーム事業として合計85件のマウス作製支援をおこなった。さらに、脳研究所の事業である全国共同利用・共同研究で合計58件の支援をおこなった。

以上、この6年間これら4方面から遂行した研究の成果として、いわゆる一流紙を含めて97編の論文を発表することができた。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. Jung D, Hwang YJ, Ryu H, Kano M, Sakimura K, Cho J. : Conditional Knockout of Cav2.1 Disrupts the Accuracy of Spatial Recognition of CA1 Place Cells and Spatial/Contextual Recognition Behavior. *Front Behav Neurosci*. Nov 3;10:214. 2016
2. Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, Yuzaki M. : Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. *J Neurosci*. 36(46):11801-11816. 2016
3. Funato H, Miyoshi C, Fujiyama T, Kanda T, Sato M, Wang Z, Ma J, Nakane S, Tomita J, Ikkyu A, Kakizaki M, Hotta-Hirashima N, Kanno S, Komiya H, Asano F, Honda T, Kim SJ, Harano K, Muramoto H, Yonezawa T, Mizuno S, Miyazaki S, Connor L, Kumar V, Miura I, Suzuki T, Watanabe A, Abe M, Sugiyama F, Takahashi S, Sakimura K, Hayashi Y, Liu Q, Kume K, Wakana S, Takahashi JS, Yanagisawa M. : Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice.

Nature. 539(7629):378-383. 2016

4. Shimizu T, Osanai Y, Tanaka KF, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Ikenaka K. : YAP functions as a mechanotransducer in oligodendrocyte morphogenesis and maturation. *Glia*. 65(2):360-374. 2017

5. Katano T, Fukuda M, Furue H, Yamazaki M, Abe M, Watanabe M, Nishida K, Yao I, Yamada A, Hata Y, Okumura N, Nakazawa T, Yamamoto T, Sakimura K, Takao T, Ito S. : Involvement of Brain-Enriched Guanylate Kinase-Associated Protein (BEGAIN) in Chronic Pain after Peripheral Nerve Injury. *eNeuro*. 3(5).e0110-16.2016 1–18 2016

6. Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MI, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H. : Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: Implications for central nervous system abnormality. *Neurobiol Dis*. 96:271-283. 2016

7. Shimizu K, Kobayashi Y, Nakatsuji E, Yamazaki M, Shimba S, Sakimura K, Fukada Y. : SCOP/PHLPP1 β mediates circadian regulation of long-term recognition memory. *Nat Commun*. 7:12926. 2016

8. Dhar M, Brenner JM, Sakimura K, Kano M, Nishiyama H. : Spatiotemporal dynamics of lesion-induced axonal sprouting and its relation to functional architecture of the cerebellum. *Nat Commun*. 7:12938. 2016

9. Kono J, Konno K, Talukder AH, Fuse T, Abe M, Uchida K, Horio S, Sakimura K, Watanabe M, Itoi K. : Distribution of corticotropin-releasing factor neurons in the mouse brain: a study using corticotropin-releasing factor-modified yellow fluorescent protein knock-in mouse. *Brain Struct Funct*. 222 (4) : 1705-1732 2017

10. Mochida S, Hida Y, Tanifuji S, Hagiwara A, Hamada S, Abe M, Ma H, Yasumura M, Kitajima I, Sakimura K, Ohtsuka T. : SAD-B Phosphorylation of CAST Controls Active Zone Vesicle Recycling for Synaptic Depression. *Cell Rep*. 16(11):2901-13. 2016

11. Chiba T, Otani Y, Yamaguchi Y, Ishibashi T, Hayashi A, Tanaka KF, Yamazaki M, Sakimura K, Baba H. : Microglial phospholipase D4 deficiency influences myelination during brain development. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 92(7):237-54. 2016

12. Sugaya Y, Yamazaki M, Uchigashima M, Kobayashi K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. : Crucial Roles of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol in the Suppression of Epileptic Seizures. *Cell Rep*. 16(5):1405-15. 2016

13. Matsumoto-Makidono Y, Nakayama H, Yamasaki M, Miyazaki T, Kobayashi K, Watanabe M, Kano M, Sakimura K, Hashimoto K. : Ionic Basis for Membrane Potential Resonance in Neurons of the Inferior Olive. *Cell Rep*. 16(4):994-1004. 2016

14. Yang CC, Suzuki M, Yamakawa S, Uno S, Ishii A, Yamazaki S, Fukatsu R, Fujisawa R, Sakimura K, Tsurimoto T, Masai H. : Claspin recruits Cdc7 kinase for initiation of DNA replication in human cells. *Nat Commun*. 7:12135. 2016

15. Konno A, Ikegami K, Konishi Y, Yang HJ, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Yao I, Shiba K, Inaba K, Setou M. : Ttl9^{-/-} mice sperm flagella show shortening of doublet 7, reduction of doublet 5 polyglutamylation and a stall in beating. *J Cell Sci*. 129(14):2757-66. 2016

16. Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, Sugaya Y, Miura E, Kakegawa W, Yamasaki M, Konno K, Uchigashima M, Abe M, Watanabe I, Kano M, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. : Transsynaptic Modulation of Kainate Receptor Functions by C1q-like Proteins. *Neuron*. 90(4):752-67. 2016

17. Ichikawa R, Sakimura K, Watanabe M. : GluD2 Endows Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapses with a High Regenerative Capacity. *J Neurosci.* 36(17):4846-58. 2016
18. Yamasaki M, Fukaya M, Yamazaki M, Azechi H, Natsume R, Abe M, Sakimura K, Watanabe M. : TARP γ -2 and γ -8 Differentially Control AMPAR Density Across Schaffer Collateral/Commissural Synapses in the Hippocampal CA1 Area. *J Neurosci.* 36(15):4296-312. 2016
19. Imai H, Shoji H, Ogata M, Kagawa Y, Owada Y, Miyakawa T, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y. : Dorsal Forebrain-Specific Deficiency of Reelin-Dab1 Signal Causes Behavioral Abnormalities Related to Psychiatric Disorders. *Cereb Cortex.* pii: bhv334. 2016

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究」 |
| 研究内容 | C57BL/6系統ES細胞を用いた遺伝子改変マウスの作製支援 |
| 参加機関 | 自然科学研究機構、東北大学、東京大学、関西医科大学 |
| (2) 研究題目 | 「学術研究支援基盤形成「モデル動物支援プラットフォーム」」 |
| 研究内容 | 高品質遺伝子改変マウス作製 |
| 参加機関 | 東京大学、京都大学、大阪大学、新潟大学、他 |
| (3) 研究題目 | 「遺伝子改変動物の作製に有用なES細胞の作成・評価」 |
| 研究内容 | C57BL/6由来ES細胞RENKAを用いた、遺伝子改変マウス作製方法に関する新規技術開発 |
| 参加機関 | 株式会社トランスジェニック、新潟大学 |
| (4) 研究題目 | 「mES細胞株RENKAを用いた遺伝子導入細胞の構築とそのTGマウス細胞作製能評価」 |
| 研究内容 | C57BL/6由来ES細胞RENKAを用いた、遺伝子改変マウス作製方法に関する新規技術開発とその評価 |
| 参加機関 | タカラバイオ株式会社、新潟大学 |
| (5) 研究題目 | 「自己免疫性脳炎の診断方法の確立」 |
| 研究内容 | 自己免疫性脳炎の原因と考えられる各種抗原の測定方法を確立し、臨床現場で利用可能にする |
| 参加機関 | 株式会社コスミックコーポレーション、新潟大学 |

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	澁木 克栄
准教授	菱田 竜一
助教	塚野 浩明
助教	吉武 講平
技術職員	丸山 佐英子
技術職員	磯貝 麻莉
博士課程大学院生	
	大西 毅（麻酔科）
	小木 学（耳鼻科）

II 研究活動

当研究室は、ミトコンドリアのフラビン蛋白由来の内因性蛍光やカルシウム依存性蛍光蛋白を用いたイメージングを用い、マウス感覚野の機能を中心に解析している。

- 1) 聴覚野の解析：マウス聴覚野では、これまで電気生理学的手法による古典的な領野分類しかなかったが、フラビン蛋白蛍光イメージングを用いて詳細に領野の活動を記録し、同定した領野にトレーサーを打ち込むことによって、入力を受ける内側膝状体の部位を確認した。これらの結果、マウスの聴覚野を、音の高さに応じたニューロン配列を示す四つの領域、及びFM音に応じる二つの領域に分類した。さらに数秒以上続く長い音の終了に応ずる領域も、新たに同定した。
- 2) 体性感覚野の解析：我々は一過性虚血後にしばしば痺れを経験する。この現象をマウスモデルによって解析した。一過性虚血後の痺れに相当する現象は、行動テスト、脊髄後角のイメージング、体性感覚野のイメージングを併用して確認した。これまでの結果により、血流遮断により末梢神経の自発発火が止まり、脊髄後角ニューロンの抑制性代謝型グルタミン酸受容体の活性化が止み、カルシウム濃度が上昇してNOが発生し、その結果広範囲にシナプス増強が生じ、痺れが生じると考えている。
- 3) 視覚野の解析：空間情報を処理する視覚野背側経路と図形情報を処理する視覚野腹側経路について解析を行っている。特にカルシウム依存性蛍光蛋白を皮質興奮性ニューロンに特異的に発現するマウスを用い、覚醒状態のマウス側面部における脳活動を解析した。その結果、ゆっくり動く図形刺激に対して聴覚野の後方部分が応答することを見出した。従来我々は麻酔下のフラビン蛋白蛍光イメージングで、聴覚野より背側に存在する部分が図形認知を担う部位であると考えていたが、実際はこの部分を含み、さらに聴覚野の後方までを含む広範な部位が対象領域であると思われる。この部分の活動は、従来知られている一次視覚野や二次視覚野と異なり、視野の広範囲を覆う縞刺激などにはあまり応じないこと、また視覚刺激のサイズにそれ程左右されないこと、ゆっくり動くと応じやすくなることなどの特徴があることが判った。さらに聴覚野の後方から、聴覚野の腹側の嗅周野に回り込む活動も記録され、視覚から記憶への移行メカニズムが解析できるのではないかと考えている。
- 4) 連合野機能の解析：大阪大学の八木らと共同で神経特異的な細胞接着因子プロトカドヘリンの多様性減少マウスの解析を行っている。12種類あるプロトカドヘリン α のアイソフォーム

