

2. 各分野の研究活動

分子神経生物学分野

I 研究組織（構成員 平成30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 | | 甲斐竜太 |
| 助教 | 岩倉百合子 | | 斎藤摩美 |
| 特任助教 | 外山英和 | | |
| 特任助手 | 北山栄子 | 修士課程大学院生 | 小林雄太郎 |

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、その原因を探求している。
- (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脳生理学分野、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）

Sotoyama H, Iwakura Y, Oda K, Sasaoka T, Takei N, Kakita A, Enomoto H, Nawa H. Striatal hypodopamine phenotypes found in transgenic mice that overexpress glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett*. 2017 Jul 27;654:99-106. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.005.

Namba H, Nagano T, Jodo E, Eifuku S, Horie M, Takebayashi H, Iwakura Y, Sotoyama H, Takei N, Nawa H. Epidermal growth factor signals attenuate phenotypic and functional development of neocortical GABA neurons. *J Neurochem*. 2017 Jun 13. doi: 10.1111/jnc.14097.

Iwakura Y, Wang R, Inamura N, Araki K, Higashiyama S, Takei N, Nawa H. Glutamate-dependent ectodomain shedding of neuregulin-1 type II precursors in rat forebrain neurons. *PLoS One*. 2017 Mar 28;12(3):e0174780. doi: 10.1371/journal.pone.0174780.

Furukawa K, Fuse I, Iwakura Y, Sotoyama H, Hanyu O, Nawa H, Sone H, Takei N. Advanced glycation end products induce brain-derived neurotrophic factor release from human platelets through the Src-family kinase activation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Feb 8;16(1):20. doi: 10.1186/s12933-017-0505-y.

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発」
研究内容：ヒトiPS由来神経細胞を用いて分化誘導、機能評価の手法を標準化し、創薬／安全性に利用する。
参加機関：大阪医療センター、群馬大学、東京大学
- (2) 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
- (3) 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
- (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30年3月31日現在）

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

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、脳にお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」などの、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ン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、チャン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し、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の開発に成功したと言える。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7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104件（平成29年度、19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65件（平成29年度、7件）の支援をおこなった。

以上、この7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123編（平成29年度、26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. Good JM, Mahoney M, Miyazaki T, Tanaka KF, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, Kano M.: Maturation of Cerebellar Purkinje Cell Population Activity during Postnatal Refinement of Climbing Fiber Network. *Cell Rep.* 2017 Nov 21;21(8):2066-2073.
2. Katori S, Noguchi-Katori Y, Okayama A, Kawamura Y, Luo W, Sakimura K, Hirabayashi T, Iwasato T, Yagi T.: Protocadherin- α C2 is required for diffuse projections of serotonergic axons. *Sci Rep.* 2017 Nov 21;7(1):15908.
3. Nakayama K, Ohashi R, Shinoda Y, Yamazaki M, Abe M, Fujikawa A, Shigenobu S, Futatsugi A, Noda M, Mikoshiba K, Furuichi T, Sakimura K, Shiina N.: RNG105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation. *Elife.* 2017 Nov 21;6. pii: e29677.

4. Soya S, Takahashi TM, McHugh TJ, Maejima T, Herlitze S, Abe M, Sakimura K, Sakurai T.: Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. *Nat Commun.* 2017 Nov 20;8(1):1606.
5. Honda A, Usui H, Sakimura K, Igarashi M.: Rufy3 is an adapter protein for small GTPases that activates a Rac guanine nucleotide exchange factor to control neuronal polarity. *J Biol Chem.* 2017 Dec 22;292(51):20936-20946.
6. Miyamoto H, Shimohata A, Abe M, Abe T, Mazaki E, Amano K, Suzuki T, Tatsukawa T, Itohara S, Sakimura K, Yamakawa K.: Potentiation of excitatory synaptic transmission ameliorates aggression in mice with Stxbp1 haploinsufficiency. *Hum Mol Genet.* 2017 Dec 15;26(24):4961-4974.
7. Hayakawa-Yano Y, Suyama S, Nogami M, Yugami M, Koya I, Furukawa T, Zhou L, Abe M, Sakimura K, Takebayashi H, Nakanishi A, Okano H, Yano M.: An RNA-binding protein, Qki5, regulates embryonic neural stem cells through pre-mRNA processing in cell adhesion signaling. *Genes Dev.* 2017 Sep 15;31(18):1910-1925.
8. Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, Sakai A, Miyata S, Watanabe Y, Yanagawa Y, Sakimura K, Takeuchi K, Kitagawa H, Hensch TK, Shibuki K, Igarashi M, Sugiyama S.: Chondroitin Sulfate Is Required for Onset and Offset of Critical Period Plasticity in Visual Cortex. *Sci Rep.* 2017 Oct 3;7(1):12646.
9. Yamauchi K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Lickert H, Kawasaki T, Murakami F, Hirata T.: Netrin-1 Derived from the Ventricular Zone, but not the Floor Plate, Directs Hindbrain Commissural Axons to the Ventral Midline. *Sci Rep.* 2017 Sep 20;7(1):11992.
10. Kajita Y, Kojima N, Koganezawa N, Yamazaki H, Sakimura K, Shirao T.: Drebrin E regulates neuroblast proliferation and chain migration in the adult brain. *Eur J Neurosci.* 2017 Sep;46(6):2214-2228.
11. Mashud R, Nomachi A, Hayakawa A, Kubouchi K, Danno S, Hirata T, Matsuo K, Nakayama T, Satoh R, Sugiura R, Abe M, Sakimura K, Wakana S, Ohsaki H, Kamoshida S, Mukai H.: Impaired lymphocyte trafficking in mice deficient in the kinase activity of PKN1. *Sci Rep.* 2017 Aug 9;7(1):7663.
12. Choo M, Miyazaki T, Yamazaki M, Kawamura M, Nakazawa T, Zhang J, Tanimura A, Uesaka N, Watanabe M, Sakimura K, Kano M.: Retrograde BDNF to TrkB signaling promotes synapse elimination in the developing cerebellum. *Nat Commun.* 2017 Aug 4;8(1):195.
13. Kawai T, Okochi Y, Ozaki T, Imura Y, Koizumi S, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Yamashita T, Okamura Y.: Unconventional role of voltage-gated proton channels (VSOP/Hv1) in regulation of microglial ROS production. *J Neurochem.* 2017 Sep;142(5):686-699.
14. Yamaguchi J, Suzuki C, Nanao T, Kakuta S, Ozawa K, Tanida I, Saitoh T, Sunabori T, Komatsu M, Tanaka K, Aoki S, Sakimura K, Uchiyama Y.: Atg9a deficiency causes axon-specific lesions including neuronal circuit dysgenesis. *Autophagy.* 2017 May 17:1-14.
15. Koike M, Shibata M, Sunabori T, Yamaguchi J, Sakimura K, Komatsu M, Tanaka K, Uchiyama Y.:

Purkinje Cells Are More Vulnerable to the Specific Depletion of Cathepsin D Than to That of Atg7. *Am J Pathol.* 2017 Jul;187(7):1586-1600.

16. Rubio ME, Matsui K, Fukazawa Y, Kamasawa N, Harada H, Itakura M, Molnár E, Abe M, Sakimura K, Shigemoto R.: The number and distribution of AMPA receptor channels containing fast kinetic GluA3 and GluA4 subunits at auditory nerve synapses depend on the target cells. *Brain Struct Funct.* 2017 Nov;222(8):3375-3393.

