

神経栄養因子、
サイトカインの
脳神経作用を
研究しています。

那波 宏之 教授

〈略歴〉

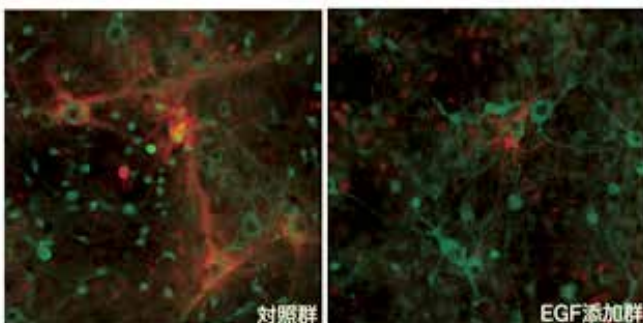
1986年 京都大学大学院医学博士修了
1986年 Caltech Inst Technologyポスドク
1989年 京都大学医学部助手、助教授
1991年 Cold Spring Harbor Lab
主任研究員
1994年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

Kato T, et al. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 16:307-320 (2011)

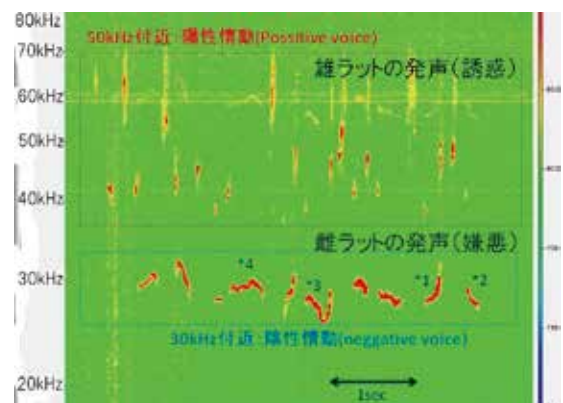
分子神経生物学分野 Dept. of Molecular Neurobiology

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なく、神経栄養因子やサイトカインと呼ばれる生理活性蛋白を介して脳の恒常性を保っています。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ります。我々はこれまで以下の3つのプロジェクト(1)生理活性蛋白によって駆動される細胞内シグナル分子の挙動とその細胞機能(BDNF、mTOR、S6 kinase、AMPKなど)の解明、(2)生理活性蛋白による脳内モノアミン神経の発達制御や機能調節(EGF、NRG1、EGFR、ErbB4)機構の分析、(3)統合失調症の分子病理学と回路制御学、及びその動物モデリング(行動学的幻覚再現、事象関連電位、社会行動変化の生理学)を実施してきました。現在、我々は分子生物学的、組織化学的手段や電気生理学的、行動学的機器、全てを駆使してこれらの研究を遂行しています。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、新薬開発のシーズとなることを期待しています。



大脳皮質初代培養神経細胞(緑)で再現されたペリニューロナルネット(赤)。EGF添加により、神経細胞周囲でのペリニューロナルネット形成が阻害される(右図)。

Neurons and glial cells communicate to each other not only via neurotransmitters but also using various bioactive proteins, namely neurotrophic factors and cytokines. Our long-term objective is to elucidate the molecular and pathologic mechanisms of how these bioactive proteins regulate brain development or perturb neural functions. Our efforts have been paid to the following projects: (1) the specificity and functionality of the intracellular signaling driven by these bioactive proteins (BDNF, mTOR, S6 kinase, AMPK), (2) the cytokine-dependent regulation of monoaminergic development and function (GDNF, EGF, NRG1, EGFR, ErbB4), and (3) the molecular and system neuropathology of schizophrenia and its animal modeling (hallucination, auditory-evoked potential, social withdrawal). Currently we are addressing these questions employing all types of biological approaches including molecular genetic, biochemical, cell biological, electrophysiological, pharmacological, and behavioral tools and techniques. We hope these studies will lead to the understanding of how these bioactive factors control the onset and progression of developmental brain diseases such as schizophrenia, autism, which might hint at developing new drugs.



ラットの超音波による異性間コミュニケーション

脳高次機能を担う
分子機構を遺伝子改変
動物から解明します。

嶋村 建司 教授

〈略歴〉

島根県大田市 出身、

1982年 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了
(脳研究所神経薬理学部門 高橋康夫教授)

1983年 新潟大学脳研究所 神経薬理学部門助手

1991年 新潟大学脳研究所 神経薬理学部門助教授

1996年 新潟大学脳研究所
細胞神経生物学分野教授

脳の機能を分子レベルで理解したいという思いから、生化学、分子生物学、発生工学と研究分野を広げてきた。脳機能を解析できる動物モデルを系統的に作製し、少しでもゴールに近づきたいと思っています。

〈業績例〉

Watanabe-Iida I, Konno K, Akashi K, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K. Determination of kainate receptor subunit ratios in mouse brain using novel chimeric protein standards. J Neurochem. 136(2):295-305. (2015)

細胞神経生物学分野

Dept. of Cellular Neurobiology

当分野の研究目的は、記憶・学習など脳高次機能の分子機序を解明することであり、そのために分子生物学および発生工学の手法を用いて研究を進めています。中枢神経系を構成する神経細胞はシナプスという構造を介して情報を伝達しますが、当分野では、シナプスに存在し神経伝達や可塑性発現への関与が示唆されている分子に焦点を絞り解析を進めています。脳機能解析に適したC57BL/6N系マウスES細胞を用いた標的遺伝子組換え法により、当該分子を欠損あるいは改変したマウスを作出し、これらの遺伝子改変動物の表現型を行動学的、組織学的、生化学的、電気生理学的手法や、新規開発された最先端の技術を駆使して解析することで、各分子が担っている生理機能を個体レベルで明らかにしています。また、神経疾患に関連する遺伝子を標的として、ヒト神経疾患モデル動物の開発とその解析も行っています。近年、マウスと比較して非常に困難であると考えられてきたラット胚性幹細胞の樹立と遺伝子改変ラット作製にも成功し、さらにゲノム編集技術を適用することで、より洗練された遺伝子改変動物作製技術の開発を遂行しています。さらに、遺伝子改変動物作製に関わる技術者の育成にも力を入れています。

Our research efforts are focused on understanding of molecular mechanisms of higher brain functions such as learning and memory. Making good use of current methods in molecular biology and developmental engineering, we are now engaged in the following projects: 1) functional assay of neurotransmitter receptors and related molecules with gene-targeting techniques, 2) generation and analysis of animal models for human nervous diseases, 3) establishment of germ line-competent embryonic stem cells derived from rat embryos, and 4) development of basic methods for generation of gene-modified animals using gene-editing technology.