が2種類に減少したマウスでは、2種類の感覚統合機能と2種類の短期記憶の異常が存在することが判った。このマウスでは、一次感覚野の異常は見当たらず、短期記憶と情報統合はいずれも連合野の機能ではないかと思われる。また短期記憶と情報統合は意識の要素でもあるため、意識の神経メカニズム解明の手掛かりが得られると期待される。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Baba H, Tsukano H, Hishida R, Takahashi K, Horii A, Takahashi S, Shibuki K, Auditory cortical field coding long-lasting tonal offsets in mice. Scientific Reports, 6, 34421, 2016.
2. Tsukano H, Horie M, Hishida R, Takahashi K, Takebayashi H, Shibuki K, Quantitative map of multiple auditory cortical regions with a stereotaxic fine-scale atlas of the mouse brain. Scientific Reports, 6, 22315, 2016.

IV 共同研究

- | | |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「プロトカドヘリンの脳機能」 |
| 研究内容 | 神経特異的かつ多様性を有する細胞接着因子のプロトカドヘリンがどのような脳機能に関与するかを解析する。 |
| 参加機関 | 大阪大学 |
| (2) 研究題目 | 「大脳皮質NMDA受容体の機能」 |
| 研究内容 | 大脳皮質特異的にNMDA受容体機能が半減している遺伝子改変マウスを用い、大脳皮質NMDA受容体がどのような経験依存的可塑性や脳機能に関わるのかを解析する。 |
| 参加機関 | 遺伝学研究所 |
| (3) 研究題目 | 「大脳皮質抑制ニューロンの機能」 |
| 研究内容 | 抑制性ニューロンに特異的にGFPを発現するマウスを用い、大脳皮質の抑制性ニューロンがどのような経験依存的可塑性や脳機能に関わるのかを解析する。 |
| 参加機関 | 群馬大学 |

病理学分野

デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

I - 1 病理学分野

教授（兼）	高橋 均	技術職員	丹田智恵子
准教授	豊島 靖子		濁川 慎吾
助 教	清水 宏		高崎 順子
助 教	他田 真理		斉藤 春美
			南 歩惟
		事務職員	吉田 真理子
			古金 優子
		大学院博士課程	田中 英智
			齋藤 理恵
			（神経内科）
			佐藤 朋江
			（神経内科）
			清家 尚彦
			（神戸大学・神経内科）
			伊藤 絢子
			中原 亜紗
			竹島 明
			（神経内科）
			野澤 孝徳
			（脳神経外科）
			張 璐
			（留学生）

II - 2 デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

教 授 柿田 明美

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

教 授（兼）柿田 明美

II 研究活動

病理学分野とデジタル医学分野および脳疾患標本資源解析学分野は、共同で基礎と臨床の融合の下、生検・剖検に立脚した「人体神経病理学」を実践している。病理解剖は、24時間365日体制で行なっており、ヒト脳科学の研究発展に資する脳神経疾患標本リソースの量的、かつ質的な充実に努めている。

研究対象には、各種神経変性疾患、脳の発生のメカニズムとその異常、脳腫瘍、脳血管障害、脱髄性疾患、さらに中毒・代謝・炎症性疾患などがある。脳神経疾患の多様性に応じた検索を基盤に臨床病理学的研究を行うとともに、原因・機序の解明を指向した主導的、支援的共同研究に取り組んでいる。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Tanaka S, Utsumi J, Sasaki H (Epub 2016 Oct 20). MicroRNA expression profiles of multiple system atrophy from formalin-fixed paraffin-embedded samples. *Neurosci Lett* 2016; 635: 117-122. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.034.
2. 清水 宏、柿田明美. プリオン病とは何ですか? (高尾昌樹 編) 「神経内科 Clinical questions and pearls : 認知症」, 中外医学社, pp. 374-378.
3. Uemura M, Tsukamoto Y, Akaiwa Y, Watanabe M, Tazawa A, Kasahara S, Endou M, Ogura R, Okamoto K, Fujii Y, Nakada T, Kakita A, Nishizawa M (Epub 2016 March 2). Cerebral sinus thrombosis due to oral contraceptive use: postmortem 3T-MRI and autopsy findings. *Hum Pathol Case Reports* 2016; 6: 32-36. doi:10.1016/j.ehpc.2016.01.002.
4. Ohara N, Katada S, Yamada T, Mezaki N, Suzuki H, Suzuki A, Hanyu O, Yoneoka Y, Kawachi I, Shimohata T, Kakita A, Nishizawa M, Sone H. Fibromyalgia in a patient with Cushing's disease accompanied by central hypothyroidism. *Intern Med* 2016; 55 (21): 3185-3190. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5926.
5. 北浦弘樹、武井延之、中島光子、松本直通、柿田明美. mTOR とてんかん. *Epilepsy* 2016; 10 (2): 97-102.
6. Hino M, Kunii Y, Matsumoto J, Wada A, Nagaoka A, Niwa S, Nawa H, Takahashi H, Kakita A, Akatsu H, Hori A, Hashizume Y, Tamamoto T, Yabe H (Epub 2016 Jul 25). Decreased VEGFR2 expression and increased phosphorylated Akt1 in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 100-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.018>.
7. 丸栄一、岡田元宏、兼子直、柿田明美、高橋幸利. 基礎研究とトランスレーショナル研究. in: てんかん白書 (日本てんかん学会 編集). 南江堂, pp. 157-162.
8. Miyake N, Fukai R, Ooba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N (Epub 2016 Oct 6). Biallelic *TBCD* Mutations Cause Early-Onset Progressing Multiple System Neurodegeneration. *Am J Hum Genet* 2016; 99 (4): 950-961. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.005>
9. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Miura T, Mezaki N, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Tekebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A (Epub 2016 Aug 4). Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Ann Neurol* 2016; 80 (4): 554-565. doi: 10.1002/ana.24754.
10. Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, Shimizu T, Nagao M, Watabe K, Arai N, Oyanagi K, Onodera O, Hayashi M, Takahashi H, Kakita A, Isozaki E (2016 Sept 30). Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 107. DOI: 10.1186/s40478-016-0379-3.
11. 吉村淳一、宮原弘明、棗田 学、柿田明美、藤井幸彦. 髄芽腫の予後因子 Gli3. in 脳腫瘍学 -基礎研究と臨床研究の進歩- VI. 脳腫瘍の予後因子. 日本臨床 2016; 74 (Suppl 7): 292-297. 総説
12. 豊島靖子、柿田明美 (2016 Sep 1). 脳表へモジゲリン沈着症. 臨床医のための神経病理. *Clinical Neuroscience* 2016; 34 (9): 956-957. 総説
13. Murakami T, Yoshida K, Segawa M, Yoshihara A, Hoshi A, Nakamura K, Ichikawa M, Yokoyama Y, Toyoshima Y, Sugiura Y, Ito H, Saito K, Kakita A, Takahashi H, Ugawa Y, Suzuki O, Hashimoto Y (2016 Aug 8). A case of lymphomatosis cerebri mimicking inflammatory diseases. *BMC Neurol* 2016; 16: 128. doi: 10.1186/s12883-016-0655-7.
14. Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Jucker M, Yamada M (2016 Aug; Epub 2016 Jun 17).

Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2016; 132 (2): 313-315. doi: 10.1007/s00401-016-1588-3.