17. Shimizu T, Wisessmith W, Li J, Abe M, Sakimura K, Chetsawang B, Sahara Y, Tohyama K, Tanaka KF, Ikenaka K.: The balance between cathepsin C and cystatin F controls remyelination in the brain of Plp1-overexpressing mouse, a chronic demyelinating disease model. *Glia.* 2017 Jun;65(6):917-930.

18. Danno S, Kubouchi K, Mehruba M, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Eguchi S, Oka M, Hirashima M, Yasuda H, Mukai H.: PKN2 is essential for mouse embryonic development and proliferation of mouse fibroblasts. *Genes Cells.* 2017 Feb;22(2):220-236.

19. Yabuki Y, Matsuo K, Izumi H, Haga H, Yoshida T, Wakamori M, Kakei A, Sakimura K, Fukuda T, Fukunaga K.: Pharmacological properties of SAK3, a novel T-type voltage-gated Ca²⁺ channel enhancer. *Neuropharmacology.* 2017 May 1;117:1-13.

20. García-Hernández S, Abe M, Sakimura K, Rubio ME.: Impaired auditory processing and altered structure of the endbulb of Held synapse in mice lacking the GluA3 subunit of AMPA receptors. *Hear Res.* 2017 Feb;344:284-294.

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 | 「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高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30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 |
| 特任助教 | 西尾 | 奈々 |
| 技術職員 | 磯貝 | 麻莉 |
| 博士課程大学院生 | | |
| | 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、マウス聴覚野や連合野の機能を中心に解析している。また、行動学的な解析も行っている。

- 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するという研究を行っている。特に今年度は二次聴覚野の特性を詳しく解析し、内側膝状体との結合様式が一次聴覚野などの他の聴覚領野と異なることを明らかにした。またその機能的な特性を、二光子イメージングによって明らかにした。
- 2) 視覚野の解析：視覚野の腹側経路は視覚刺激の形状および質感を処理するために重要である。しかしマウスでは、一次視覚野（V1）とそれに隣接するいくつかの皮質領域の性質が調べられているが、マウスの腹側経路の全体像はまだ良く理解されていない。マ我々は、皮質興奮性ニューロンにおいてG-CaMP8を発現する覚醒マウスにおける視覚反応を調べた。特に今回、動く視覚刺激をもちいたところ、postrhinal cortex（POR）およびectorhinal cortex（ECT）の二箇所が明確な視覚的応答を示した。PORおよびECTにおける網膜地図は、V1と比較して明確には観察されず、PORおよびECT応答は、視覚刺激のサイズを変化させてもV1ほど明確に応答強度を変化させなかった。またECTでは、異なるサイズの視覚刺激がECT内の異なる部位を活動させた。これらの知見は、マウスの腹側経路が聴覚野の腹側にあるECTまで及ぶこと、およびPOR、ECTの応答はV1の応答とは明確に異なる特性を有することを示している。また、霊長類の腹側経路との共通性があるものの、動く刺激に応じやすいなどの性質はマウス独特であり、霊長類とげっ歯類の生物学的な違いを示しているものと思われる。
- 3) 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。連合野の中でも後部頭頂連合野は視覚と体性感覚の統合機能を有すると考えられている。マウスに前後に動く移動縞刺激とヒゲ刺激を同時に与えたときに、両者の方向が異なる場合に後部頭頂連合野が大きく活動する。この後部頭頂連合野の応答が、幼少時からの学習に依存すること、プロトカドヘリンの多様性減少マウスでは消失することを見出した。
- 4) 行動学的解析：我々はこれまでマウスの図形認知機能をM字型の迷路を用いて研究してきた。

この方法を用いると、図形の短期記憶や、図形と音の連想記憶などを解析することができる。しかし、実験者が直接マウスをハンドルして行うので、6～8匹のマウスを解析するのに一人当たり3ヶ月もの期間が必要である。そこで、マウスのホームケージに小型のディスプレイと左右二本の給水口（迷路の代用）を設け、マウスの飼育環境下で行動解析を自動的に行う装置を開発した。現在のところ、図形を提示したサイドの給水口を舐める学習（第一段階）は、数日で80%以上の正答率を示す程度にマウスを訓練することができている。第二段階として、特定の図形と報酬との関連性を覚える学習も、一週間程度で80%以上の正答率を示すまでに訓練できるようになった。しかし、ある図形から別の図形に変化した（あるいはしない）場合を認知して応答する第三段階の学習は、マウスのパフォーマンスが低く、成績も不安定である。今後学習方法を改良して、実験者が直接行う迷路学習以上のパフォーマンスを示すようにしていく必要がある。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, Sakai A, Miyata S, Watanabe Y, Yanagawa Y, Sakimura K, Takeuchi K, Kitagawa H, Hensch TK, Shibuki K, Igarashi M, Sugiyama S, Chondroitin sulfate is required for onset and offset of critical period plasticity in visual cortex. *Sci Rep*, 7, 12646, 2017.

(2) Tsukano H, Horie M, Ohga S, Takahashi K, Kubota Y, Hishida R, Takebayashi H, Shibuki K, Reconsidering tonotopic maps in the auditory cortex and lemniscal auditory thalamus in mice. *Front Neural Circuits*, 11, 14, 2017.

(3) Tsukano H, Horie M, Takahashi K, Hishida R, Takebayashi H, Shibuki K, Independent tonotopy and thalamocortical projection patterns in two adjacent parts of the classical primary auditory cortex in mice. *Neurosci Lett*, 637, 26-30, 2017.

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GFAP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30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 | | 南 歩惟 |
| 助教 | 北浦 弘樹 | | 田中 優子 |
| | | 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) |
| | | | 張 璐 (留学生) |
| | | | 金丸 優 (脳神経外科) |

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. Sakamoto M, Kakita A, Domingo JL, Yamazaki H, Oliveir RB, Sarrazin S, Eto K, Murata K. Stable and episodic/bolus patterns of methylmercury exposure on mercury accumulation and histopathologic alterations in the nervous system. *Environ Res* 2017; 152: 446-453. doi: 10.1016/j.envres.2016.06.034.
2. Jiang H, Shimizu H, Shiga A, Tanaka M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Familial amyotrophic lateral sclerosis with an I104F mutation in the SOD1 gene: multisystem degeneration with neurofilamentous aggregates and SOD1 inclusions. *Neuropathology* 2017; 37 (1): 69-77. doi:10.1111/neup.12324.
3. Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Takahashi H, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Immunohistochemical evaluation of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal cortex of patients with Parkinson's disease. *Brain Pathology* 2017; 27 (2): 160-168. doi: 10.1111/bpa.12369.
4. Miki Y, Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. PLA2G6 accumulates in Lewy bodies in PARK14 and idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2017; 645: 40-45. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.027.
5. 柿田明美. 稀少てんかんの病理. 稀少てんかんの診療指針. 日本てんかん学会 (編集). 診断と治療社. pp. 28-31. total 259 pages.
6. Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A. Ca²⁺-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2017; 58 (4): e59-e63. doi: 10.1111/epi.13700.
7. Sotoyama H, Iwakura Y, Oda K, Sasaoka T, Takei N, Kakita A, Enomoto H, Nawa H. Striatal hypodopamine phenotypes found in transgenic mice that overexpress glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett* 2017; 654: 99-106. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.005.
8. Nagahara Y, Shimazawa M, Ohuchi K, Ito J, Takahashi H, Tsuruma K, Kakita A, Hara H. GPNMB ameliorates mutant TDP-43-induced motor neuron cell death. *J Neurosci Res* 2017; 95 (8): 1647-1665. doi: 10.1002/jnr.23999.
9. 清水宏. ポリグルタミン病. 日本神経病理学会教育委員会 (編集), 第13回教育セミナーハンドアウト, pp.66-73.
10. Miki Y, Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of mitochondrial protein PDHA1 in Lewy body disease and PARK14. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 489 (4): 439-444. pii: S0006-291X(17)31071-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.162.
11. Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Higashijima T, Kitaura H, Fujii Y, Kakita A, Fukuda M. Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an MRI volumetric and histopathological study. *Epilepsy Res* 2017; 135: 50-55. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.010.
12. 清水宏, 柿田明美. 脊髄小脳変性症の神経病理. 運動失調のみかた、考えかた -小脳と脊髄小脳変性症-. 宇川義一 (編集). 中外医学社. pp. 300-307. total 358 pages. 2017年9月25日.
13. 柿田明美. Melanocytic lesions. 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第4版. 日本脳腫瘍病理学会 (編集). 医学書院, 東京. pp. 147-149. total 218 pages. 2017年10月1日.
14. Nishiura K, Ichikawa-Tomikawa N, Sugimoto K, Kunii Y, Kashiwagi K, Tanaka M, Hino M, Sugino T, Yabe H, Takahashi H, Kakita A, Imura T, Chiba H. PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. *Oncotarget* 2017; 8 (55): 93382-93391. doi: 10.18632/oncotarget.21850.
15. Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2017; 134 (4): 605-617. doi: 10.1007/s00401-017-1720-z.