(左上)当分野で樹立されたC57BL/6N系マウスES細胞であるRENKA細胞。(左下)マイクロインジェクション法によるキメラマウス作製。ICRマウス8細胞胚中にわずか数個のES細胞を注入することで、全細胞がES細胞由来のマウス(100%キメラマウス)が作製可能です。(右)作製されたキメラマウス。毛色が黒色に近いほどES細胞に由来する細胞の比率が高くなります。右端の黒色マウスは100%キメラマウスです。



当分野で樹立されたSD系統ラットES細胞より作製された遺伝子改変ラット。(右)マイクロインジェクション法により作製されたキメララットと野生型ラットとの交配により得られた3頭の産仔。(左)全身性に蛍光タンパクVenusを発現するベクターを導入したES細胞由来の遺伝子を有する1頭が黄緑色に光っています。

大脳皮質の感覚野から
連合野へ、さらに連合野の
機能としての意識へ。

澁木 克栄 教授

〈略歴〉

1978年 東京大学医学部医学科卒業

1981年 自治医科大学助手

1985年 同 講師

1989年 理化学研究所

国際フロンティア研究員

1993年 新潟大学 脳研究所 教授

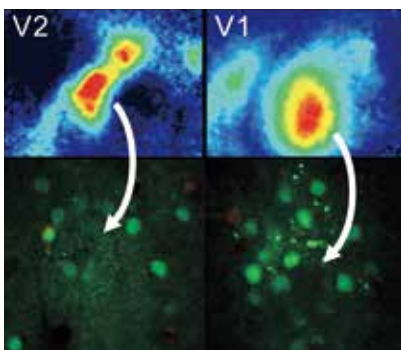
〈業績例〉

Yoshitake K, et al. Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. Cell Reports, 5: 1365-1374 (2013)

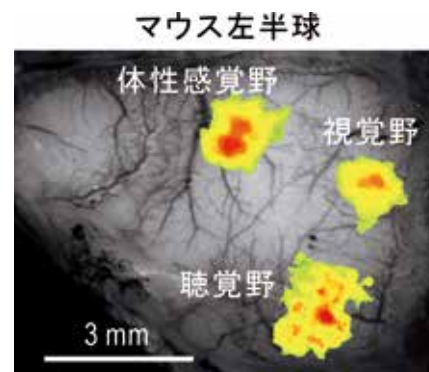
システム脳生理学分野
Dept. of Neurophysiology

マウスの頭蓋骨はうすく透明で、酸素代謝を反映するフラビン蛋白蛍光を用いると、大脳皮質の活動を容易に可視化できます。特に、聴覚野・視覚野・体性感覚野といった一次感覚野の活動を解析するのは容易であり、我々はこのメリットを生かして詳細な機能構築や経験依存的可塑性を研究しています。このとき気になるのは、聴覚野・視覚野・体性感覚野の間に存在する領域、即ち連合野です。連合野は昔から研究されてきましたが、マウス連合野の機能は、殆ど判っていません。連合野ニューロンは、様々な刺激に対して応答するので、情報の連合(統合)をしているのではないかと推測されます。また刺激提示後も活動し、何らかの短期記憶に関与しているように見えます。実は情報の統合と短期記憶は意識の重要な要素であり、連合野が意識と深く結びついている可能性は非常に強いのです。しかし意識の研究に、仮説検証型の科学研究の枠組みを当て嵌めるのは、簡単ではありません。我々は短期記憶と情報の統合が同時にかつ特異的に障害された遺伝子改変マウスを用い、仮説検証型のマウス意識研究に挑戦しています。

The skull of mice is thin and transparent. Therefore, cortical activities are easily visualized using endogenous flavoprotein fluorescence signals reflecting the activity-dependent changes in oxidative metabolism in mice. We are investigating cortical activities in the auditory, visual and somatosensory cortices using this technique. However, there are higher association cortices between these primary sensory areas, and their functions are largely unknown in mice. In general, neurons in the association cortices respond to various stimuli, and therefore, may be involved in association (integration) of information. Another point is that some neural activities in the association cortices can be maintained after stimulus offset, suggesting that they are related to certain types of short-term memory. Integration of information and short-term memory are important elements of consciousness, so that the associative cortices are likely related to consciousness. Generally speaking, consciousness research is not easy in the framework of falsifiable scientific studies in mice. Fortunately, we have found a particular strain of mice that exhibit specific and simultaneous impairment of sensory integration and short-term memory. Using these mice, we are now challenging to investigate the neural mechanisms of consciousness in the framework of falsifiable scientific studies.



フラビン蛋白蛍光イメージングでマウス1次視覚野(V1、上右)と2次視覚野(V2、上左)の活動を別々に記録できます。さらにそれぞれのニューロン活動を2光子イメージングで詳細に解析できます。



麻酔したマウスの大脳皮質感覚野を解析すると、音刺激に対して聴覚野が、視覚刺激に対して視覚野が、皮膚刺激に対して体性感覚野が応答します。これらの領域は、意識のない麻酔下では刺激に応じない、高次連合野に取り囲まれています。

高橋 均 教授

〈略歴〉

1979年 新潟大学医学部卒
1981年 Albert Einstein College of
Medicine リサーチフェロー
1991年 新潟大学 脳研究所 助教授
1995年 同 教授
2014年 新潟大学 理事・副学長、
脳研究所 教授(兼任)

〈業績例〉

Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga
A, et al. Pathological and clinical
spectrum of progressive supranuclear
palsy: with special reference to
astrocytic tau pathology. Brain
Pathol 26: 155-166, 2016

形態を重視した
研究手法により、
神経疾患の病態解明と
治療法の開発を
目指します。

病理学分野・デジタル病理学分野

Dept. of Pathology / Dept. of Digital Pathology

神経疾患の生検・剖検検体の診断をスタートとし、形態を重視した手法により病気のメカニズムを研究し、治療法の開発につなげることを目指しています。診断、研究、学生教育のすべては脳疾患標本資源解析学分野と共に行っています。

対象となる疾患は、系統変性疾患、発生異常・てんかん、加齢性疾患、脳腫瘍、脳血管障害、脱髄性疾患など、神経系の疾患全てが含まれます。生検例は脳腫瘍とてんかんの手術例を中心に年間約400例、剖検例は約40-50例を診断しています。当研究所神経内科学分野、脳神経外科学分野および関連施設の他、全国から検体を受け付けています。

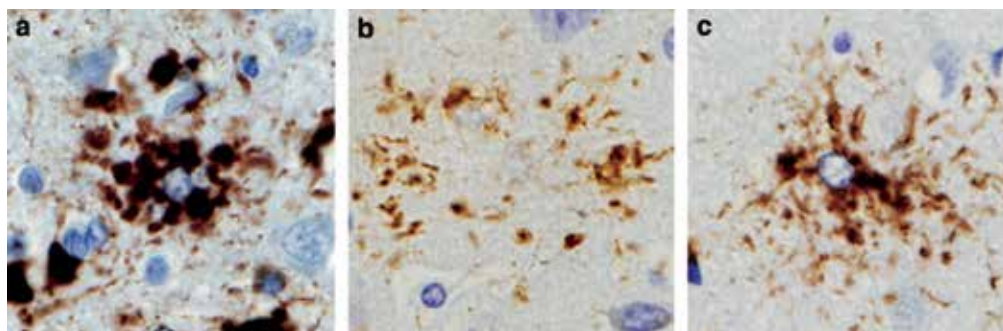
研究としては、免疫組織化学や電顕を駆使し、形態学を重視した実践的な研究を行い、症例報告、原著論文を多数発表しています。こうした研究成果は新たな疾患概念や病態分類の提唱に結実しています(下図参照)。さらに脳研究所内外との共同研究を重視し、共同利用・共同研究拠点「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」の中核分野として事業を展開しています。またナショナルブレインバンクの中核施設として、臨床と基礎研究の架け橋の役割を果たすことにより疾患の治療法を開発することを目指しています。

Mission: To expand our understanding of human diseases of the nervous system, by clinical service, education, and research.