15. Yamada M, Toyoshima Y, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H (Epub 2015 Nov 11). Spinocerebellar degeneration: Discrepancies between clinical and pathological diagnoses. *Neuropathology* 2016; 36 (4): 405-410. Review DOI: 10.1111/neup.12278.
16. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T, Uchiyama A, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A (Epub 2015 Dec 4). Familial ideopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 2016; 36 (4): 365-371. doi: 10.1111/neup.12280.
17. Sugita Y, Muta H, Ohshima K, Morioka M, Tsukamoto Y, Takahashi H, Kakita A (Epub 2015 Nov 26). Primary central nervous system lymphomas and related diseases: pathological characteristics and discussion of the differential diagnosis. *Neuropathology* 2016; 36 (4): 313-324. DOI: 10.1111/neup.12276
18. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y (Epub 2016 May 12). Increased neuronal and astroglial aquaporin-1 immunoreactivity in rat striatum by chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid. *Neurosci Lett* 2016; 626: 48-53.
19. Koyama A, Sugai A, Kato T, Shiga A, Toyoshima Y, Koyama M, Konno T, Ishihara T, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O (Epub 2016 Jun 2). Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acid Res* 2016; 44 (12): 5820-5836. doi: 10.1093/nar/gkw499.
20. Takeuchi R, Tada M, Shiga A, Toyoshima Y, Konno T, Sato T, Nozaki H, Kato T, Horie M, Shimizu H, Takebayashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H (2016 Jun 23). Heterogeneity of cerebral TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: evidence for clinic-pathologic subtypes. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4 (1): 61. doi: 10.1186/s40478-016-0335-2.
21. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K (Epub 2015 Nov 13). α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* 2016; 36 (3): 262-269. DOI: 10.1111/neup.12269.
22. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K (Epub 2015 Aug 11). Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathology* 2016; 26 (3): 357-370. doi: 10.1111/bpa.12297.
23. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I (Epub 2016 Feb 2). Anterior visual pathway in neuromyelitis optica: significance of neuroaxonal pathology via abnormal aquaporin-4 dynamics in astrocytes and Müller cells. *Ann Neurol* 2016; 79 (4): 605-624. doi: 10.1002/ana.24608.
24. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K (Epub 2015 Aug 31). Accumulation of phosphorylated α -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration. *Neuropathology* 2016; 36 (2): 157-167. doi: 10.1111/neup.12243.
25. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H (Epub 2015 May 13). Pathological and clinical spectrum of a sporadic four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathol* 2016; 26 (2): 155-166. doi: 10.1111/bpa.12265.
26. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K (Epub 2015 Aug 24). G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 2016; 36 (1): 50-55. doi: 10.1111/neup.12237.

27. Saito R, Jinguji S, Taniguchi Y, Takeuchi S, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Kakita A (Epub 2015 Aug 17). Nonfunctional intra- and suprasellar tumor in a patient with visual disturbance and panhypopituitarism. *Neuropathology* 2016; 36 (1): 107-112. doi: 10.1111/neup.12236.
28. 柿田明美. 病理所見を理解する基礎. 特別企画シリーズ：てんかんをわかり易く理解するための神経科学. (編：柿田明美、岡田元宏) てんかん研究 2016; 33 (3): 688-691. 総説
29. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Shiga A, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H (Epub 2015 Mar 18). Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathol* 2016; 26 (1): 82-94. doi: 10.1111/bpa.12262.
30. Kasahara T, Takata A, Kato TM, Kubota-Sakashita M, Sawada T, Kakita A, Mizukami H, Kaneda D, Ozawa K, Kato T (Epub 2015 Oct). Depression-like episodes in mice harboring mtDNA deletions in paraventricular thalamus. *Mol Psychiatry* 2016; 21 (1): 39-48, doi: 10.1038/mp.2015.156.
31. 塚本佳広、小倉良介、渡辺雅樹、岡本浩一郎、五十嵐弘中、柿田明美 (2016 Jan). 新潟大学脳研究所の取り組み：3T MRI を用いた Ai と病理解剖. オートプシー・イメージング(Ai)第五弾：－ 社会インフラとしての Ai の普及と適切な活用に向けて－. インナービジョン 2016; 31 (1): 45-47, 総説.

IV 共同研究

病理学分野・脳疾患標本資源解析学分野は、文部科学省認定の共同利用・共同研究拠点「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」の中核分野として、ヒト脳科学に関するプロジェクト型および連携資源利用型の国内（国外）共同研究を推進している。

- | | |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「神経変性疾患に関する神経病理学的研究」 |
| 研究内容 | 神経変性疾患、とくにアルツハイマー病や進行性核上性麻痺などのタウオパチー、多系統萎縮症やパーキンソン病などのシヌクレイノパチー、あるいは筋萎縮性側索硬化症 (TDP-43 プロテインオパチー) の臨床病理や病因に関する共同研究を行なっている。 |
| 参加機関 | 弘前大学、東京都医学総合研究所、岐阜大学・岐阜薬科大学、信州大学、東京女子医科大学、愛知医科大学、京都大学 他 |
| (2) 研究題目 | 「難治てんかん原性病巣に関する外科病理標本の解析」 |
| 研究内容 | 難治てんかん原性病巣の病態形成機序の解明を目的に、各種病態（限局性皮質形成異常、結節性硬化症など）の切除脳組織を用いた病理組織学的、生化学的、生理学的解析を進めている。 |
| 参加機関 | 国立病院機構西新潟中央病院、京都大学、東京医科歯科大学、広島大学、国立成育医療センター病院 他 |
| (3) 研究題目 | 「精神神経疾患の分子病理学的解析」 |
| 研究内容 | 精神神経疾患の剖検脳を対象とした臨床病理、及び分子病理学的病態解析のための凍結脳標本資源を提供することで、精神神経疾患、とくに統合失調症の病態形成機序の解析を進めている。 |
| 参加機関 | 福島県立医科大学、理化学研究所 |

分子病態学（客員）分野

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教 授（併） 若林 孝一
准教授（併） 森 文秋

II 研究活動

当分野では、神経難病の病態解明を目標に、病理形態学、分子生物学、病態生化学などの手法を用い研究を進めている。神経変性疾患の多くはタンパク質蓄積病であることから、「タンパク質の結合・修飾・分解」の観点からアプローチを行っている。さらに、「封入体形成」や「神経細胞死」だけでなく、神経症状の発現に重要な部位として「シナプス」の変化にも焦点を当てている。

現在の研究テーマは、1) 神経変性疾患における封入体形成メカニズム、2) グリア細胞の機能と各種病態における変化、3) 遺伝子改変モデル動物を用いた病態解析である。特に、シヌクレイノパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症）やポリグルタミン病の剖検脳組織を用いた研究は病理学分野や脳疾患標本資源解析学分野と共同で進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Tanaka S, Utsumi J, Sasaki H. MicroRNA expression profiles of multiple system atrophy from formalin-fixed paraffin-embedded samples. *Neurosci Lett* 635: 117-122, 2016
2. Ito M, Nakamura K, Mori F, Miki Y, Tanji K, Wakabayashi K. Novel eosinophilic neuronal cytoplasmic inclusions in the external cuneate nucleus of humans. *Neuropathology* 36: 441-447, 2016
3. Kidani Y, Miki Y, Nomimura N, Minakawa S, Tanaka N, Miyoshi H, Wakabayashi K, Kudo Y. The therapeutic effect of CD133⁺ cells derived from human umbilical cord blood on neonatal mouse hypoxic-ischemic encephalopathy model. *Life Sci* 157: 108-115, 2016
4. 丹治邦和、三木康生、森文秋、若林孝一. 多系統萎縮症とオートファジー. *神経内科* 84: 452-457, 2016
5. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kamitani T, Wakabayashi K. The role of NUB1 in α -synuclein degradation in Lewy body disease model mice. *Biochem Biophys Res Com* 470: 635-642, 2016
6. Tanji H, Okada H, Igari R, Yamaguchi Y, Sato H, Takahashi Y, Koyama S, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Wakabayashi K, Kato T. Inflammatory pseudotumor of the brain parenchyma with IgG4 hypergammaglobulinemia. *Internal Medicine* 55: 1911-1916, 2016
7. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* 36: 262-269, 2016
8. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathol* 26: 359-370, 2016
9. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Accumulation of phosphorylated α -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration. *Neuropathology* 36: 157-167, 2016
10. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 36: 50-55, 2016

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「細胞内分解機構に着目したシヌクレイノパチーの分子病態解明と治療法開発 |
| 研究内容 | 神経変性疾患、特にレビー小体病や多系統萎縮症におけるオートファジーの異常について、剖検脳組織やモデル動物を用い研究を進めている。 |
| 参加機関 | 弘前大学医学研究科脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座、同 高度先進医学研究センター、新潟大学脳研究所病理学分野、同 脳疾患標本資源解析学分野 |

I 研究組織 (構成員 平成29年3月31日現在)

教授	藤井 幸彦
准教授	大石 誠
助教	平石 哲也
助教	棗田 学
博士課程大学院生	佐藤圭輔、中山遥子、藤原秀元、本橋邦夫、阿部英明、野澤孝徳

II 研究活動

(1) 基礎研究 (共同研究含む)

- ・ IDH変異型グリオーマにおける表面抗原を標的とした術中療法の開発
- ・ 膠芽腫における神経成長因子関連タンパク質-43kDa (GAP-43) のリン酸化の解析
- ・ 再発膠芽腫の新規治療法：EUrd-CED法のラット脳幹部腫瘍モデルでの研究
- ・ IDH変異型神経膠腫における2HGによるミトコンドリア機能異常と新規治療展開
- ・ mTORシグナルを標的とした悪性グリオーマに対する新規化学療法の基盤構築
- ・ 髄芽腫におけるGli3の役割の解明と新しい治療戦略
- ・ 脳腫瘍におけるGTP代謝と新しい治療展開
- ・ 脳幹グリオーマに対するヒストン修飾酵素阻害剤の有効性の検討
- ・ 中枢神経原発悪性リンパ腫の再発時の遺伝子異常の検討
- ・ ヒト脳腫瘍からの安定脳腫瘍幹細胞株の樹立と新規治療薬の探索への基礎研究

(2) 臨床研究 (共同研究含む)