16. Yoneoka Y, Okada M, Watanabe N, Aoki S, Kakita A, Fujii Y (2017 December). Ectopic pituitary null cell adenoma arising from the infundibulum in the third ventricle: a successful endonasal transsphenoidal resection after long-term follow-up with MR imaging. *Interdisciplinary Neurosurgery* 2017; 10: 122-125.
17. 柿田明美. Focal cortical dysplasia (FCD). てんかん学用語事典. 日本てんかん学会 (編集). pp. 59-60. total 165 pages. 診断と治療社. 2017年12月20日.

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30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. Furukawa T, Shimoyama S, Miki Y, Nikaido Y, Koga K, Nakamura K, Wakabayashi K, Ueno S. Chronic diazepam administration increases the expression of Lcn2 in the CNS. *Pharma Res Per* 5: e00283, 2017
2. 若林孝一. 傍腫瘍性の運動ニューロン疾患は存在しますか？ 神経内科clinical questions and pearls 『運動ニューロン疾患』. 中外医学社、p 46-50, 2017
3. Miki Y, Yoshizawa T, Morohashi S, Seino Y, Kijima H, Shoji M, Mori A, Yamashita C, Hatano T, Hattori N, Wakabayashi K. Neuropathology of PARK14 is identical to idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 32: 799-800, 2017
4. Miki Y, Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. PLA2G6 accumulates in Lewy bodies in PARK14 and idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 645: 40-45, 2017
5. 若林孝一、丹治邦和、森文秋. リン酸化 α シヌクレインの局在. *Annual Review神経*2017. 中外医学社、p 22-29, 2017
6. 若林孝一. レビー小体型認知症の臨床病理の基礎. *Dementia Japan* 31: 280-287, 2017
7. Miki Y, Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of mitochondrial protein PDHA1 in Lewy body disease and PARK14. *Biochem Biophys Res Com* 489: 439-444, 2017
8. Miki Y, Tanji K, Kimura K, Yajima N, Mori M, Wakabayashi K. Status epilepticus causing extensive microvacuolar change with astrocytosis and diffusion MRI abnormalities in the subcortical white matter. *J Neurol Sci* 382: 55-57, 2017

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

脳神経外科学分野

I 研究組織 (構成員 平成30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 野村俊春、本橋邦夫、阿部英明、三橋大樹、金丸優、渡邊潤、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
- ・ 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
- ・ NF- κ B活性化を標的とした中枢神経原発悪性リンパ腫治療法の開発に向けた多施設共同研究
- ・ Boron neutron capture therapy (BNCT)が播種・浸潤に及ぼす効果の検討
- ・ てんかんにおけるIMPDH1/2発現解析
- ・ EGFRvIIIを発現する神経膠腫の研究

(2) 臨床研究 (共同研究含む)

- ・ 脳腫瘍における体液 (血液、尿、髄液) を利用した液体診断
- ・ フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査
- ・ 脳卒中の医療体制の整備のための研究
J-ASPECT study (Nationwide survey of Acute Stroke care capacity for Proper designation of Comprehensive stroke center in Japan)
- ・ 臨床手術 (脳神経外科, 耳鼻咽喉科, 整形外科) に関する解剖知識と手術技能の習熟を目的とした遺体解剖実習
- ・ 未破裂大型近位部内頸動脈瘤の治療法に関する全国実態調査
- ・ フラボプロテイン自家蛍光反応を用いた新たな神経活動イメージングの確立への臨床研究
- ・ 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ミド併用放射線治療を比較するランダム化第II相試験

III 論文 (原著, 総説, 症例報告を区別しない)

1. Natsumeda M, Uzuka T, Watanabe J, Fukuda M, Akaiwa Y, Hanzawa K, Okada M, Oishi M, Fujii Y. High Incidence of Deep Vein Thrombosis in the Perioperative Period of Neurosurgical Patients. *World Neurosurg.* 2018 Apr;112:e103-e112. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.139. Epub 2017 Dec 30.
2. Kwee IL, Matsuzawa H, Nakada K, Fujii Y, Nakada T. Inferior colliculus syndrome: Clinical magnetic resonance microscopy anatomic analysis on a 7 T system. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017 Dec 5;5:2050313X17745209. doi: 10.1177/2050313X17745209. eCollection 2017.
3. Ohno H, Yoneoka Y, Jinguji S, Watanabe N, Okada M, Fujii Y. Has acromegaly been diagnosed earlier? *J Clin Neurosci.* 2018 Feb;48:138-142. doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.086. Epub 2017 Nov 4.
4. Sugita Y, Furuta T, Ohshima K, Komaki S, Miyoshi J, Morioka M, Abe H, Nozawa T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. The perivascular microenvironment in Epstein-Barr virus positive primary central nervous system lymphoma: The role of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1. *Neuropathology.* 2018 Apr;38(2):125-134. doi: 10.1111/neup.12435. Epub 2017 Oct 24.
5. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, Ogura R, Okada M, Kobayashi T, Aoki H, Takahashi H, Kakita A, Okamoto K, Nakada T, Fujii Y. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev.* 2018 Apr;41(2):641-647. doi: 10.1007/s10143-017-0908-y. Epub 2017 Sep 27.
6. Yoneoka Y, Yoshimura J, Sano M, Okada M, Kakita A, Fujii Y. Third Ventricle Germ Cell Tumor Originating from the Infundibulum with Rapidly Expansive Enlargement. *Pediatr Neurosurg.* 2018;53(1):49-54. doi: 10.1159/000480021. Epub 2017 Sep 26.
7. Fukuda M, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Nakayama Y, Higashijima T, Fujii Y. Additional resective surgery after the failure of initial surgery in patients with intractable epilepsy. *Neurol Res.* 2017 Dec;39(12):1049-1055. doi: 10.1080/01616412.2017.1376471. Epub 2017 Sep 11.
8. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin Positron Emission Tomography Differentiates Between Grade III and IV Human Astrocytoma. *Neurosurgery.* 2018 Jun 1;82(6):842-846. doi: 10.1093/neuros/nyx314.

9. Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Higashijima T, Kitaura H, Fujii Y, Kakita A, Fukuda M. Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An MRI volumetric and histopathological study. *Epilepsy Res.* 2017 Sep;135:50-55. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.010. Epub 2017 May 22.
10. Terasaka S, Taoka T, Kuroda S, Mikuni N, Nishi T, Nakase H, Fujii Y, Hayashi Y, Murata JI, Kikuta KI, Kuroiwa T, Shimokawa S, Houkin K. Efficacy and safety of non-suture dural closure using a novel dural substitute consisting of polyglycolic acid felt and fibrin glue to prevent cerebrospinal fluid leakage-A non-controlled, open-label, multicenter clinical trial. *J Mater Sci Mater Med.* 2017 May;28(5):69. doi: 10.1007/s10856-017-5877-8. Epub 2017 Mar 29.
11. Miyahara H, Yadavilli S, Natsumeda M, Rubens JA, Rodgers L, Kambhampati M, Taylor IC, Kaur H, Asnagli L, Eberhart CG, Warren KE, Nazarian J, Raabe EH: The dual mTOR kinase inhibitor TAK228 inhibits tumorigenicity and enhances radiosensitization in diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Letters*, 2017 Aug 1;400:110-116. doi: 10.1016/j.canlet.2017.04.019. Epub 2017 Apr 25.
12. Sano M, Yamashita S, Aiba T: The prevalence of calcification around odontoid process and the incidence of crowned dens syndrome in the neurosurgical ward: A single institution's analysis. *Modern Rheumatology.* 2017 Apr 25:1-6. doi: 10.1080/14397595.2017.1316461. [Epub ahead of print]
13. Koyanagi M, Ishii A, Imamura H, Satow T, Yoshida K, Hasegawa H, Kikuchi T, Takenobu Y, Ando M, Takahashi JC, Nakahara I, Sakai N, Miyamoto S. Long-term outcomes of coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *JNS* Jan 5:1-7, 2018
14. Maruya J, Tamura S, Hasegawa R, Saito Ayana, Nishimaki K, Fujii Y. Endoscopic hematoma evacuation following emergent burr hole surgery for acute subdural hematoma in critical condition: Technical note. *INAT* 12: 48-51, 2018
15. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Miyamoto S; on behalf of the JAM Trial Investigators.: Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *JNS* 161650 Apr14:1-8, 2017
16. 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.* 2017;52(2):87-92. doi: 10.1159/000450583. Epub 2016 Nov 11.
17. Yamanaka R, Morii K, Sano M, Homma J, Yajima N, Tsukamoto Y, Ogura R, Natsumeda M, Aoki H, Akiyama K, Saitoh T, Hondoh H, Kawaguchi A, Takahashi H, Fujii Y. Long-term survivors of primary central nervous system lymphoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Feb 23;47(2):101-107. doi: 10.1093/jco/hyw171.
18. 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. Epub 2016 Jul 10.
19. 岡本 浩一郎, 本橋 邦夫, 藤原 秀元, 石原 智彦, 二宮 格, 小野寺 理, 藤井 幸彦【Stroke-Like Diseases-鑑別時に注意を要する 5 病態】 PRES Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩(1881-6096)*69 巻 2 号 Page129-141
20. 藤井幸彦, 大石誠: VI 2 Transsylvian approach (Pterion approach). *プライム脳神経外科* 1 脳動脈瘤. 1: 107-118, 2017
21. 長谷川仁: Enterprise VRD. 頭蓋内動脈ステントのすべて(メディカ出版), p42-55, 2017
22. 森田健一, 飯原弘二: VII 10 再発脳動脈瘤に対する外科治療. *プライム脳神経外科*1 脳動脈瘤. 1: 297-304, 2017

23. 棗田学：転移性脳腫瘍. Brain Nursing 第33巻4号, 70-72, 2017
24. 長谷川仁：カテーテルアクセスにおけるグースネックスネア活用法. 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2017テキスト
25. 森田健一：Chapter 2 脳血管障害 ②症状・合併症 他. BRAIN NURSING 決定版 脳神経疾患の病態生理ビジュアル大辞典 2017年夏季増刊39-44, 66, 78, 136-138, 148-151, 2017
26. 高尾哲郎 福多真史、大石誠、平石哲也、藤井幸彦、森井研、石田剛、佐藤光弥：局在関連性てんかん発作におけるArterial Spin Labelingによる画像評価法の確立 公益財団法人 てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017; 28: 77-82
27. 棗田 学, 藤井幸彦、柴原純二：19. Angiocentric glioma. 脳腫瘍臨床病理アトラス第4版, 2017
28. 棗田 学, 藤井幸彦、廣瀬隆則：20. Astroblastoma. 脳腫瘍臨床病理アトラス第4版, 2017
29. 伊藤 靖：第III章 脳血管内治療3 各種コイルの特性 プライム脳神経外科 第1巻 脳動脈瘤, 2017
30. 伊藤 靖：VII 脳動静脈奇形 脳動静脈奇形に対する塞栓物質の選択とその使用法. 新NS NOW 第11巻 Advanced脳血管内治療2017
31. 長谷川仁：知行合一 脳動静脈奇形に対するOnyx塞栓術の実際：基本から応用まで, 日本脳神経血管内治療学会学術総会CEPテキスト, 2017
32. 齋藤文菜, 丸屋淳, 田村智, 西巻啓一：放射線治療後に発生した脳内海綿状血管腫の2例. 秋田赤十字病院医学雑誌, 5(1):31-39, 2017
33. 長谷川仁：脳底動脈先端部動脈瘤, 脳動脈瘤に対する血管内治療. 知行合一, メジカルビュー社, p216-229, 2017

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

神経内科学分野

I 研究組織（構成員 平成30年3月31日現在）

| | | | | | |
|------------------|---------------|-----------|-------|----|-------|
| 教授 | 小野寺 理 | 講師 | 河内 泉 | 講師 | 他田 正義 |
| 助教 | 堅田 慎一 | 助教 | 金澤 雅人 | 助教 | 徳武 孝允 |
| 助教 | 佐治 越爾 | 特任助教（救急部） | 須貝 章弘 | | |
| 特任助教（死因究明教育センター） | 茂木 崇秀 | | | | |
| 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、上村 昌寛、宇津見 宏太、齋藤 理恵、佐藤 朋江、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、坪口 晋太郎、樋口 陽、畠野 雄也

修士課程大学院生

笠原 杏子、山崎 和樹

II 研究活動

【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教授と報告した (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の免疫現象と神経変性の詳細を検討中である。

2) 研究の成果 (2017年)

1. 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.
2. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017;8(Suppl.1):8-16. DOI: 10.1111/cen3.12354.
3. Kawachi I. Autoantibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. Brain Nerve. 2018 Apr;70(4):329-339. doi: 10.11477/mf.1416201006.
4. 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.