Clinical pathology: Over 400 surgical cases and 40 to 50 autopsy cases annually, from the Departments of Neurosurgery and Neurology, as well as from various other institutes in Japan.

Research: Clinical, translational, and basic science of human disorders of the nervous system, including neurodegenerative, developmental, infections, cerebrovascular, and immune-mediated diseases.

Education: Teach medial and graduate students, residents, and fellows.



アストロサイトにおけるタウ蛋白異常蓄積(リン酸化タウ免疫染色)。新規タウオパチーであるGlobular glial tauopathy (GGT)では、アストロサイト胞体および突起近位部において小球状のタウ陽性構造が連なり(a)、形態学的に大脳皮質基底核変性症(b)、進行性核上性麻痺(c)におけるタウ陽性構造と区別されます。Fu YJ, et al. Acta Neuropathol 2010; 120: 21-32.

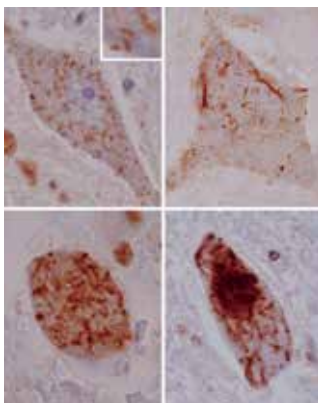
形態と分子の両面から
神経変性疾患の病態に
迫ります。

分子病態学(客員)分野 Dept. of Molecular Pathology

種々の神経疾患剖検例の病理学的検索から得られる知見を研究の基盤としています。特に神経変性疾患の多くは、異常なタンパク質が脳内に蓄積するタンパク質蓄積病であり、その進行を遅延・阻止する治療法は確立していません。これまで、レビー小体病および多系統萎縮症では細胞内のタンパク質分解系、特にオートファジーの機能障害が認められることを報告してきました。オートファジーの活性化や適切な制御によって神経細胞内の異常タンパク質の蓄積が抑制できれば、他の神経変性疾患の類似病態(アルツハイマー病におけるタウの蓄積、筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症におけるTDP-43の蓄積)にも治療効果が発揮できる可能性があります。さらに、多系統萎縮症のモデル動物を作成し解析を進めています。

現在の主な研究テーマは以下です。

1. パーキンソン病と多系統萎縮症における封入体形成メカニズム
2. 認知症における神経細胞変性と蓄積物質
3. グリア細胞の機能と各種病態における変化
4. 遺伝子改変モデル動物を用いた病態解析



筋萎縮性側索硬化症の脊髄前角におけるTDP-43の蓄積過程。

Our research activities are generally based on morphological observation of central and peripheral nervous systems of patients suffering from various neurological diseases. Abnormal accumulation of protein in neurons and glial cells is a histological hallmark of neurodegenerative disorders. The goals of our research are to elucidate molecular mechanisms of neurodegenerative movement disorders as well as of dementing disorders and to develop novel therapeutics for these intractable diseases. We are currently focusing to determine the molecular mechanism of autophagy and inclusion body formation in neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease and related disorders. We are also developing animal models of multiple system atrophy.

The main topics of our current researches are as follows:

1. Mechanism of inclusion body formation in Lewy body disease and multiple system atrophy
2. Abnormal protein aggregation in dementing disorders
3. Alteration of glial cells in various pathological conditions
4. Pathological, biochemical and behavioral analysis of animal models of neurodegenerative disorders



変異型 α シヌクレイン遺伝子導入マウス海馬におけるシナプスタンパク質(Synaptophysin)とユビキチン関連タンパク質(NUB1)の共存。

歴史ある土壌が、
先端医療を育みます。

藤井 幸彦 教授

〈略歴〉

1983年 新潟大学医学部医学科卒業
1987年 Wayne State大学留学
1992年 博士(医学)取得
1996年 新潟大学医学部附属病院・助手
1998年 新潟大学脳研究所・助教授
2006年 新潟大学脳研究所・教授

〈業績例〉

Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: an fMRI study. Neurosci Lett. 622: 45-48(2016)

脳神経外科学分野
Dept. of Neurosurgery

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野は、「我が国の脳神経外科の父」と称される中田瑞穂先生が、日本で最初の脳神経外科独立講座として1953年に開設され、これまで脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、機能外科といった分野の診療・研究において日本をリードしてきました。全国の脳神経外科教室の中でも、脳研究所という神経研究を専門とした基礎医学教室と自由に連携が取れる環境で臨床・研究に当たることができることは大きな特色があります。臨床で生じた疑問から基礎研究が生まれ、また臨床にフィードバックすることこそ、中田瑞穂先生が脳研究所設立当初に立てられた構想そのものであり、私たちはそれを継承し、研究結果を世界に向けて発信してゆく使命があり、現在も教室員一同で新たな挑戦を続けています。現在取り組む研究課題としては、(1)難病である悪性神経膠腫の治療法開発を目指して腫瘍幹細胞やオートファジーを利用した研究(Fig.1)、(2)高難度の脳神経外科手術を確実なものとする手術支援システム・教育トレーニングシステムの開発、(3)西新潟中央病院てんかんセンターと連携したてんかんの病態解明に関する研究、などがあります。

Department of Neurosurgery, University of Niigata was founded by Professor Mizuho Nakata, "the father of Neurosurgery in Japan", in 1953, becoming the first independent Department of Neurosurgery in Japan. Since then, the department has led the field of preclinical research and surgery for brain tumors, cerebral vascular disease, brain trauma, and functional surgery. Also, the department is unique in that it is affiliated with the Brain Research Institute, enabling collaboration with many basic neuroscience laboratories within the Institute. Answering clinical questions through basic research and using the results to improve clinical medicine, is precisely what Professor Nakata envisioned when he founded the Brain Research Institute. It is our obligation to carry on this spirit, and all staff is dedicated in discovering new insight into neurosurgical practice. The main research areas we are currently investigating include: (1) developing new treatment methods including manipulation autophagy and targeting of glioma stem cells to eradicate the deadly disease malignant glioma, (2) developing assistive surgical technology to enable accurate simulation for complex neurosurgery cases and education of young neurosurgeons, (3) collaboration with Nishi-Niigata Chuo National Hospital to elucidate the complex pathophysiology of epilepsy.