- ・ 中枢神経原発性悪性リンパ腫の髄液診断と運動機能予後の予測
- ・ MRI陰性てんかん症例での多角的術前検査によるてんかん焦点の可視化
- ・ 神経組織活動の内因性蛍光反応を応用したヒト大脳皮質活動領域の術中可視法の確立
- ・ てんかん焦点同定のための高精度術前評価法の開発-高密度脳波での高周波律動の解析-
- ・ IDH変異型グリオーマにおけるMRS 2HG解析
- ・ 7T-MRIによる神経膠腫の局在診断と病理組織分類について
- ・ Fluorescein Na (フルオレセイン) を用いた脳腫瘍手術に関する臨床研究
- ・ 覚醒下手術における悪心・嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性
- ・ 希少脳腫瘍の後方視的検討—東北,新潟地方における多施設共同研究—
- ・ 新潟大学関連施設の神経膠腫に対する観察登録研究
- ・ 初発膠芽腫に対する放射線療法併用テモゾロミド、ベバシズマブ療法および増悪または再発後のベバシズマブ継続投与の有効性と安全性を検討する第II相臨床試験 (BIOMARK)
- ・ 初発膠芽腫におけるカルムスチン脳内留置用材及び放射線療法併用テモゾロミド、ベバシズマブ療法の有効性・安全性を検討する第II相試験 (RADICAL)
- ・ 初発退形成性神経膠腫に対する術後塩酸ニムスチン (ACNU) 化学放射線療法先行再発時テモゾロミド化学療法をテモゾロミド化学放射線療法と比較するランダム化第III相試験
- ・ 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験
- ・ JCOG1303：手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロ

III 論文（原著，総説，症例報告を区別しない）

1. Kurabe S, Okamoto K, Suzuki K, Matsuzawa H, Watanabe M, Suzuki Y, Nakada T, Fujii Y. The Posterior Limb of the Internal Capsule as the Subcortical Transitional Zone of the Anterior and Posterior Circulations: Insights from Human 7T MRI. *Cerebrovasc Dis*.41(5-6):256-64, 2016
2. Nakajima S, Morii K, Takahashi H, Fujii Y, Yamanaka R. Prognostic significance of S-phase fractions in peritumoral invading zone analyzed by laser scanning cytometry in patients with high-grade glioma: A preliminary study. *Oncol Lett*. 2016 Mar;11(3):2106-2110.
3. Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kambayashi Y, Watanabe M, Sakamoto H, Kan I, Nishimura K, Kaku S, Ishibashi T, Ikeuchi S, Yamamoto M, Fujii Y, Murayama Y. Determining the Presence of Thin-Walled Regions at High-Pressure Areas in Unruptured Cerebral Aneurysms by Using Computational Fluid Dynamics. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):589-95.
4. Nishino K, Hasegawa H, Morita K, Fukuda M, Ito Y, Fujii Y, Sato M. Clinical characteristics of arteriovenous malformations in the cerebellopontine angle cistern. *Neurosurg*. 2016 Apr 1:1-9. [Epub ahead of print]
5. Tsukamoto Y, Ohtsu N, Echizenya S, Otsuguro S, Ogura R, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Ichikawa S, Sakaitani M, Matsuda A, Maenaka K, Fujii Y, Kondo T. Chemical Screening Identifies EUrd as a Novel Inhibitor Against Temozolomide-Resistant Glioblastoma-Initiating Cells. *Stem Cells*. 34(8):2016-25,2016
6. Takahashi H, Jimbo Y, Takano H, Abe H, Sato M, Fujii Y, Aizawa Y. Intracerebral Hematoma Occurring During Warfarin Versus Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Cardiol*.118(2):222-5, 2016
7. Yamanaka R, Morii K, Shinbo Y, Sano M, Homma J, Tsuchiya N, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Tamura T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, Fujii Y. Late relapse of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Feb;58(2):475-477.
8. Sato K, Fukuda M, Sato Y, Hiraishi T, Takao T, Fujii Y. Cortico-cortical evoked hemodynamic responses in human language systems using intraoperative near-infrared spectroscopy during direct cortical stimulation. *Neurosci Lett*. 630:136-40, 2016
9. Yoneoka Y, Yoshimura J, Okada M, Fujii Y. Perifocal Inflammatory Reaction with Volume Fluctuation Caused by Diagnostic Radiation-Induced Regression in Germinoma Makes Histological Diagnosis Difficult despite Its Disappearance following Treatment: A Significant Pitfall and Countermeasures to It. *Pediatr Neurosurg*. 2016 Nov 11. [Epub ahead of print]
10. Yamanaka R, Morii K, Shinbo Y, Sano M, Homma J, Tsuchiya N, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Tamura T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, Fujii Y. Long-term survivors of primary central nervous system lymphoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1-7 ical Oncology, 2016
11. Kojima S, Yoshimura J, MD, Takao T, Tamura T, MD, Nishiyama K, Maruyama S, Suda M, Fujii Y. Mobile spinal enterogenous cyst resulting in intermittent paraplegia in a child: case report. *J Neurosurg Pediatr*18(4):448-451, 2016
12. Kahlert, UD, Mooney SM, Natsumeda M, Steiger HJ, Maciaczyk JKah. Targeting cancer stem-like cells in glioblastoma and colorectal cancer through metabolic pathways. *International Journal of Cancer* Epub ahead of print, 2016
13. 菊池文平、柿沼健一、佐藤圭輔、渡邊秀明. Learning curve からみた、微小血管吻合術の習熟—顕微鏡下手術初心者への訓練目標設定の試み— *脳卒中の外科* 44: 113-117, 2016
14. 大野秀子 米岡有一郎 岡田正康 藤井幸彦 GH 産生下垂体腺腫は早期発見されるようになってきたか？

—最近9年間の手術症例の検討— 日本内分泌学会雑誌 91 Suppl. HPT: 8-10, 2016

15. 長谷川仁 3章 前大脳動脈瘤のIVR-血管内アプローチ 前交通動脈瘤に対するアプローチ 前大脳動脈瘤・椎骨脳底動脈瘤のすべて メディカ出版, p46-53, 2016
16. 岡本浩一郎, 藤井幸彦. 11章脳腫瘍 診断 CT/MRI/angiography. 脳神経科学II, 金芳堂, P1385-1394, 2016
17. 長谷川仁 脳卒中 Q&A 脳卒中のコメディカル教育法は? 脳神経外科速報: 26, 628, 2016
18. 森田健一 特集6: 「食べる」に関わる局所症状 20) 嚥下障害 BRAIN NURSING Vol.32 no.6 (567): 47-48, 2016
19. 長谷川仁 ステントアシストコイル塞栓術の応用テクニック. 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2016 テキスト p30-36, 2016
20. 神保康志、佐々木修、西野和彦、渡部正俊、梨本岳雄、中村公彦、根路銘千尋、小池哲雄、藤井幸彦 Hybrid 手術で治療した破裂内頸動脈前壁動脈瘤の1例. 脳卒中の外科 (別刷) 第44巻3号 :44:207~211, 2016
21. 高橋 祥 頸性めまいの重要性. 日本農村医学会雑誌 65巻(1号): 15~24, 2016
22. 安藤和弘 佐々木修, 渡部正俊, 梨本岳雄, 菊池文平. 短期間で頭頸部主幹動脈に多様な血管解離を来した線維筋性形成異常症の1例. No Shinkei Geka 44(7): 583-590, 2016
23. 長谷川仁. Big debate 内科医×外科医急性期脳梗塞で梗塞範囲が広い症例: 外科医の見解. 脳神経外科速報 26: 838-843, 2016
24. 神宮宇 伸哉、岸田 悠吾、佐藤 拓、古川 祐哉、村上 友太、黒見 洋介、山田 昌幸、岩楯 兼尚、織田 恵子、岩味 健一郎、市川 優寛、藤井 正純、佐久間 潤、齋藤 清. 三相性尿崩症を意識した頭蓋咽頭腫の術後水分出納管理. 日本内分泌学会雑誌 第26回 日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceeding 第92号: 46-49, 2016
25. 田村 哲郎 富川 勝、三橋 大樹、澁谷 航平. 妊娠中に下垂体機能低下と視野狭窄を発症した1例. 日本内分泌学会雑誌 第26回 日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceeding 第92号: 34-37, 2016
26. 三浦隆徳、丸屋 淳、渡邊 潤、佐藤隆太、畠山 卓、西巻啓一. 短期間に両側内頸動脈瘤破裂を繰り返した結節性多発動脈炎の1例. 脳神経外科 44:661-668, 2016
27. 吉村淳一、宮原弘明、棗田学、柿田明美、藤井幸彦. 脳腫瘍学—基礎研究と臨床研究の進歩— IV. 脳腫瘍の予後因子 髄芽種の予後因子 Gli3. 日本臨牀 74巻 増刊号 7, 292-297, 2016
28. 神宮宇伸哉、齋藤清、藤井幸彦. 胚腫 脳腫瘍学. 日本臨牀 脳腫瘍学 増刊号 74巻増刊号, 740-744, 2016
29. 渡邊徹、大杉繁昭. 薬物療法の中止を目標とした不眠治療におけるエスゾピクロン (ルネスタ®錠) の有用性. 睡眠医療 10: 443-448, 2016
30. 福多真史、大石誠、平石哲也、高尾哲郎、藤井幸彦. 頭蓋底手術における脳神経運動誘発電位モニタリング. 特集「術中脳脊髄モニタリングの現状と問題点」脳手術における MEP モニタリング. 臨床神経生理学 44(4): 196-202, 2016
31. 長谷川仁. 脳動静脈奇形に対する Onyx 塞栓術の基本. 日本脳神経血管内治療学会学術総会 CEP テキスト, 2016
32. 渡邊 潤、岡本 浩一郎、大石 誠、藤井 幸彦. 慢性硬膜下血腫と鑑別を要する疾患. 脳神経外科速報 Vol26: 1186-1191, 2016
33. 藤原秀元、相場豊隆、渡邊徹、平石哲也、藤井幸彦. 前床突起小型髄膜腫に水頭症を合併した1例. 脳神経外科 No Shinkei Geka44(12): 1039-1044, 2016
34. 佐野正和、山下慎也、相場豊隆. アルテプラゼ静注射後の口舌血管浮腫. 脳卒中 第38巻 第3号 別冊 173-175, 2016
35. 吉村淳一、青木 洋、米岡有一郎、西山健一、藤井幸彦. 先天性脳腫瘍の生命予後と精神発達の予後について: 自験例と文献的考察からの今後の展望. 小児の脳神経 41(4):1-6, 2016