5. Ogino M, Okamoto S, Ohta H, Sakamoto M, Nakamura Y, Iwasaki K, Yoshida M, Hiroi S, Kawachi I. Prevalence, treatments and medical cost of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(4):318-326. First published: 4 September 2017. doi: 10.1111/cen3.12411.
6. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, Okamoto S, Hiroi S, Kawachi I. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Apr;8(2):97-103. doi: 10.2217/nmt-2017-0047. Epub 2018 Apr 25.
7. 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 2017年6月発行. 医学書院. 東京.
8. 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.
9. 若杉尚宏, 河内泉. 第5章 神経内科の重要疾患へ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).
10. 河内泉. NMO の disease modifying therapy. NMO と MS の最新情報. *脊椎脊髄ジャーナル* 2017;30(8):765-773.
11. 河内泉. NMO はどのような病気か教えてください. II. 疾患概念と臨床症状. *神経ないk Clinical Questions & Pearls*. 2018年2月10日発行. 30-39. 中外医学社.
12. 河内泉. *Pharma Medica* 2018年3月号 特集. 多発性硬化症診療最前線. 5. 再発予防・振興抑制療法. 3) モノクローナル抗体治療. 2018;36(3):37-44.

【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、特発性肥厚性硬膜炎の診断基準を作成中である。

【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。

【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。

【脳梗塞に対する新規治療法の開発】

1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、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、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野下畑享良教授と

共に、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、国際特許出願を行った。本研究課題は、平成29年度日本医師会医学研究奨励賞を受賞した。

2) 研究の成果

(論文)

1. Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, Takahashi T, Shimohata T. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 13;18(10). pii: E2135.

(特許出願)

細胞製剤および細胞製剤の製造方法 (PCT/JP2017/031246)

【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。本年度は多系統萎縮症における認知機能障害、それを予測する排尿障害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、16年間で20の英文原著論文を報告した。

(論文)

1. Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:128-132. Epub 2018 Mar 10.

Ⅲ 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. 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.
2. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(Suppl.1):8-16. DOI: 10.1111/cen3.12354.
3. Kawachi I. Autoantibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. *Brain Nerve*. 2018 Apr;70(4):329-339. doi: 10.11477/mf.1416201006.
4. 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.
5. Ogino M, Okamoto S, Ohta H, Sakamoto M, Nakamura Y, Iwasaki K, Yoshida M, Hiroi S, Kawachi I. Prevalence, treatments and medical cost of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(4):318-326. First published: 4 September 2017. doi: 10.1111/cen3.12411.
6. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, Okamoto S, Hiroi S, Kawachi I. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Apr;8(2):97-103. doi: 10.2217/nmt-2017-0047. Epub 2018 Apr 25.

7. 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 2017年6月発行. 医学書院. 東京.
8. 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.
9. 若杉尚宏, 河内泉. 第5章 神経内科の重要疾患へ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).
10. 河内泉. NMOの disease modifying therapy. NMOとMSの最新情報. 脊椎脊髄ジャーナル 2017;30(8):765-773.
11. 河内泉. NMOはどのような病気か教えてください. II. 疾患概念と臨床症状. 神経内科Clinical Questions & Pearls. 2018年2月10日発行. 30-39. 中外医学社.
12. 河内泉. *Pharma Medica* 2018年3月号 特集. 多発性硬化症診療最前線. 5. 再発予防・振興抑制療法. 3) モノクローナル抗体治療. 2018;36(3):37-44.
13. Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:128-132. Epub 2018 Mar 10.
14. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shiota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S.. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2018 Apr;50(4):581-590.
15. Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Kasahara S, Konno T, Ishihara T, Onodera O. Robustness and Vulnerability of the Autoregulatory System That Maintains Nuclear TDP-43 Levels: A Trade-off Hypothesis for ALS Pathology Based on *in Silico* Data. *Front Neurosci*. 2018 Feb 1;12:28.
16. Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M.. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2018 Mar 9:1-3.
17. Tohrai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr;64:158.e15-158
18. Utsumi K, Takano K, Okahara Y, Komori T, Onodera O, Kansaku K. Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*. 2018 Jan 29;8(1):1753.
19. Preethish-Kumar V, Nozaki H, Tiwari S, Vengalil S, Bhat M, Prasad C, Onodera O, Uemura M, Doniparthi S, Saini J, Nashi S, Polavarapu K, Nalini A. CARASIL families from India with 3 novel null mutations in the *HTRA1* gene. *Neurology*. 2017 Dec 5;89(23):2392-2394.

20. Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, Takahashi T, Shimohata T. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 13;18(10). pii: E2135.
21. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, Nakagawa M, Tomimoto H, Hirano T, Uchino M, Onodera O, Mizuno T. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:62-67.
22. Ninomiya I, Kanazawa M, Akaiwa Y, Shimohata T, Okamoto K, Onodera O, Nishizawa M. Apparent diffusion coefficient reduction might be a predictor of poor outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:1-3.
23. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):142-147.
24. Ibrahim M, Nozaki H, Lee A, Onodera O, Reichwein R, Wicklund M, El-Ghanem M. A CARASIL Patient from Americas with Novel Mutation and Atypical Features: Case Presentation and Literature Review. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(3-4):135-140
25. Shimohata K, Hasegawa K, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. The Clinical Features, Risk Factors, and Surgical Treatment of Cervicogenic Headache in Patients With Cervical Spine Disorders Requiring Surgery. *Headache.* 2017 Jul;57(7):1109-1117.
26. Shiba-Fukushima K, Ishikawa KI, Inoshita T, Izawa N, Takanashi M, Sato S, Onodera O, Akamatsu W, Okano H, Imai Y, Hattori N. Evidence that phosphorylated ubiquitin signaling is involved in the etiology of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 15;26(16):3172-3185.
27. Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(5):251-258.
28. 金澤 雅人, 高橋 哲哉, 小野寺 理, 下畑 享良. 脳梗塞後の機能回復を目指したミクログリアによる細胞療法. *脳循環代謝* 28巻2号 Page315-320, 2017
29. 酒井 直子, 野崎 洋明, 上村 昌寛, 小野寺 理. 【CADASILとCARASIL】 CARASILの臨床遺伝学的特徴と分子病態. *神経内科.* 87巻6号 Page638-642, 2017
30. 他田 正義, 小野寺 理. 【脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】 治療と介護の現状パーキンソニズム *Clinical Neuroscience* 35巻9号 Page1097-1100, 2017
31. 他田 正義, 横関 明男, 小野寺 理 【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 69巻8号 Page879-890, 2017
32. 小野寺 理. 【多系統萎縮症の新しい道】 [第3部]過去10年の多系統萎縮症の薬の開発について. *難病と在宅ケア* 23巻2号 Page14-17. 2017
33. 小野寺 理. 【遺伝が関与する認知症-主な認知症と遺伝子との関連について】 *脳血管性認知症 認知症の最新医療* (2185-7741)7巻2号 Page69-73, 2017

IV 共同研究

- (1) 臨床検体を用いた中枢神経系疾患における炎症回路・ゲートウェイ反射の解析 (概要) 中枢神経系疾患における炎症回路・ゲートウェイ反射の解析に関する臨床検体を用いた解析を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫分野

(2) 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) Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2018 May 15;388:128-132. Epub 2018 Mar 10.