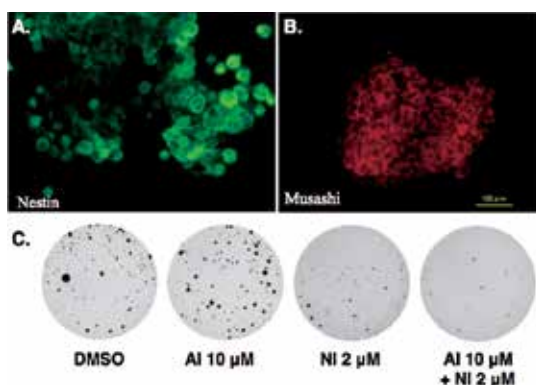


Figure 1

グリオーマ幹細胞はNestin(A.)及びMusashi(B.)を発現します。C. グリオーマ幹細胞株をNotch inhibitor (NI)及びAutophagy inhibitor (AI)で治療するとコロニー形成能は著しく失われます。

Fig. 1)

Figure legend

Figure 1 Glioma stem-like cells expressing (A.) Nestin and (B.) Musashi. C. Colony formation is greatly inhibited by combination treatment with Notch inhibitor (NI) and autophagy inhibitor (AI) in glioma stem-like cells.

General Neurologist
を育成し、神経疾患の
克服を目指します。

小野寺 理 教授

〈略歴〉

新潟大学大学院医学研究科卒業。大学院より、神経疾患の分子遺伝学の研究に携わる。米国デューク大学神経内科にて、脊髄小脳変性症の分子病態の研究。帰国後、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脳血管性認知症等の研究において、厚生労働省研究班の主任、分担研究者等を努める。平成20年、脊髄小脳変性症の研究で日本神経学会賞受賞。平成21年、脳血管性認知症の研究でチームとして学長表彰。平成23年から、新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野教授、平成28年4月より現職。

〈業績例〉

Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease. *N. Engl. J. Med.* 2009 Apr; 360(17):1729-39

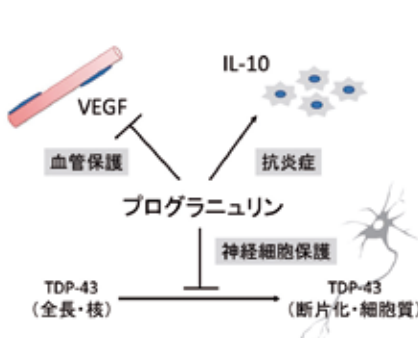
神経内科学分野 Dept. of Neurology

本研究所は、基礎部門に臨床部門を併せ持つ日本で唯一の脳研究所です。この特色を生かして、当教室は、脳研究所の各教室と協力しながら、遺伝学的、生化学的、細胞生物学的、病理組織学的な手法を駆使して、脳の疾患の克服を目標に研究に取り組んでいます。これまで、水俣病やSMON病など社会に深く関わる疾患の原因究明をはじめ、神経難病を中心に様々な神経疾患の原因解明と治療法の開発で成果を挙げてきました。一方で、多くの神経内科医を輩出し、神経疾患の地域医療にも貢献しています。日常の臨床の中から見出された新たな発見が、大きな研究成果に繋がっています。このように、私たちの研究成果は、多くの患者さんと第一線で診療に当たる医療者の協力の上に成り立っています。また、神経内科で扱う疾患は多様で、他の診療科との境界領域も多く、神経内科医には総合的な臨床力が求められます。私たちの教室は、この能力を持つGeneral Neurologistの育成に取り組めます。最先端の神経病態研究から、日々の神経診療まで、幅広い分野でのスペシャリストの養成を可能とし、世界の神経疾患の克服に向けた取り組みをリードする集団が私たちです。

The Niigata University Brain Research Institute possesses not only a basic neuroscience branch but also a clinical neuroscience branch: Departments of Neurology and Neurosurgery. Thus, the aim of our Institute is to overcome brain diseases. We study a wide variety of brain diseases by using genetic, biochemical, cell biological, histological, and imaging approaches, in collaboration with other departments in the Institute.

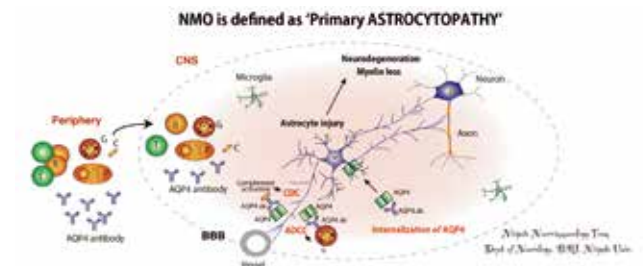
In the past 50 years, we have produced favorable results of clinical and basic research. In the beginning, we revealed Niigata Minamata and SMON diseases, which are caused by toxic reagents, making us to have profound connections with society. Up to now, we established entities of novel brain diseases and elucidated their etiologies and disease mechanisms by genetic, biochemical, and histological approaches.

We have also educated a large number of neurologists. Careful observation of patients by the excellent neurologists brought us fruitful success in a new discovery. Our research is attributable to the support of patients and clinicians, and we will keep tight connection with them. Neurologists need comprehensive knowledge of medicine and a wide range of social skills including communication, leadership, and problem-solving skills. We actively train young doctors to acquire the knowledge and skills to become a specialist in various fields from a cutting-edge basic neuroscience to practical neurology. We are professional for brain diseases and will ensure the best possible support for our patients.



複数の病態に関わるプロ グランニンによる脳保 護カスケード

プログランニンは、脳虚血後、血管内皮増殖因子(VEGF)を介した血管保護効果、インターロイキン10(IL-10)を介した抗炎症作用、核蛋白TDP-43を介した神経保護効果を有します。



「多発性硬化症・視神経脊髄炎研究のハイライト」

視神経脊髄炎はアクアポリン4抗体を特徴とするアストロサイトパチーであり、多発性硬化症とは異なる免疫病態で発症し、異なる神経変性病態を引き起こすという特徴があります。



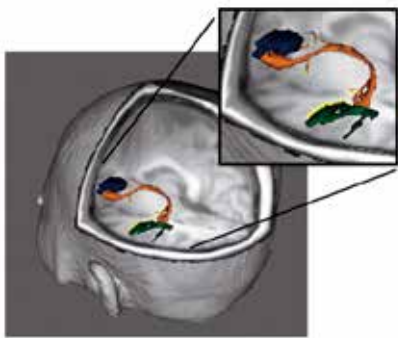
最新技術を駆使した学際的アプローチにより神経科学のフロンティアに挑みます。

脳機能解析学分野

Dept. of Integrated Neuroscience

ヒト特有の高次脳機能の解明には、ヒトそのものを対象とした検索は必須です。言語機能の解明、抽象観念機能の解明などはその良い例です。本分野は技術革新に伴って登場した多くの非侵襲性検索法を駆使して、ヒト脳機能の解明を統合的に行うことを目的とした分野です。脳神経科学、画像学、行動心理学等を広く統合した研究・教育を担当しています。

A final objective of human neuroscience is the elucidation of brain functional organization of human-specific brain functions, for example, language and abstract thinking. The Department of Integrated Neuroscience focuses on the research and education of physiological human brain function based on integrated applications of state-of-the-art, non-invasive technologies such as functional MRI, diffusion tensor analysis, and high density electrical mapping.