36. 藤井幸彦 大石誠. 脳腫瘍学-基礎研究と臨床研究の進歩- 脳腫瘍の検査・診断 脳腫瘍の検査・診断 概論 (解説／特集) .日本臨床(0047-1852) 74 巻増刊 7 脳腫瘍学 Page349-354(2016.09)

IV 共同研究

- (1) 中枢神経原発性悪性リンパ腫のマイクロRNA発現解析
新潟大学脳研究所 京都府立医科大学 千葉大学 山口大学
- (2) てんかん原性獲得の機序解明に関する研究
新潟大学脳研究所 国立病院機構西新潟中央病院

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	小野寺 理	准教授	下畑 享良	講師	河内 泉
助教	高橋 哲哉	助教	他田 正義	助教	堅田 慎一
助教	金澤 雅人	特任助教	徳武 孝允	特任助教	佐治 越爾
特任助教	須貝 章弘	特任助教（救急部）	二宮 格		
特任助教	中野 仁美				
技術職員	金子 三津子、川口 さやか				

博士課程大学院生

樋口 真也、會田 泉、遠藤 寿子、穂苅 万李子、鳥谷部 真史、
上村 昌寛、宇津見 宏太、齋藤 理恵、佐藤 朋江、下畑 敬子、三浦 健、目崎 直実、
石黒 敬信、小池 佑佳、酒井 直子、竹島 明、飛永 雅信、畠山 公大、柳村 文寛、
笠原 壮、二宮 格、若杉 尚宏

修士課程大学院生

高山 幹大、笠原杏子

II 研究活動

【脳梗塞に対する新規治療法の開発】

1) 研究の概要

下畑享良を中心とする研究グループ（高橋哲哉、金澤雅人ら）は、血栓溶解療法に血管保護薬を併用し、脳梗塞患者の予後を改善する新規治療法の開発を、米国に設立した創薬ベンチャー ShimoJani LLC、およびクリーブランドクリニック脳卒中センターと協力し進めた。また修復期の新しい細胞療法として、低酸素・低糖刺激を行ったミクログリアの脳梗塞動物モデルへの投与が有効であることを明らかにし、論文報告、国際特許出願を行った。新聞報道された。

2) 研究の成果

（論文）

1. Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke. J Atheroscler Thromb. 2017 Mar 1;24(3):240-253.
2. Kanazawa M, Miura M, Toriyabe M, Koyama M, Hatakeyama M, Ishikawa M, Nakajima T, Onodera O, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats. Sci Rep. 2017 Feb 14;7:42582

（特許出願）

細胞製剤および細胞製剤の製造方法（特願2016-168543）

【メチル水銀中毒のメカニズムの解明と新規治療法の開発】

1) 研究の概要

2011年より、下畑享良を中心とする研究グループ（高橋哲哉ら）と国立水俣病総合研究センタ

一は共同研究を行い、メチル水銀中毒の動物モデルを用いて、血管内皮増殖因子（VEGF）が、水俣病で侵される小脳や後頭葉に強く発現し、脳血管を破綻することを初めて発見した。VEGFを中和する抗体療法は、モデル動物の症状を改善した。水俣病の病態解明と治療開発につながる発見となった。新聞報道された。

2) 研究の成果

（論文）

1. Takahashi T, Fujimura M, Koyama M, Kanazawa M, Usuki F, Nishizawa M, Shimohata T. Methylmercury Causes Blood-Brain Barrier Damage in Rats via Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression. PLoS One. 2017 Jan 24;12(1):e0170623.

【多系統萎縮症の突然死予防を目的としたチーム医療モデルの構築】

1) 研究の概要

多系統萎縮症患者を対象に睡眠呼吸障害の機序の解明、および睡眠呼吸障害に伴う突然死の予防を目的とした臨床研究を継続した。とくに神経内科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、循環器内科、摂食・嚥下機能回復部がチームを組織しMSA患者の診療に当たるといふ新しいチーム医療モデルを提唱した。本年度は突然死メカニズムに関する英文総説を発表するとともに、栄養障害の問題点に関する報告、および睡眠呼吸障害の経時変化に関する報告を行った。

2) 研究の成果

2001年から進めている研究で、15年間で19の英文原著論文を報告した。

（論文）

1. Shimohata T, Aizawa N, Nakayama H, Taniguchi H, Ohshima Y, Okumura H, Takahashi T, Yokoseki A, Inoue M, Nishizawa M. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Sep;30:1-6.
2. Sato T, Shiobara M, Nishizawa M, Shimohata T. Nutritional Status and Changes in Body Weight in Patients with Multiple System Atrophy. Eur Neurol. 2017;77(1-2):41-44.
3. Ohshima Y, Nakayama H, Matsuyama N, Hokari S, Sakagami T, Sato T, Koya T, Takahashi T, Kikuchi T, Nishizawa M, Shimohata T. Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. Sleep Med. 2017 Jun;34:13-17.

【小脳型進行性核上性麻痺の疾患概念と診断基準に関する研究】

1) 研究の概要

下畑享良を中心とする研究グループ（金澤雅人ら）と国立病院機能東名古屋病院等の共同チームは、初めて小脳型進行性核上性麻痺（PSP-C）の疾患概念、および診断基準を確立し、論文報告を行った。PSP-Cは現在、PSPの新しい病型として世界的に認知されるに至った。

2) 研究の成果

（論文）

1. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. Mov Disord. 2016 May;31(5):760-2.

【多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態メカニズムに関する研究】

1) 研究の概要

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は中枢神経系炎症性自己免疫疾患である。これまでに河内泉を中心とする研究グループは、本邦のNMO症例、特に限局型NMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた (Neurology 2009;73:1628)。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的心理学的・病理学的特徴を解析し、その発症機序を世界に先駆けて発表した (Annals of Neurology 2013;73:65)。さらにNMOのミトコンドリア蓄積を伴う神経変性の詳細を明らかにした (Annals of Neurology 2016;79:605)。これらをまとめた総説をオーストリア・ウィーン大学・Hans Lassmann教授を報告した (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137)。またMSに関しては、新規治療薬フィンゴリモドによる髄腔内免疫細胞動態を可視化し、服用早期におけるMS再発のリスク因子を解析した (Multiple Sclerosis Journal 2013;19(9):1230-1233)。さらにMSとNMOの免疫現象の詳細を検討中である。

2) 研究の成果 (2016年)

1. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. Annals of Neurology 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
2. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:137-145. doi:10.1136/jnnp-2016-313300.
3. Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. Clinical and experimental neuroimmunology 2016;7(2):158-167. doi: 10.1111/cen3.12299.
4. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017;8(Suppl.1):8- 16.
5. Saji E, Kawachi I. The 3rd MS Summer College in Kobe (6- 7 August 2016) Practical issues and new horizons in MS, NMOSD and related disorders. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017;8(Suppl.1):58- 62.
6. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Mult Scler. 2016;22(10):1337-48. doi: 10.1177/1352458515617248.
7. 河内泉. III. 各種疾患. 7. 脱髄・免疫性疾患. 2. 多発性硬化症の「炎症・変性」と進行型多発性硬化症に対する治療の最新動向. Annual Review 神経2017. 2017年1月30日発行. 206-214. 中外医学社.
8. 河内泉, 西澤正豊. 「多発性硬化症の病因・病態から診断・治療まで」(3) 多発性硬化症の早期診断と早期治療の UP-TO-DATE. 神経治療学 2016;33:475-477. http://doi.org/10.15082/jsnt.33.3_475
9. 河内泉. 中枢神経系炎症性脱髄疾患における自己免疫現象とミトコンドリア動態異常を伴う神経変性. Medical science digest 2016;42(8):357-359.
10. 若杉尚宏, 河内泉. 第5章 神経内科の重要疾患～エキスパートはこう診断する! 8. 多発性硬化症/視神経脊髄炎. レジデントノート増刊. 神経内科がわかる, 好きになる. 2017年1月20日発行. 18(17)増刊196(3172)-203(3179).
11. 河内泉. 中枢神経系炎症性脱髄疾患における自己免疫現象とミトコンドリア動態異常を伴う神経変性. Medical science digest 2016;42(8):357-359.

【免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループは、免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床免疫学的・病理学的特徴を検討し、特にANCA関連疾患群において新たな亜型の存在を明らかにした (Brain 2014;137(2):520-536)。引き続き、臨床研究を推進している。

【NMDA受容体抗体脳炎をはじめとした自己免疫性脳炎の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループはペンシルバニア大学のJosep Dalmau教授との共同研究により、NMDA受容体抗体脳炎の長期治療予後を解析し、Lancet Neurology誌 (Lancet Neurology 2013;12(2):157)、Neurology誌 (Neurology 2013; 81(12):1058) に報告した。さらにJosep Dalmau教授との共同研究により、自己免疫性脳炎の新しい標的抗体 (neurexin-3 α antibodies) を発見し、Neurology誌 (Neurology 2016;86(24):2235.) に報告した。

2) 研究の成果 (2016年)

1. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, Simabukuro M M, Armangué T, Martinez-Hernandez E, Graus F, Dalmau J. Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. Neurology. 2016 Jun 14;86(24):2235-42. doi: 10.1212/WNL.0000000000002775.
2. Tsuboguchi S, Yajima R, Higuchi Y, Ishikawa M, Kawachi I, Koyama Y, Nishizawa M. A case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration successfully treated with antitumor and immunotherapy. Rinsho Shinkeigaku. 2016 Jun 28;56(7):477-80. DOI: 10.5692/clinicalneurology-000872.