(3) 脳梗塞に対する機能回復促進させる細胞療法の開発 (学外共同研究)

(概要) 金澤雅人らは、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野下畑享良教授、先端医療振興財団臨床研究情報センターの福島雅典センター長らとの共同研究を行い、脳梗塞に対する脳保護的細胞療法の研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野、先端医療振興財団臨床研究情報センター

(特許) 細胞製剤および細胞製剤の製造方法 (PCT/JP2017/031246)

(4) 脳梗塞に対する血管保護療法の開発 (学外共同研究)

(概要) 金澤雅人らは、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野下畑享良教授、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、およびお茶ノ水女子大の由良敬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ュー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、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野、京大学大学院農学生命科学研究科獣医生理学研究室、お茶ノ水女子大理学部生命情報学研究室

I 研究組織（構成員 平成30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 | 山田 謙一 | 臨床機能脳神経科学分野 |
| 助教 | 伊藤 浩介 | 脳機能解析学分野 |
| 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) |
| 特任助教 | 酒多 穂波 | |
| 特任助手 | 村木 美子 | |
| 特任助手 | 大湊 詩保 | |
| 技術職員 | 五十嵐 妙 | |
| 実験助手 | 目黒 佳未 | |
| 実験助手 | 富士 淑恵 | |
| 大学院生 | 武田 基秀 | |
| 大学院生 | 松田 将門 | |
| 大学院生 | 大野 健 | |
| 医局秘書 | 佐藤 直子 | |
| 医局秘書 | 松崎 励奈 | |
| 医局秘書 | 遠藤 智代 | |
| 医局秘書 | 丸山 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. Suzuki Y, Higuchi S, Aida I, Nakajima T, Nakada T. Abnormal distribution of GABAA receptors in brain of duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle Nerve*. 2017 Apr;55(4):591-595. doi: 10.1002/mus.25383.
2. Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Kimura T, Masuda H, Itoh Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A. Ca²⁺-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):e59-e63.
3. Suzuki K, Yamada K, Nakada K, Suzuki Y, Watanabe M, Kwee IL, Nakada T. MRI characteristics of the glia limitans externa: A 7T study. *Magn Reson Imaging*. 2017;44:140-5.
4. Nakada T, Suzuki K, Suzuki Y, Nakada K, Kwee IL. 3DAC PROPELLER: An overly underused powerful MRI modality. *Anatomy Physiol Biochem Int J*. 2018;4(1):1-2.
5. Itoh K, Sakata H, Kwee IL, Nakada T. Musical pitch classes have rainbow hues in pitch class-color synesthesia. *Scientific Reports*, 2017 Dec 19;7(1):17781.
6. Uemura M, Terajima K, Suzuki Y, Watanabe M, Akaiwa Y, Katada S, Okamoto K, Nishizawa M, Igarashi H, Nakada T. Visualization of the Intimal Flap in Intracranial Arterial Dissection Using High-Resolution 3T MRI. *J Neuroimaging*. 2017 Jan;27(1):29-32. doi: 10.1111/jon.12380. Epub 2016 Aug 11.
7. Honami Sakata, Kosuke Itoh, Yuji Suzuki, Katsuki Nakamura, Masaki Watanabe, Hironaka Igarashi, Tsutomu Nakada. Slow Accumulations of Neural Activities in Multiple Cortical Regions Precede Self-Initiation of Movement: An Event-Related fMRI Study. *eNeuro*, Vol.4, No.5, 2017/10
8. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T, Aquaporin PET differentiates between grade III and IV human astrocytoma. *Neurosurgery*. 2017 Jun 21. doi: 10.1093/neuros/nyx314
9. Nakada T, Kwee IL, Igarashi H, Suzuki Y. Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for Neurovascular Coupling and Glymphatic Flow. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18;18(8). pii: E1798. doi: 10.3390/ijms18081798.
10. Shimizu M, Suzuki Y, Yamada K, Ueki S, Watanabe M, Igarashi H, Nakada T. Maturational decrease of glutamate in the human cerebral cortex from childhood to young adulthood: a 1H-MR spectroscopy study. *Pediatr Res*. 2017 Nov;82(5):749-752. doi: 10.1038/pr.2017.101. Epub 2017 Jul 12.
11. Igarashi H, Ueki S, Ohno K, Ohkubo K, Suzuki Y. Magnetic resonance imaging of neurotransmitter-related molecules. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(4):160-164. doi: 10.1272/jnms.84.160

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標とする。
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探る。

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30年3月31日現在）

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

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、並びに病態解明に関する研究活動を行っている。国内の多施設と共同してアルツハイマー病のゲノムDNAを収集し、数千例規模のゲノムDNAを有するリソースを構築している。これらのサンプルを活用してアルツハイマー病の感受性遺伝子探索やコモン・レアバリエント解析を行い、孤発性アルツハイマー病の先天的な観点から発症機序解明を目指している。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850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/about_en.html）。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、全国多施設共同研究により統一されたプロトコルで採取された脳脊髄液、血液、RNAなどを維持、管理、運用し、認知症性疾患バイオバンクとしての重要な役割を担っている。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用いて、アルツハイマー病の新規バイオマーカーを探索し、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. Mano T, Nagata K, Nonaka T, Tarutani A, Imamura T, Hashimoto T, Bannai T, Koshi-Mano K, Tsuchida T, Ohtomo R, Takahashi-Fujigasaki J, Yamashita S, Ohyagi Y, Yamasaki R, Tsuji S, Tamaoka A, Ikeuchi T, Saido TC, Iwatsubo T, Ushijima T, Murayama S, Hasegawa M, Iwata A. Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(45):E9645-E9654.

2. Tagami S, Yanagida K, Kodama TS, Takami M, Mizuta N, Oyama H, Nishitomi K, Chiu YW, Okamoto T, Ikeuchi T, Sakaguchi G, Kudo T, Matsuura Y, Fukumori A, Takeda M, Ihara Y, Okochi M. Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of γ -Secretase. *Cell Rep.* 2017;21(1):259-273.
3. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki A, Kabasawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Kuwano R, Momotsu T, Narita I, Endo N. Association between dialysis treatment and cognitive decline: A study from the Project in Sado for Total Health (PROST), Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(10):1584-1587.
4. Hosaka T, Ishii K, Miura T, Mezaki N, Kasuga K, Ikeuchi T, Tamaoka A. A novel frameshift GRN mutation results in frontotemporal lobar degeneration with a distinct clinical phenotype in two siblings: case report and literature review. *BMC Neurol.* 2017;17(1):182.
5. Iwasaki Y, Hoshino KI, Mori K, Ito M, Kawai Y, Mimuro M, Tsukie T, Ikeuchi T, Yoshida M. Longitudinal clinical and neuro-radiological findings in a patient with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts (Labrune syndrome). *eNeurologicalSci.* 2017;8:28-30.
6. Ikeuchi T. Emerging Therapeutic Targets Revealed by Genome Analysis in Alzheimer's Disease. *Brain Nerve.* 2017;69(7):789-798.
7. Nakamura S, Hara T, Joh T, Kobayashi A, Yamazaki A, Kasuga K, Ikeuchi T, Ohtsubo K. Effects of super-hard rice bread blended with black rice bran on amyloid β peptide production and abrupt increase in postprandial blood glucose levels in mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017;81(2):323-334.
8. Hara N, Kikuchi M, Miyashita A, Hatsuta H, Saito Y, Kasuga K, Murayama S, Ikeuchi T, Kuwano R. Serum microRNA miR-501-3p as a potential biomarker related to the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):10.
9. Hasegawa A, Koike R, Koh K, Kawakami A, Hara N, Takiyama Y, Ikeuchi T. Co-existence of spastic paraplegia-30 with novel KIF1A mutation and spinocerebellar ataxia 31 with intronic expansion of BEAN and TK2 in a family. *J Neurol Sci.* 2017;372:128-130.
10. Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(1):77-83.
11. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017;24(1):37-45.