神経路画像 Tractography

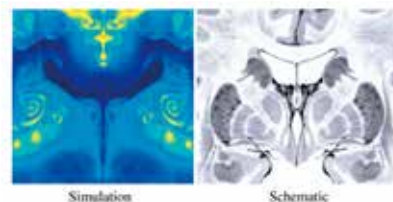
MRIの拡散テンソル解析により得られる固有ベクトルの情報から神経路を描出するためのアルゴリズム出力の例。同時に施行されたfMRIにより同定される運動性言語野(青)と感覚性言語野(緑)をつなぐ神経路(橙)探索の一例。

生体磁気共鳴学分野

Dept. of Biological Magnetic Resonance

量子理論の身近な応用である磁気共鳴は、多彩な脳機能検索法を提供する応用性の高い学問として名高いものです。非侵襲性検索法の技術開発は脳機能解析にとって不可欠な存在であり、また、医学と物理工学との融合は、ヒト脳機能解明への適切なアプローチを提供します。本分野は数理工学の最先端知識を駆使して、ヒト脳機能の詳細解明を図る分野です。磁気共鳴の研究、教育に加え、シミュレーションを中心としたヒト脳機能の非線形数理解析の研究、教育を担当しています。

Continuous technological development represents an indispensable component of the recent remarkable advancements in the state of our knowledge of human brain function. Magnetic resonance is a field which provides a number of versatile non-invasive methodologies applicable to the analysis of human specific brain function. The Department of Biological Magnetic Resonance focuses on the research, development and education of magnetic resonance technologies as well as the research and education of human brain function based on integrated knowledge of advanced engineering and non-linear computational analysis.



脳形態のシミュレーション

熱対流を支配方程式とする数値シミュレーションの結果です。脳をひとつの「系」として表現する理論モデルを構築するための重要な第一歩です。

五十嵐 博中 教授 (生体磁気共鳴学分野)

〈略歴〉

1984年 日本医科大学卒業
1984年 日本医科大学第二内科(神経内科)
1991年 カリフォルニア大学デビス校 神経内科
1994年 都立荏原病院 神経内科
2005年 新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター
臨床機能脳神経学分野 助教授
2007年 同 准教授
2011年 同 生体磁気共鳴学分野 教授

〈業績例〉

現在進行しているプロジェクトでは脳の水動態をテーマに、当センターの中田力特任教授が提唱した生体脳の水分子の動態を無侵襲に評価するMRI測定法であるJJVCP法の実用化に成功し、これを用いて、脳組織内の代謝産物等の不要物や有害物質の排泄にはグリア細胞に多く存在する水チャンネルであるアクアポリン4が関与すること(Neuroreport. 2014;25(1):39)、アルツハイマー病モデルマウス(Neurol Res. 2014;36(12):1094) およびヒトのアルツハイマー病症例(PLoS One.2015;10(5):e0123708)では排泄効率が低下していることを突き止めました。この結果をアルツハイマー病をはじめとした神経疾患の発症前診断と先制医療に生かすべく研究を進めています。



臨床機能脳神経学分野

Dept. of Functional Neurology & Neurosurgery

ヒト脳機能解明の最終目的がヒト脳障害の機能回復法の解明にあることに、議論の余地はありません。本分野はヒトを直接対象とした検索が必須であるヒト脳機能解析学のうち、障害脳を対象とした研究・教育を受け持つ臨床分野です。脳神経外科、神経内科を中心とした既存の臨床分野と連帯して、脳機能障害と脳機能再構築を対象とした教育・研究を担当しています。

The ultimate purpose of clinical brain functional investigation is the development of effective methods for the functional restoration of patients who have sustained brain damage of various causes. The research and education of the Department of Functional Neurology and Neurosurgery, a newly established clinical department, concentrates on delineating the exact brain functional abnormalities associated with structural brain changes and functional brain reorganization. The approach is interdisciplinary and accomplished in close collaboration with previously established clinical departments.



7T microscopy による老人脳のMRI画像

皮髄境界(矢頭)で縁取られた皮質外套に、正常皮質構造とは全く異なる“black dot”の集簇を描出。白矢印は脳脊髄液腔。

デジタル医学分野

Dept. of Digital Medicine

医学の急速な進歩は、その細分化と高度化による特定分野における専門医の偏在と空洞化を生み出した。その対策として国際的に進められているものが、医療実践のデジタル化とヴァーチャル化を基盤としたデジタル医学です。本分野は、従来の臨床分野と有機的な連携を保ちながら、デジタル医学の実践、研究、教育を担当しています。

Rapid advancements of medical technology have dramatically increased the number of specialists required for the care of a single patient, and introduced the paradoxical situation where people in developed countries do not necessarily benefit from further medical advancements. One of the solutions is to take advantage of virtual-world technology. The Department of Digital Medicine focuses on the research, education, and technological development for creating an advanced virtual environment for medical practice.



遠隔医療用システムの一部

認知症の克服に向けたトランスレーショナル研究を推進します。

池内 健 教授

〈略歴〉

- 1991年 新潟大学 医学部 卒業
- 2000年 新潟大学 大学院医学科博士課程修了
- 2000年-2003年 シカゴ大学 博士研究員
- 2003年 新潟大学 医歯学総合病院 助手
- 2004年 新潟大学 脳研究所 助手
- 2007年 新潟大学 脳研究所 助教
- 2007年-2008年 文部科学省 研究振興局 学術調査官(併任)
- 2011年 新潟大学 研究推進機構 超域学術院 准教授
- 2013年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

Sato Y, Bernier F, Yamanaka Y, et al. Plasma Desmosterol is associated with longitudinal cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 1:67-74, 2015