【POEMS症候群のサリドマイド治療に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉、西澤正豊を中心とする研究グループは千葉大学の桑原聡教授らとの共同研究により、POEMS症候群に対するサリドマイド治療の開発を行い、その成果をLancet Neurology誌 (Lancet Neurology 2016;15(11):1129)、BMJ open (2015 Jan 8;5(1):e007330.) に報告した。

2) 研究の成果 (2016年)

1. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S, for the Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2016 Oct;15(11):1129-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30157-0).

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke. J Atheroscler Thromb. 2017 Mar 1;24(3):240-253.
2. Kanazawa M, Miura M, Toriyabe M, Koyama M, Hatakeyama M, Ishikawa M, Nakajima T, Onodera O,

- Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats. *Sci Rep*. 2017 Feb 14;7:42582
3. Takahashi T, Fujimura M, Koyama M, Kanazawa M, Usuki F, Nishizawa M, Shimohata T. Methylmercury Causes Blood-Brain Barrier Damage in Rats via Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression. *PLoS One*. 2017 Jan 24;12(1):e0170623.
 4. Shimohata T, Aizawa N, Nakayama H, Taniguchi H, Ohshima Y, Okumura H, Takahashi T, Yokoseki A, Inoue M, Nishizawa M. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Sep;30:1-6.
 5. Sato T, Shiobara M, Nishizawa M, Shimohata T. Nutritional Status and Changes in Body Weight in Patients with Multiple System Atrophy. *Eur Neurol*. 2017;77(1-2):41-44.
 6. Ohshima Y, Nakayama H, Matsuyama N, Hokari S, Sakagami T, Sato T, Koya T, Takahashi T, Kikuchi T, Nishizawa M, Shimohata T. Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med*. 2017 Jun;34:13-17.
 7. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2016 May;31(5):760-2.
 8. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
 9. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-145. doi:10.1136/jnnp-2016-313300.
 10. Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. *Clinical and experimental neuroimmunology* 2016;7(2):158-167. doi: 10.1111/cen3.12299.
 11. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(Suppl.1):8- 16.
 12. Saji E, Kawachi I. The 3rd MS Summer College in Kobe (6- 7 August 2016) Practical issues and new horizons in MS, NMOSD and related disorders. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(Suppl.1):58- 62.
 13. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016;22(10):1337-48. doi: 10.1177/1352458515617248.
 14. 河内泉. III. 各種疾患. 7. 脱髄・免疫性疾患. 2. 多発性硬化症の「炎症・変性」と進行型多発性硬化症に対する治療の最新動向. *Annual Review 神経*2017. 2017年1月30日発行. 206-214. 中外医学社.
 15. 河内泉, 西澤正豊. 「多発性硬化症の病因・病態から診断・治療まで」(3) 多発性硬化症の早期診断と早期治療のUP-TO-DATE. *神経治療学* 2016;33:475-477.
http://doi.org/10.15082/jsnt.33.3_475
 16. 河内泉. 中枢神経系炎症性脱髄疾患における自己免疫現象とミトコンドリア動態異常を伴う神経変性. *Medical science digest* 2016;42(8):357-359.
 17. 若杉尚宏, 河内泉. 第5章 神経内科の重要疾患～エキスパートはこう診断する! 8. 多発性硬化

症/視神経脊髄炎. レジデントノート増刊. 神経内科がわかる, 好きになる. 2017年1月20日発行. 18(17)増刊196(3172)-203(3179).

18. 河内泉. 中枢神経系炎症性脱髄疾患における自己免疫現象とミトコンドリア動態異常を伴う神経変性. Medical science digest 2016;42(8):357-359.
19. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, Simabukuro M M, Armangué T, Martinez-Hernandez E, Graus F, Dalmau J. Human neurexin-3 antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. Neurology. 2016 Jun 14;86(24):2235-42. doi: 10.1212/WNL.0000000000002775.
20. Tsuboguchi S, Yajima R, Higuchi Y, Ishikawa M, Kawachi I, Koyama Y, Nishizawa M. A case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration successfully treated with antitumor and immunotherapy. Rinsho Shinkeigaku. 2016 Jun 28;56(7):477-80. DOI: 10.5692/clinicalneuro.10000872.
21. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S, for the Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2016 Oct;15(11):1129-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30157-0).

IV 共同研究

(1) Niigata MSA study (院内共同研究)

(概要) 2001年に開始し、多系統萎縮症患者を対象に睡眠呼吸障害の機序の解明、および睡眠呼吸障害に伴う突然死の予防を目的とした臨床研究を本年度も継続した

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、同統合脳機能研究センター、新潟大学医歯学総合病院呼吸器内科、耳鼻咽喉科、循環器内科、摂食・嚥下機能回復部

(発表論文) Shimohata T, Nakayama H, Aizawa N, Nishizawa M. Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy. Sleep Med. 2014;15:1147-9.

(2) 脳梗塞に対する血管保護療法の開発 (学外共同研究)

(概要) 金澤雅人、川村邦雄らは、東京大学農学部東京大学大学院農学生命科学研究科の西原真杉教授、および脳研究所統合脳機能研究センターの中田力教授らとの共同研究を行い、脳梗塞に対する新規脳梗塞治療薬プログラニユリンに対する研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター、東京大学大学院農学生命科学研究科獣医生理学研究室

(特許) 虚血後の再灌流に起因する出血を予防するための薬剤 (PCT/JP2014/076117)

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	五十嵐 博中	センター長
特任教授	中田 力	
リサーチコーディネーター	西澤 正豊	
客員教授	イングリッド・クイー	
准教授	松澤 等	脳機能解析学分野
准教授	鈴木 清隆	生体磁気共鳴学分野
准教授	鈴木 雄治	臨床機能脳神経科学分野
准教授	ビンセント フーバー	臨床機能脳神経科学分野
准教授	辻田 実加	臨床機能脳神経科学分野
准教授	山田 謙一	臨床機能脳神経科学分野
助教	渡辺 将樹	生体磁気共鳴学分野
助教	北浦 弘樹	臨床機能脳神経科学分野
助教	植木 智志	臨床機能脳神経科学分野
助教	中村 亨弥	生体磁気共鳴学分野(超域学術院)
実験助手	五十嵐 妙	
実験助手	村木 美子	
実験助手	大湊 詩保	
実験助手	上田 佳未	
大学院生	大野 健	
大学院生	須田 有紀子	
大学院生	藤原 秀元	
大学院生	本橋 邦夫	
大学院生	武田 基秀	
大学院生(国内留学)	酒多 穂波	
医局秘書	佐藤 直子	
医局秘書	松崎 玲奈	
医局秘書	廣川 友紀	
医局秘書	涌井 美穂	

II 主な研究活動

統合脳機能研究センターでは「こころの科学的解明」を目的とした中核的研究拠点（COE）形成プログラムから、さらに文部科学省連携融合事業「水分子の脳科学」（平成17年度～22年度）、文部科学省特別経費「意識の脳科学」（平成23年度～27年度）と引き継がれた研究活動を推進してきた。このプロジェクトでは水分子の移動に特異的に関与するタンパク質のチャンネル、アクアポリンの動態的機能解析を行い、生体におけるアクアポリンの動態を画像化する方法の開発に初めて成功すると共に、世界初のアクアポリン4阻害剤を開発した。さらに、これらのプロジェクトは、今までの研究成果を臨床に還元すべく平成28年度～32年度文部科学省共同利用・共同研究拠点強化事業「アルツハイマー病予防・治療薬の創生」へと引き継がれ、初年度はシーズとなる薬剤3種類の開発を終え、国内特許を申請、さらにJSTの大学等知財基盤強化支援に採択されPCTを申請するととも

に、企業との共同研究開発契約を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Masahiro Uemura, Yoshihiro Tsukamoto, Yasuhisa Akaiwa, Masaki Watanabe, Ayako Tazawa, Sou Kasahara, Minoru Endou, Ryosuke Ogura, Kouichirou Okamoto, Yukihiro Fujii, Tsutomu Nakada, Akiyoshi Kakita, Masatoyo Nishizawa. Cerebral venous sinus thrombosis due to oral contraceptive use: Postmortem 3 T-MRI and autopsy findings. *Human Pathology: Case Reports* (2016) 6, 32- 36, December
2. Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: An fMRI study. *Neurosci Lett*. 2016 May 27;622:45-8
3. Huber VJ, Wacker S, Rützler M. Aquaporins: Chemical Inhibition by Small Molecules. PP 251-274. in *Aquaporins in Health and Disease: New Molecular Targets for Drug Discovery*. Soveral G, Nielsen S, Casini A, eds. CRC Press, 2016. <https://www.crcpress.com/Aquaporins-in-Health-and-Disease-New-Molecular-Targets-for-Drug-Discovery/Soveral-Nielsen-Casini/9781498707831>
4. Kurabe S, Okamoto K, Suzuki K, Matsuzawa H, Watanabe M, Suzuki Y, Nakada T, Fujii Y. The Posterior Limb of the Internal Capsule as the Subcortical Transitional Zone of the Anterior and Posterior Circulations: Insights from Human 7T MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2016 Feb 2;41(5-6):256-264
5. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016 Feb 2.
6. 鈴木雄治、五十嵐博中、中田力：「アクアポリンの PET」 *Clinical Neuroscience* 2016;34:1394-1395
7. 植木智志. 視神経脊髄炎に関連した視神経炎(抗アクアポリン4 抗体陽性視神経炎)の治療の現状. *あたらしい眼科* 33 : 15-20, 2016. 5 月号
8. 植木智志. 抗アクアポリン4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* 33: 118-124, 2016. No. 2
9. 塚本佳広, 小倉良介, 渡辺将樹, 岡本浩一郎, 五十嵐博中, 柿田明美 新潟大学脳研究所の取り組み—3T MRI を用いた Ai と病理解剖 INNERVISION 2016 年 1 月号
10. 植木智志. 麻痺性斜視. *神経眼科* 33 : 3-10, 2016. No.1
11. 塚本佳広, 小倉良介, 渡辺将樹, 岡本浩一郎, 五十嵐博中, 柿田明美 新潟大学脳研究所の取り組み—3T MRI を用いたAiと病理解剖 INNERVISION 2016年1月号