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：「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」

研究内容：アルツハイマー病をはじめとする認知症のクリニカルシーケンスや網羅的ゲノム解析を行い、得られた変異・多型情報を広く共有し、有効活用するためのデータベースを構築する。

参加機関：大阪市立大学、国立長寿医療センター、慶應義塾大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、愛知医科大学、埼玉医科大学国際医療センター、国立精神・神経医療研究センター病院、医療法人さわらび会福祉村病院など

(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30年3月31日現在）

| | |
|----------|---------------|
| 教授 | 笹岡 俊邦 |
| 助教 | 藤澤 信義 |
| 助教 | 小田 佳奈子（育児休業中） |
| 助教 | 福田 七穂 |
| 技術職員 | 田中 稔 |
| 技術職員 | 作間 赴法 |
| 技能職員 | 那須野 純映 |
| 一般職員 | 加藤 明子 |
| 派遣技術職員 | 山本 美丘 |
| 派遣技術職員 | 阿部 光寿 |
| 特任助手 | 内山 澄香 |
| 特任助手 | 齊藤 奈英 |
| 特任助手 | 三浦 詩織 |
| 事務補佐員 | 田代 智子 |
| 事務補佐員 | 久住 真由美 |
| 修士課程大学院生 | 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、大脳基底核回路の「直接路」「間接路」に着目し、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。その要因として設備、経費面に加え、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。私たちもマーモセットを用いたモデル動物開発にかかる課題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て、受精卵を作成することに成功した。
- (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. 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 2017 Aug;22(8):1205-1222. doi: 10.1038/mp.2016.200. Epub 2016 Dec 6.
2. Sotoyama H, Iwakura Y, Oda K, Sasaoka T, Takei N, Kakita A, Enomoto H, Nawa H:
Striatal hypodopamine phenotypes found in transgenic mice that overexpress glial cell line-derived neurotrophic factor.
Neuroscience Letters 2017 Jul 27;654:99-106. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.005. Epub 2017 Jun 21. PMID:28645787
3. Sakagami H, Katsumata O, Hara Y, Sasaoka T, Fukaya M:
BRAG2a, a guanine nucleotide exchange factor for Arf6, is a component of the dystrophin-associated glycoprotein complex at the photoreceptor terminal.
Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS) 2017 Jul 1;58(9):3795-3803. doi: 10.1167/iovs.17-21746. PMID: 28744553, Open access
4. Fukai Y, Ohsawa Y, Ohtsubo H, Nishimatsu S, Hagiwara H, Noda M, Sasaoka T, Murakami T, Sunada Y:
Redundancy of matrix metalloproteinases cleaving beta-dystroglycan: Implications for the pathogenesis of sarcoglycanopathy
Biochemical. Biophysical. Research. Communications. 492 (2) 199-205 2017 doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.048. Epub 2017 Aug 15. PMID:28821434
5. Okubo T, Sato A, Okamoto H, Sato T, Sasaoka T:
Differential behavioral phenotypes of dopamine D1 receptor knockdown mice at the embryonic, postnatal, and adult stages.
International Journal of Developmental Neuroscience. 2017 Nov 26;66:1-8. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.11.004. [Epub ahead of print]
6. 笹岡俊邦、藤澤信義：
「動物実験の基本と倫理」

IV 共同研究

以下の共同研究課題、および国際共同研究課題について、主に遺伝子改変マウス作成・解析実験、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29年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
神経障害エステラーゼの機能解析
研究代表者：木村 穰 教授（東海大学）
- (3) 平成29年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
Cacna1g変異ノックインマウス解析を通じた脊髄小脳変性症病態の解明
研究代表者：土井 宏 准教授（横浜市立大学）
- (4) 平成29年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
マウス遺伝学を用いた体性感覚系神経回路発達の解析
研究代表者：岩里 琢治 教授（国立遺伝学研究所）
- (5) 平成29年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
ドーパミン受容体コンディショナルノックダウンマウスを用いたパーキンソン病の病態生理の解析
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29年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
不安障害モデルマウスの脳内分泌タンパク質のプロテオーム解析
研究代表者：板倉 誠 准教授（北里大学）
- (7) 平成29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29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29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29年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
22q11.2欠失症候群関連因子の機能解析
研究代表者：大久保 直 准教授（北里大学）
- (11) 平成29年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
APPの細胞内ドメインに誘導される神経細胞特異的アポトーシスの解析
研究代表者：中山 耕造 講師（信州大学）
- (12) 平成29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）

(13) 平成29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）

(14) 平成29年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究

ドーパミンD1/D2 受容体を経由する神経回路特異的な運動調節及び報酬学習行動の研究

研究代表者：Yanyan Wang 准教授（アメリカ合衆国 イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校）

I 研究組織（構成員 平成30年3月31日現在）

教授 小野寺 理（兼任）
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目的としている。本学脳研究所、神経内科学教室と共に、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。

脳小血管の障害はラクナ梗塞や脳出血の他にも微小出血や血管周囲腔の拡大などを引き起こし、認知機能低下が生じる。これら脳小血管の異常で引き起こされる病態を脳小血管病と総称する。脳小血管病は一般的には老化や生活習慣病などが原因であるが、一部は単一遺伝子異常により引き起こされる。当施設ではこのうち、*high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1)* の遺伝子変異で生じる cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) を研究対象としている。遺伝性脳小血管病を疑った症例の遺伝子サンプルを全国から収集し、*HTRA1* の遺伝子変異検査に加え臨床症状との対応や分子病態機序について解析を行っている。また、CARASIL以外の遺伝性脳小血管病についてもスクリーニングを行い、日本における遺伝性脳小血管病の頻度について調査を行っている。

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の発現調節機構モデルについてFront. Neurosci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。本研究はそのTDP-43のロバストネスによる厳密な発現調節機構、すなわち外的要因によらず蛋白質発現を一定範囲に調整する細胞内機構と、その破綻によるTDP-43の蓄積モデルを示した。本報告はALSの病態生理を考える上で重要である。

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。さらに慶応大学と共同で遺伝性神経疾患患者由来のiPS細胞作製を進めている。

また研究資金は科学研究費補助金を始めとして、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. Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Kasahara S, Ishihara T, Onodera O et al. Robustness and vulnerability of the autoregulatory system that maintains nuclear TDP-43 levels: a trade-off hypothesis for ALS pathology based on in silico data. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:28.
2. Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nozaki H, Onodera O. et al. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2018 Feb 7:0.

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
2. 研究題目 「神経疾患患者からのiPS細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」
研究内容 遺伝性神経疾患患者からのiPS細胞の樹立とそれを用いた疾患解析
参加機関 慶應義塾大学

I 研究組織（構成員 平成30年3月31日現在）

特任教授： 上野 将紀

特任教授： 田井中 一貴

特定研究支援者： 中村 由香

実験補助： 田辺 千帆

実験補助： 本田 綾子

II 研究活動

本研究グループでは、脳疾患を神経回路システム障害として理解、解明するプロジェクトを展開している。

（研究1）血管障害や外傷により脳や脊髄が障害されると、神経回路の破綻に伴い重篤な機能不全に陥るが、神経回路が自然に再生する能力は非常にとぼしいため、根本的な治療法は未だ確立されていないのが現状である。私たちはこれまでに、障害後に残存した神経回路が接続様式を変えて再編する能力を有し、運動や自律神経の機能を変容させうることを見出してきた（Nat Neurosci (2016), Brain (2012)）。本研究グループでは、この回路の再編機序を深く理解し、その動態を制御することで、機能を回復へと導く方法を見出すことを目指している。そのため、障害脳と健常脳、双方の神経回路システムを対象に、回路の形成・再編過程やその分子メカニズム、動作原理の解析を行っている。特に、脳脊髄の障害により頻繁に破綻する運動回路や交感神経回路を標的として、遺伝子改変マウスやウイルス神経トレーサー、光・化学遺伝学、3次元行動解析、など多様な回路解析ツールを駆使し、その回路や機能の破綻と変容のメカニズムを探っている。これらの研究から、中枢神経が障害された場合に神経回路をどのように再建するか、治療標的や戦略を見出すことで、リハビリテーションの科学的基盤を理解することや新たな治療方法の創出へつながることが期待される。