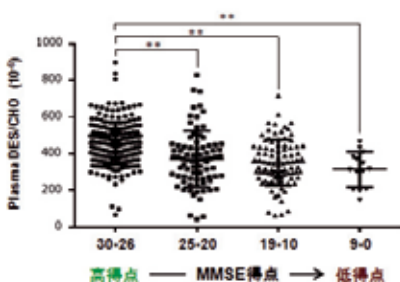


遺伝子機能解析学分野・生命情報工学分野

Dept. of Molecular Genetics / Dept. of Bioinformatics

最近10年で認知症の病態機序の理解が進み、幾つかの治療薬候補が開発されてきました。症候期の認知症患者さんを対象にしたこのような治療薬候補を用いた臨床試験が行われましたが、期待された効果を示すことはできませんでした。神経変性という長い期間をかけて発症にいたる病態を阻止するためには、発症する前の段階を含めた早期診断を可能にするツールを開発し、適切な時期に治療薬を開始することが必要です。そこで私たちは、認知症の早期診断のための脳脊髄液バイオマーカーの開発と実用化に取り組んでいます。さらに、簡便で侵襲性の低い認知症マーカーとして血液マーカーの実用化に挑んでいます。その成果として、最近、デスモステロールがアルツハイマー病の血液マーカーになる可能性を報告しました。また、認知症の先天的リスクを的確に把握するために次世代シーケンサーを活用した網羅的遺伝子解析を行い、認知症のゲノム解析を推進しています。このような実用化研究を推進するために、全国の認知症専門医療機関と共同し当研究所に認知症性疾患バイオリソースを構築し、日本人・認知症患者さんのためのエビデンス創出をめざした活動を行っています。

During the last decade, there has been significant progress in understanding the pathophysiology of dementia. Although several candidate disease-modifying drugs against dementia including Alzheimer's disease have been developed, clinical trials using these disease-modifying drugs have been failed to show the clinical efficacy. Considering that degenerative dementia develops the symptoms after long asymptomatic silent phase over decade, we need to establish biomarkers that enable the very early detection of the pathological process occurring in the brain. The aim of our research is the development and clinical application of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for degenerative dementia. In addition to CSF biomarkers, we have explored blood-based biomarkers for Alzheimer's disease that is less invasive and simple to perform in clinical practice. We recently reported that desmosterol is a novel blood-based biomarker candidate for Alzheimer's disease. The other goal of our group is to elucidate the susceptible genes for dementia by comprehensive genome-wide analysis using next generation sequencer. In order to facilitate biomarker and genetics researches, we have established research consortium to collect large number of biofluid samples and genomic DNAs from patients with dementia by the collaboration with many clinical sites across Japan. Thus, we are working to translate research advances into improved diagnosis and therapeutics for patients with dementia and to find a way to cure and possibly prevent dementia.



認知機能スケールと血液中デスモステロールの相関。認知機能スケール(MMSE)が低下するに従い、血漿中のデスモステロールが低下します。



認知症性疾患のバイオリソース構築。全国の専門医療機関と共同で高品質の生体試料を収集し、管理・活用しています。

笹岡 俊邦 教授

〈略歴〉

- 1990年 名古屋大学大学院 医学研究科 博士課程修了
- 1990年 日本学術振興会特別研究員
- 1992年 九州大学 生体防御医学研究所 附属発生工学実験施設 助手
- 1992年 米国タフツ大学医学部 神経科学部門 ポスドク研究員
- 1993年 米国マサチューセッツ工科大学 癌研究センター ポスドク研究員
- 1996年 国立精神・神経センター神経研究所 機能研究部 室長
- 2000年 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第七部 室長
- 2003年 基礎生物学研究所 形質転換生物 研究施設 助教授
- 2010年 北里大学医学部 実験動物学単位教授
- 2013年 新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 動物資源開発研究分野 教授

〈業績例〉

Chiken S, et al. Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 25(12):4885-97 (2015).

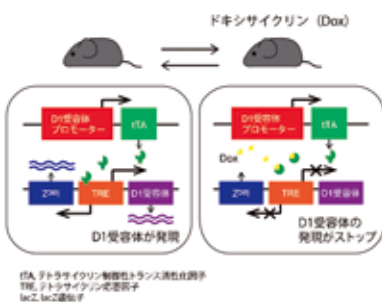
運動・情・意の制御におけるドーパミンの働きに着目して研究しています。

動物資源開発研究分野

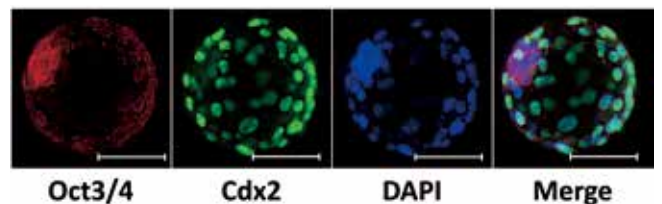
Dept. of Comparative & Experimental Medicine

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ます。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ます。また、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、体外受精、胚移植、胚・精子の凍結保存などの発生・生殖工学技術を用いた研究支援を行っています。また、急速に進歩しているゲノム編集技術を取り入れ、遺伝子操作動物作成の迅速化も進めています。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ます。

Dopamine is considered to be closely related to controlling of motor function, learning and memory and motivation. Our research interest is focusing on understanding of the mechanism of motor control and developing of a novel therapeutic strategy regarding the motor symptoms of Parkinson's disease, one of the major neurological disorder. We develop various model animals such as the genetically modified mice of dopamine receptor and related molecules and examine them by biochemical analysis of gene expression, behavioral analysis of motor and cognitive function and electrophysiological analysis of neuronal activity. Another mission of our group is management of the animal facility of Niigata University and improvement of environment of animal experiments using mice, rats, rabbits, guinea pigs, dogs, pigs, Japanese monkeys, marmosets and Japanese medaka. We perform research support activity using the reproductive and developmental engineering technologies such as in vitro fertilization, cryopreservation of embryos/sperms and provide services of production of genetically modified mice by the rapidly evolving genome editing technique. We ensure the microbiologically-controlled environment as the SPF (specific pathogen free) grade and contribute to facilitating progress of research by efficient production of animals using techniques described above.



D1ドーパミン受容体ノックダウン(D1R KD)マウス
D1R KDマウスはドキシサイクリン(Dox)によりD1Rの発現を調節できます。Dox非投与(図左)ではD1Rが発現し、Dox投与(図右)では、D1R発現が停止します。このマウスを用いて、運動、学習・記憶におけるドーパミンの働きを研究しています。



胚盤胞期胚の内部細胞塊(ICM)および栄養外胚葉(TE)の抗体染色による区別
胚盤胞期胚で、ICMは抗Oct3/4抗体で、TEは抗Cdx2抗体で明瞭に区別出来ます。対比染色にDAPIを用いました。スケールバー:50μm

脳神経疾患の病態病理学的研究を進め、本邦のブレインバンク中核拠点として活動しています。

柿田 明美 教授

〈略歴〉

- 1989年 新潟大学医学部 卒業
- 1993年 新潟大学大学院医学研究科 博士課程修了
- 1993年 新潟大学医学部附属病院 医員・病理部
- 1995年 新潟大学脳研究所 助手・病理学分野
- 1997-1999年 コロンビア大学医学部(米国・NY市) ポスドク(文部省在外研究員)
- 2000年 新潟大学脳研究所 助教授・脳疾患解析センター
- 2011年 新潟大学脳研究所 教授
新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授・脳病態病理学分野

〈業績例〉

Nakashima M, et al. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type 1b. Ann Neurol 2015; 78: 375-386.