IV 共同研究

- | | | |
|-----|------|--|
| (1) | 研究題目 | アルツハイマー病予防・治療のための先制医療（平成28年度～） |
| | 研究内容 | MRI・PETを用いたアルツハイマー病の発症前診断法を開発・確立すると共に、開発された診断技術をアルツハイマー病発症予防に生かすために、アクアポリンを制御する薬剤の開発を行い、アミロイド蛋白の排泄不全を予防・治療する特異的な新薬を創生することを目指す。 |
| | 参加機関 | Neurology, University of California, Davis（米国） |
| (2) | 研究題目 | 発達障害者及び幼少期被害体験者の統合的脳機能に関する研究（H28年度～） |
| | 研究内容 | 高磁場MRIにおける画像解析法（機能的MRI、拡散テンソル解析）を用いて行動発達障害に関連する生態情報を非侵襲的に抽出し、脳発達病態の手掛り |

を採る。

参加機関 国立成育医療研究センター

(3) 研究題目 サル類における聴覚事象関連電位の記録（平成25年～）

研究内容 サル類を対象に無麻酔・無侵襲で頭皮上から聴覚誘発電位や事象関連電位を記録し、脳進化に伴う聴覚処理の種差を検討する。

参加機関 京都大学霊長類研究所

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	池内 健	技術職員	河合麗子
助教	宮下哲典（休職中）		小林智子
助教	春日健作（超域学術院）		佐藤怜奈
特任助手	平井香織		廣瀬美香
研究員	原 範和		横山彩香
技術職員	月江珠緒	事務職員	高殿恵子
	古川英理	大学院生（博士）	黒羽泰子
	見田順子		三浦 健（神経内科）
			目崎直実（神経内科）
			石黒敬信（神経内科）

II 研究活動

本分野は、ヒト生体試料を用いた統合解析に基づく認知症性疾患の診断・治療法の開発及び病態解明に関する活動を行っている。国内多施設と共同してアルツハイマー病のゲノムDNAの収集を行い、数千例規模のゲノムDNAリソースの構築が進んでいる。これらのサンプルを活用したアルツハイマー病の感受性遺伝子、レアバリエントの解析を実施し、孤発性アルツハイマー病の先天的な観点からの発症機序の解明が進んでいる。単一遺伝子性の家族性認知症の遺伝子解析については、全国の医療施設から原因遺伝子変異の解析の依頼を受け（累計800症例以上）、その結果を臨床に還元するクリニカルシーケンスを実施している。本邦における家族性アルツハイマー病の実態を把握する目的で、本邦家族性アルツハイマー病変異データベースJFADdbを作成しWeb上に公開している（<http://www.alzdb.org/jfad/>）。これらの実績をふまえ、平成28年度からAMED「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」のゲノム解析拠点として活動している。

ゲノムDNAに加えて、脳脊髄液、血液、RNAなどを全国多施設共同研究により統一したプロトコルにより採取された認知症性疾患バイオバンクを当研究室に構築している。多施設共同認知症臨床研究におけるバイオマーカー測定の品質を担保することを目的に、この活動において生体試料の取り扱いと測定方法の標準化を実施している。さらに、これらの生体試料リソースを活用することにより、アルツハイマー病の新規バイオマーカーの探索を実施し、新規候補マーカーを報告している。これらの認知症性疾患バイオバンクを活用し、「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」により、国内外の施設と共同研究を展開している。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathology* 26:82-94, 2016
2. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathology* 26: 155-166, 2016

3. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Annals of Neurology* 80:554-565, 2016
4. Watanabe Y, Kitamura K, *Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Elevated C-reactive protein is associated with cognitive decline in outpatients of a general hospital: The Project in Sato for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:10-19, 2016
5. Kimura T, Miura T, Aoki K, Saito S, Hondo H, Konno T, Uchiyama A, Ikeuchi T, Takahashi H, Kakita A. Familial idiopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 36:365-371, 2016
6. Kitamura K, Watanabe Y, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Modifiable factors associated with cognitive impairment in 1143 Japanese outpatients: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dementia Geriatric Cognitive Disorder EXTRA* 6:341-349, 2016

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究」
 研究内容：遺伝子変異が同定された家族性アルツハイマー病の家系員を対象とした縦断的コホート研究である。認知症を発症前のバイオマーカーの変化を明らかにするトランスレーショナル研究。
 参加機関：大阪市立大学、弘前大学、東京大学など
- (2) 研究題目：「認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究」
 研究内容：アルツハイマー病の発症に関与する遺伝的リスクを明らかにする目的で縦断的コホート研究を行い、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を実施している。
 参加機関：東京大学
- (3) 研究題目：「進行性核上性麻痺を対象とした多施設共同コホート研究に基づく疾患バイオマーカーの開発と自然歴解明」
 研究内容：進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同臨床研究。当該疾患の臨床所見、画像所見、バイオマーカー変化などを明らかにする。
 参画期間：鳥取大学、東名古屋病院、東京都健康長寿医療センター、自治医科大学、京都府立医科大学、松江医療センター等

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授	笹岡 俊邦
助教	藤澤 信義
助教	前田 宜俊 (3月31日付退職)
特任助教	小田 佳奈子
技術職員	田中 稔
技術職員	中尾 聡宏 (3月31日付退職)
技術補佐員	那須野 純映
技術補佐員	加藤 明子
派遣技術職員	山本 美丘
派遣技術職員	坪井 広樹 (3月31日付退職)
派遣技術職員	阿部 光寿
派遣技術職員	酒井 清子
特任助手	内山 澄香
事務補佐員	田代 智子
事務補佐員	久住 真由美
博士課程大学院生	中尾 聡宏 (3月31日付退学)
卒研学生(農学部)	宮本 純

II 研究活動

- (1) ドーパミンは、運動機能、記憶や学習、意欲に重要な働きがあると考えられている。本分野の研究課題として、重要な神経疾患の一つであるパーキンソン病 (PD) の運動障害に着目し、PDのモデル動物として、ドーパミン情報を伝えるドーパミン受容体や関連分子の遺伝子操作マウスを開発し、標的分子の発現解析、運動や学習・記憶の行動解析、神経回路の働きの解析により、運動調節の仕組み解明と治療法開発への発展を目指している。
- (2) 近年、マーモセットは脳研究の分野で大きく注目され、遺伝子改変動物が作出されているが、まだ限られた研究機関以外での作出は困難な状況にある。その一因として設備、経費面に加えて、受精卵の確保が挙げられる。マーモセットでは、一度に多数の受精卵を入手することが難しく、先行している研究機関では、大規模な飼育コロニーを持ち、必要な卵を確保して研究を進めている。私達もマーモセットを用いたモデル動物の開発にかかる課題の解決のための方法を検討している。
- 課題解決の方法として、実験終了や体調不良などで安楽死させる個体からの卵巣の分与を受けて、これらの卵巣から受精卵を得ることができれば、小規模な研究環境においても受精卵採取の手段となり得ることから、私たちは、これまでに共同研究機関や繁殖場の協力の下で安楽死個体からの卵巣の分与を受け、ヌードマウスに移植の後、ホルモン投与により成熟卵子を得ることを成功した。
- (3) モデル動物の作成に必須の実験手段である、体外受精、胚移植、胚・精子の凍結保存、薬剤投与による過剰排卵の方法などの発生・生殖工学技術についての先進的な実験方法の開発に努めている。

- (4) 本分野は全学共同利用の動物実験施設の管理運営を担当し、高度化した動物実験の推進のため、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ブタ、ニホンザル、マーモセット、メダカなどを用いる動物実験環境を整えるとともに、上記の発生・生殖工学技術を用いた研究支援を行っている。また、近年、急速に発展している人工制限酵素技術によるゲノム編集法を活用した迅速な遺伝子改変動物作成についても、実験条件を整え、利用者からの依頼をルーチンで受託している。