（研究2）これまでヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの2D染色画像の観察に基づいて行われてきた。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の3D画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できる。私たちはこれまでに、マウスの組織を高度に透明化する手法およびシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の3Dイメージング技術CUBICを開発した（Cell (2014a), Cell (2014b)）。本研究グループでは、脂質含量の豊富なヒト脳組織を高度に透明化する新規手法の開発と共に、種々のケミカルプローブや抗体を深部まで均一に浸透させる染色プロトコルの開発に取り組んでいる。従来の2D組織診で用いられてきた代表的な神経組織染色技術に替わる各種3D蛍光染色技術の開発や3Dホールマウント免疫染色技術の開発を通じて、新たな3D神経病理学の確立を目指す。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Shinohara Y, Koyama YM, Ukai-Tadenuma M, Hirokawa T, Kikuchi M, Yamada RG, Ukai H, Fujishima H, Umehara T, Tainaka K, Ueda HR. Temperature-Sensitive Substrate and Product Binding Underlie Temperature-Compensated Phosphorylation in the Clock. *Molecular Cell* 67(5):783-798.e20, 2017.

2. 上野将紀. ミクログリアと脳発達. *Brain and Nerve*. 医学書院. 69(9):985-97, 2017.
3. Gu Z, Kalambogias J, Yoshioka S, Han W, Li Z, Imamura Kawasawa Y, Pochareddy S, Li Z, Liu F, Xu X, Wijeratne SHR, Ueno M, Blatz E, Salomone J, Kumanogoh A, Rasin MR, Gebelein B, Weirauch MT, Sestan N, Martin JH, Yoshida Y. Control of species-dependent cortico-motoneuronal connections underlying manual dexterity. *Science* 357(6349): 400-4, 2017
4. Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Morishita Y, Ehata S, Tainaka K, Miyazono K, Ueda HR. Whole-Body Profiling of Cancer Metastasis with Single-Cell Resolution. *Cell Reports* 20(1):236-250, 2017
5. Gu Z, Serradj N, Ueno M, Liang M, Li J, Baccei ML, Martin JH, Yoshida Y. Skilled movements require non-apoptotic Bax/Bak pathway-mediated corticospinal circuit reorganization. *Neuron* 94(3): 626-41, 2017
6. 上野将紀. 障害による神経回路の再編と機能の回復. ライフサイエンス領域融合レビュー. 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター. 6, e003, 2017

IV 共同研究

- | | |
|------------|----------------------------------------|
| 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 異分野融合共同研究」 |
| 研究内容 試み | 組織浸透性に優れたマーカーの創出による脳の機能と病態の三次元マッピングの試み |
| 参加機関 | 新潟大学 |
| | |
| 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 異分野融合共同研究」 |
| 研究内容 | 脳-腸-肝ネットワークによる病態発症のメカニズム |
| 参加機関 | 新潟大学 |

脳病態解析分野

I 研究組織（構成員 平成30年3月31日現在）

准教授 松井 秀彰
助教 杉江 淳
学振PD特別研究員 新田 陽平
小児科博士課程（休学中）医員 入月 浩美
神経内科修士課程 山崎 和樹
実験補助 松井 典子
実験補助 杉江 歩美

II 研究活動

松井グループ

私達は試験管、モデル動物（小型魚類、ハエ、マウスなど）、ヒトサンプルと様々な研究対象を解析することで、ヒトの脳内で起きている現象を明らかにしようとしている。特に脳・神経機能の異常によっておこる疾患や障害の原因を明らかにし、その治療や理解に結びつける。我々人類は系統図において虫と祖先を共有し、そして魚類を経て進化してきた。確かにヒトにしかない構造物もあるにはある。しかし実はほとんどの脳・神経の構造や機能は既に魚の段階から存在する。また中心的な神経の機能、分子の働きはハエの段階から共通である。さらに小型魚類やハエにおいてヒト疾患と同様の病態を再現することも可能である。私達の研究室では魚やハエの脳・神経の働きを解明し、そこにおいて再現されるヒト疾患を治療することで、これまで難しかったヒト神経精神疾患の治療や理解につなげていく。

杉江グループ

脳は学習や記憶を司り、快・不快を感じる情動と密接に結びついている。そのため、様々なストレス要因から脳を健康に保つ事は私たちの豊かな生活を支えるために必須である。しかしながら、神経変性疾患や精神疾患を始めとして、脳の回路に起こる障害の発症機序はわかっていないことが多い。私たちは、比較的単純な神経回路と豊富な遺伝学的ツールによって遺伝子プログラムをいち早く解明することができ、神経細胞死を人為的に誘導することができるショウジョウバエをモデルとして用いて、外因性・内因性ストレスに対して神経やグリアの異常がどのようにして起こっているのか解明することを目指している。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1: Matsui H, Sugie A. An optimized method for counting dopaminergic neurons in zebrafish. PLoS One. 2017;12(9):e0184363.
- 2: Matsui H, Matsui N. Cerebrospinal fluid injection into adult zebrafish for disease research. J Neural Transm (Vienna). 2017;124(12):1627-1633.
- 3: Matsui H, Takahashi R. Parkinson's disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models. J Neural Transm (Vienna). 2018;125(1):25-33.
- 4: Matsui H. Dopamine system, cerebellum, and nucleus ruber in fish and mammals. Dev Growth Differ. 2017;59(4):219-227.
- 5: Sugie A, Möhl C, Hakeda-Suzuki S, Matsui H, Suzuki T, Tavanois G. Analyzing Synaptic Modulation of Drosophila melanogaster Photoreceptors after Exposure to Prolonged Light. J Vis Exp. 2017;(120).
- 6: Matsui H. The use of fish models to study human neurological disorders. Neurosci Res. 2017;120:1-7.
- 7: Nitta Y, Sugie A. Identification of glaiKit in a genome-wide expression profiling for axonal bifurcation of

the mushroom body in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;487(4):898-902.

8: Nitta Y, Sugie A. DISCO interacting protein 2 determines direction of axon projection under the regulation of c-Jun N-terminal kinase in the *Drosophila* mushroom body. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;487(1):116-121.

IV 共同研究

(1) 研究題目：「水・陸に適応した複眼の進化と機能の解明」

研究内容：複眼は、脊椎動物のカメラ眼と並び高度な発展を遂げてきた眼である。本研究では、ミジンコの分子細胞生物学とショウジョウバエの遺伝学を融合させることにより、節足動物の複眼の機能優位性及び分子的進化を明らかにする。

参加機関：新潟大学 自然研 杉本健吉准教授

(2) 研究題目：「パーキンソン病を発症、進展、細胞死の3カ所でブロックする治療方法の検索」

研究内容：パーキンソン病に対して様々なステップにおいて介入することを目的とし、その病態研究を行う。

参加機関：武田薬品工業株式会社

(3) 研究題目：「PI4P 駆動型脂質対向輸送システムの分子機構とその生理機能の解明」

研究内容：小胞体と細胞膜が近接した膜接触部位において、異なる脂質が小胞体と細胞膜の間で交換輸送される仕組み（脂質対向輸送機構）とその生理的機能を明らかにする。

参加機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 中津史准教授