脳疾患標本資源解析学分野 Dept. of Pathology Neuroscience

脳研究所は設立当初から脳神経疾患の臨床病理学的研究を進めて参りました。この長年にわたる地道な活動は、患者や家族の思いを受け多くの臨床医や病理医が注いだ情熱と、研究所や本学関係者の理解があって、はじめて継続し得たことだと思います。当分野は研究所各分野と協力しつつ、こうした活動から蓄積されてきたヒト脳神経疾患の組織標本リソースを管理し、それらを用いた病態病理学的研究を進めています。脳研究所は、病理解剖3,400例や手術生検20,000例からなる多数の標本リソースを有しています。なかでも30,000点に及ぶ生鮮凍結脳組織は、本邦およびアジア最大規模であり、世界的に見ても有数のリソースコレクションです。脳研究所が行っている事業：全国共同利用・共同研究拠点の担当部門として、また本邦のブレインバンク中核拠点として、脳腫瘍、筋萎縮性側索硬化症、難治てんかん、パーキンソン病、統合失調症などに関する様々な共同研究課題を進めています。

The neurosurgeons, neurologists, and neuropathologists of Brain Research Institute, Niigata University, have performed high-quality clinicopathological practice for over 50 years. Through the experience, as an academic pathology department, we have built a comprehensive collection of human brain tissue resource obtained from consecutive autopsies and surgical resections. We take advantage of opportunities to advance the medical science through individual and collaborative research by using the tissue resource, for understanding pathomechanisms underlying brain disorders.



光学顕微鏡観察用ガラス標本を収納している電動式スタックランナー。ガラス標本は200万枚保存しています。



超低温冷凍庫(-80℃)専用室。計32台に3万点の生鮮凍結脳を収納し、デジタルデータベース管理しています。

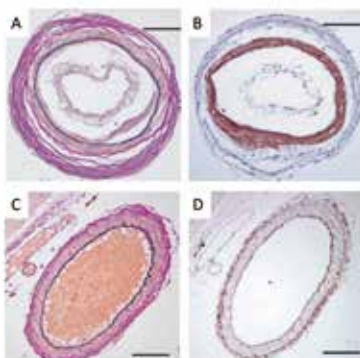
分子神経疾患資源解析学分野 Dept. of Molecular Neuroscience

脳の特性に注目し、
その病気の解明を
目指しています。

脳に独自の様々な病気がありますが、その多くは根本的な治療法がありません。我々の研究室では、脳の特性に注目し、これらの病気の新しい診断方法、治療方法を開発することを目標としています。脳の組織の特性は、その張り巡らされた特殊な血管機構と、構成する特殊な細胞群にあります。また、脳の疾患の特性は、特定のタンパク質が特定のシステムに蓄積するというシステム選択性にあります。この組織と病気の特性に注目することが重要です。脳研究所は、ヒトの病理標本を多数保有し、ヒトの脳疾患を研究する上で大きな利点があります。この利点を生かし、疾患脳で、これらの特性を理解し、その異常を解明することを目指しています。現在の研究課題は、1) TDP-43の関連する筋萎縮性側索硬化症でのRNA代謝のゆらぎ、2) 脳血管性認知症に於ける神経血管連関と、それを支える壁細胞生存メカニズムの解明、3) ポリグルタミン病の進行抑制治療法とその評価方法の開発です。全く新しい視点で、神経疾患の克服を目指しています。

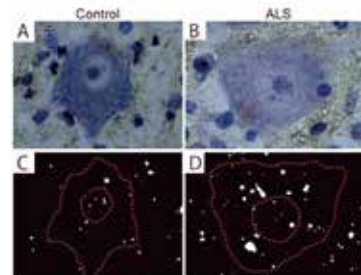
Our brain diseases are unique, while we have no therapeutic strategy for these diseases. We aim to develop diagnostic methods and therapeutic strategies for these diseases. For this purpose, we have to know the unique property of the brain and brain diseases. The brain has a neurovascular network consisting of unique cells. Most of the brain disease is accumulating the particular protein within distinct nervous systems. We focus on both these characters in our research by using more than thousand human brain samples stored in our institute. The brain bank gives us an excellent opportunity to elucidate the human brain disease. Our current research projects are, 1) elucidation of a fluctuation of RNA metabolism in the amyotrophic lateral sclerosis, 2) explanation of a mechanism for maintaining the neurovascular coupling which contributes a higher function of our brain, 3) developing the therapy and the new evaluation system for ataxia. From an entirely new perspective, we will address these issues.

遺伝性脳血管性認知症CARASILでみられる脳小血管の異常



遺伝性脳血管性認知症CARASILでみられる脳小血管の異常
A, B) CARASIL患者の脳小血管
C, D) Control患者の脳小血管
A, C) Elastic Van Gieson染色
B, D) TGF- β 染色
scale bars: 100 μ m
CARASIL患者の血管壁では強い壁細胞変性とTGF- β の蓄積を認める。
Hara K, Shiga A, et al. N Engl J Med. 2009E一部改訂

ALS運動神経細胞内のTDP-43 mRNAの分布



ALS運動神経細胞内のTDP-43 mRNAの分布
A, C) Control患者の脊髄運動神経
B, D) ALS患者の脊髄運動神経
A, B) Hematoxylin染色
C, D) TDP-43 mRNA in situ hybridization
ALSの運動神経細胞では細胞質のTDP-43 mRNA比率が増える

田井中 一貴 特任教授

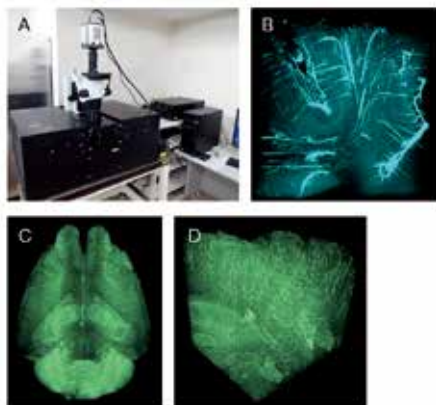
システム脳病態学分野

Dept. of System Pathology for Neurological Disorders

上野 将紀 特任教授

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ました。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ます。本分野では、ヒト脳組織を高度に透明化する新規手法を開発するとともに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イメージング技術を確立します。また、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します。

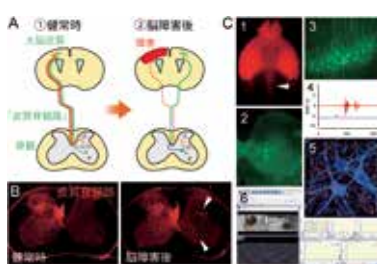
Current biopsy and histology have long relied on thin-sectioned 2D images with several chemical staining methods and specific immunohistochemistry. Facile 3D visualization of human brain tissue with single-cell resolution would provide a novel concept of the neuropathological diagnosis and contribute our understanding of pathological mechanisms based on comprehensive and quantitative analysis of individual biomarker. In this laboratory, we aim at establishing a novel 3D neuropathology by developing a highly efficient clearing protocol for human brain tissue and combining with a rapid 3D imaging using light-sheet fluorescence microscopy.