これらの実験技術を駆使して、動物実験環境をSpecific Pathogen Free (SPF)環境に保持し、かつ計画的な動物の生産による迅速な研究の実施にも貢献している。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Maekawa T, Sasaoka T, Azuma S, Ichikawa T, Melrose HL, Farrer MJ, Obata F; Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) regulates α -synuclein clearance in microglia.
BMC Neuroscience 17(1):77 2016 doi: 10.1186/s12868-016-0315-2
2. Shioda N, Yabuki Y, Wang Y, Uchigashima M, Hikida T, Sasaoka T, Mori H, Watanabe M, Sasahara M, Fukunaga K; Endocytosis following dopamine D2 receptor activation is critical for neuronal activity and dendritic spine formation via Rabex-5/PDGFR β signaling in striatopallidal medium spiny neurons.
Molecular Psychiatry 2016 Dec 6.doi: 10.1038/mp.2016.200.
3. Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Okada K, Niwa M, Sawa A, Hikida T. Dopamine D2L receptor is required for visual discrimination learning.
Molecular Neuropsychiatry 2016; 2(3):124-132. DOI: 10.1159/000447970
4. Macpherson T, Morita M, Wang Y, Sasaoka T, Sawa A and Hikida T; Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage.
Learning and Memory 2016 Jun 17;23(7):359-64. doi: 10.1101/lm.042507.116. Print 2016 Jul.PMID: 27317196
5. Kubo M, Nagashima R, Ohta E, Maekawa T, Isobe Y, Kurihara M, Eshima K, Iwabuchi K, Sasaoka T, Azuma S, Melrose HL, Farrer MJ, Obata F; Leucine-rich repeat kinase 2 is a regulator of B cell function, affecting homeostasis, BCR signaling, IgA production, and TI antigen responses.
Journal of Neuroimmunology 2016 Mar 15;292:1-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.01.005. Epub 2016 Jan 8.

IV 共同研究

以下の共同研究課題について、胚操作実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 遺伝子改変動物作成
脳における系統的遺伝子破壊マウスの作製
脳研究所 細胞神経生物学分野 阿部 学 准教授
- (2) 平成28年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
PNPLA6遺伝子の脳における機能-有機リン被爆との関連から
研究代表者：木村 穰 教授（東海大学）
- (3) 平成28年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
UBQLN2コンディショナルノックアウトマウスの解析に基づく神経変性機序の解明
研究代表者：田中 章景 教授（横浜市立大学）
- (4) 平成28年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
哺乳類中枢神経系における神経回路形成の遺伝学的解析
研究代表者：岩里 琢治 教授（国立遺伝学研究所）

- (5) 平成28年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
大脳基底核内情報伝達におけるドーパミン神経伝達の機能の解析
研究代表者：南部 篤 教授（自然科学研究機構生理学研究所）
- (6) 平成28年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
ドーパミン受容体変異マウスを用いた不安様行動発症機序の解明
研究代表者：飯田 諭宜 助教（北里大学）
- (7) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ヒト疾患情報に基づく脳神経系病態モデルマウスの開発に関する共同研究
研究代表者：吉木 淳 室長（理化学研究所バイオリソースセンター）
- (8) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
運動制御における大脳基底核ドーパミン神経伝達系の機能解析
研究代表者：木津川 尚史 准教授（大阪大学大学院生命機能研究科）
- (9) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
遺伝子改変マウスを用いた細胞外ドーパミン濃度制御機構の解析
研究代表者：一瀬 宏 教授（東京工業大学大学院生命理工学研究科）
- (10) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
胎仔期および発達期の脳におけるドーパミン受容体D1Rの機能解析
研究代表者：大久保 直 准教授（北里大学）
- (11) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
APP細胞内ドメインの神経毒性の解析
研究代表者：中山 耕造 講師（信州大学）
- (12) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ドーパミン-D1Rシグナルが心不全に果たす役割の解明
研究代表者：小室 一成 教授（東京大学）
- (13) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
筋線維メンテナンスに果たすWWP1ユビキチンリガーゼの機能の解析
研究代表者：今村 道博 室長（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）
- (14) 平成28年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ゲノム編集技術と生殖工学技術を用いた効率的な遺伝子改変マウス作製
研究代表者：中潟 直己 教授（熊本大学生命資源研究・支援センター）

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

教授（兼）	小野寺 理
助教	石原 智彦
技術職員	廣川 祥子

II 研究活動

本教室は神経疾患の分子生物学的解析により，病態機序を明らかにし，最終的には神経疾患の有効な治療方法の開発を行うこととしている．本学脳研究所，神経内科学教室の支援を受けて，臨床との融合拠点として活動を推進している．また病理学教室，動物実験施設，遺伝子実験施設を中心とする，脳研究所の各教室，および国内，国外の研究室とも共同研究を推進している．当施設では特に遺伝性脳小血管病，筋萎縮性側索硬化症（ALS），脊髄小脳変性症の各疾患について研究を推進している．

遺伝性脳小血管病は脳の小血管の異常により生じる病気の総称で，血管性認知症の主な原因の一つである．当施設ではcerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CARASIL）について，分子病態機序からの分析・解明を行っている．本症は常染色体劣性遺伝性疾患であるが，欧州の研究グループから原因遺伝子であるHTRA1遺伝子のヘテロ接合変異で，脳小血管病を発症する場合があることが報告されていた．しかし日本人における頻度やその発症メカニズムは不明であった．当教室研究チームは，京都府立医科大学の研究チームと共同で，日本人の脳小血管病患者の約5%がHTRA1遺伝子のヘテロ接合変異によって発症すること，変異のあるHTRA1遺伝子から作り出された異常HTRA1蛋白が，正常HTRA1蛋白の活性化を阻害することを明らかにし，Neurology誌に発表した．本研究手法によるHTRA1遺伝子変異の危険性予測や，血管性認知症の治療開発が期待される．

ALSについては，TDP-43 mRNAの代謝，局在，発現量調節に関する研究，機能性RNA代謝に関連した新たな病態機序に関する研究を行い，国内外の学会にて発表を行っている．ALSはTDP-43，FUS，C9orf72 など疾患関連遺伝子，蛋白質の発見を端緒として，病態機序解明に向けて国際的な競争が行われている．その中で本施設では疾患感受性蛋白質のRNA代謝に注目してALS病態機序の解析を行っている点に特色がある．本年度はALSにおけるTDP-43の発現調節機構についてNAR誌に報告を行った．TDP-43は自己mRNAの選択的 splicing やmRNAの核からの移動を介した複雑な発現調節機構を有している事，さらにALSではその破綻がある事を見出した．本報告はALSの病態生理の解明および治療法の開発の上で重要である．

共同研究では，“HtrA1欠損マウスにおける脳小血管の機能解析”を推進し，CARASILの病態研究を進めた．

また研究資金は科学研究費補助金(B)を始めとして，各々の研究者が競争的研究資金を獲得し，研究活動を推進した．

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Koyama A, Sugai A, Kato T, Onodera O, et al. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. Nucleic Acids Res. 2016;44:5820-

2. Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Onodera O, et al. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*. 2016;86:1964-1974
3. Aizawa Y, Koyama A, Ishihara T, Onodera O, et al. Performance of a real-time PCR-based approach and droplet digital PCR in detecting human parechovirus type 3 RNA. *J Clin Virol*. 2016;84:27-31

IV 共同研究

- (1) 研究題目 「HtrA1欠損マウスにおける脳小血管の機能解析」
研究内容 CARASILモデルマウスにおける脳血流の解析
参加機関 国立循環器病循環器病研究センター

プロジェクト研究分野

I 研究組織（構成員 平成29年3月31日現在）

准教授	鷲山 和雄	助教	棗田 学
技術職員	小林 一雄		
研究員	薄井 宏	研究員	小林 徹

II 研究活動

当分野では、従来の形態学、免疫組織化学、生化学的分析法などの手法を用いた神経病理学に加え、各種脳疾患の遺伝子レベルでの解析を行なってきた。研究内容としては、脳腫瘍の病因病態の研究をはじめ、ウィルス疾患、脳虚血、精神神経作動薬などを対象とした研究を行なってきた。

脳腫瘍に関しては、近年では、癌抑制遺伝子をCre/loxPシステムを用いて、細胞選択的に破壊することによる脳腫瘍モデルマウスの病態観察を行なってきた。加えて、コンディショナルノックアウト法を用いて発生させた脳腫瘍の髄膜播種を解析した。

また、G蛋白質活性型内向き整流性カリウムチャネル（GIRK; Kir3）に対する分子薬理学的研究も継続してきた。このチャネルは、神経伝達物質、G蛋白質共役型受容体と機能的な関係を持ち、神経細胞の興奮性をダイナミックに制御する重要なイオンチャネルである。本年度も、うつ病の治療薬として用いられている薬剤を中心に、GIRKチャネルが抑制的に働いていることを、アフリカツメガエル卵母細胞蛋白質発現系を用いて、解析してきた。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Natsumeda M, Maitani K, Liu Y, Miyahara H, Kaur H, Chu Q, Zhang H, Kahlert UD, Eberhart CG. Targeting Notch Signaling and Autophagy Increases Cytotoxicity in Glioblastoma Neurospheres. Brain Pathol. 2016 Nov;26(6):713-723
2. Kahlert UD, Suwala AK, Koch K, Natsumeda M, Orr BA, Hayashi M, Maciaczyk J, Eberhart CG. Pharmacologic Wnt Inhibition Reduces Proliferation, Survival, and Clonogenicity of Glioblastoma Cells. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 Sep;74(9):889-900.

IV 共同研究

- | | |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「悪性グリオーマにおけるがん抑制遺伝子に関する研究」 |
| 研究内容 | 悪性グリオーマ細胞株を用いて、がん抑制遺伝子が腫瘍の増殖や治療効果にどのように影響を与えているかを研究している |
| 参加機関 | 和歌山県立医科大学 |