シート照明型蛍光顕微鏡による高解像度3Dイメージング
(A)MVX10-LS、
(B)ヒト脳1cmブロック、
(C)CAG-EGFPマウス全脳、
(D)CAG-EGFPマウス脳拡大像

血管障害や外傷により脳や脊髄が障害されると、神経回路が破綻し重篤な機能不全を引き起こします。成体において回路が再生する能力は乏しいため、これら機能不全に対する有効な治療法は未だ確立されていません。私たちはこれまでに、障害後に残された神経が新たな回路網を作り出し、運動や自律神経の機能を変容させることを見出してきました。私たちは、この回路の再編機序を制御することで、機能を回復へと導く方法を見出したいと考えています。そのため本研究室では、障害脳と健常脳、双方の神経回路システムの観察を通して、回路の再編過程やその分子メカニズム、動作原理の解明に挑んでいます。遺伝子改変マウスやウィ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、包括的な解析を行っています。本研究から、回路を再建し機能回復へと導く新たな治療戦略を生み出します。

CNS injuries due to stroke or trauma disrupt neural circuits and result in severe deficits of functions. The brain has very limited capacity to reconstruct injured circuits, and therefore none of effective therapeutic methods have been developed so far. We previously demonstrated that spared motor and autonomic circuits are dynamically reorganized after injuries and influence the recovery process of functions. The results suggest that controlling the rewiring of circuits would lead to form proper connections and recovery. The goal of our study is to understand the process of rewiring and its underlying molecular mechanisms and neural functions. We are analyzing neural systems of both normal and injured brain and spinal cord, using cutting-edge techniques including, mouse genetics, viral tracers, optogenetics, chemogenetics, and 3D behavior analysis. We believe that this study paves the way to develop novel strategies to regenerate circuits and restore impaired functions.



運動神経回路と障害による再編(A)運動回路、特に自発・巧緻運動に重要な皮質脊髄路を研究対象としています。障害後、残存した回路が再編する(青矢印)。(B)皮質脊髄路の軸索(赤色)の再編(矢頭: Ueno et al, Brain (2012)

を改訂)。(C)様々なツールによる神経回路の解析。遺伝子改変マウスによる皮質脊髄路(1: 矢頭)や脊髄ニューロン(2)の標識、経シナプスウィルストレーサーによるニューロンの標識(3)、オプトジェネティクスによる筋応答誘発(4)、皮質脊髄路と脊髄ニューロンの接続(5)、巧緻運動の3次元解析(6)。

脳・神経のしくみとその病気・障害について研究しています。

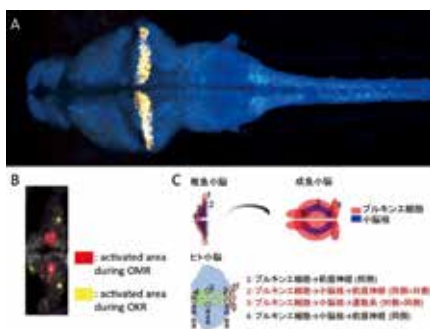
脳病態解析分野(テニュアトラック) Dept. of Neuroscience of Disease

ヒトの脳の中には千億とも言われる神経細胞(ニューロン)とそれ以上のグリア細胞が存在し、その機能を司っています。神経細胞を星に例えるとさながら脳は小宇宙とも言えます。莫大な脳の神経細胞およびその連絡を一つ一つ明らかにすることは不可能ですが、しかしミニチュア版の脳が存在すればそこから類推し正しい結論を導きだすことは可能です。

私達は小型魚類とハエの中枢神経を研究することで、ヒトの脳内で起きている現象を明らかにします。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ます。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ました。確かにヒトにしかない構造物もあるにはあります。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します。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す。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す。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きます。

There exist approximately 100,000,000,000 neurons in each human brain, and the number of glia cells is much more than that of neurons. Supposed that each neuron is a star in the Universe, we could compare the brain to a small Universe within. It is impossible to elucidate functions, anatomies and networks of all the neurons one by one, but we are able to reach a right conclusion if we handle a miniature brain and deduce common principles from the mini-brain.

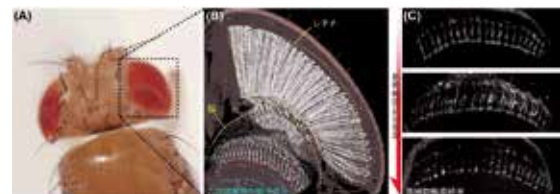
This is the way that we have followed. We will disclose the phenomenon occurring in human brain by studying Fish brain and Fly brain. Especially our aim is to elucidate the mechanism of neurological diseases and disorders, deepening scientific and social understanding for some, or finding a drug for others. We human beings share the same ancestor with Insects in the phylogenetic tree, and have evolved exactly from Fish. It is true that there exist human specific structures, but most of the functions and structures in the human brain are preserved in Fish brain, and central functions and molecules are preserved even in Fly brain. Furthermore we could replicate human neurological diseases in the miniature brain of the Fish and Fly. Our laboratory has tried uncovering the physiological functions and pathophysiology of the brain using Fish and Fly brains, and we will surely find therapies for neurological diseases and disorders.



小型魚類の可視性を活かした研究例

(A) 小型魚類は稚魚が透明であり、特定の行動時の脳神経活動、発生過程での細胞内小器官の動き、生理状態あるいは疾患状態での分子動態を、生きたまま非侵襲的に観察できます。

図はプルキンエ細胞のシグナル(金色)と全中枢神経のシグナル(青色)の例。(B)水泳運動時(赤色)と眠振時(黄色)には異なる領域のプルキンエ細胞が活性化します。(C)光遺伝学を用いた神経活動の改変やトレーサーによる解剖学的な解析より描かれた小型魚類の小脳地図はヒトのそれと相同です。



シナプス可塑性および神経変性疾患の研究モデルとなるショウジョウバエ視細胞

(A) ショウジョウバエの複眼は約800個の個眼からなり、それぞれ8つのタイプの視細胞を含んでいます(R1-8)。(B) これらの視細胞(白色)はレチナから直接脳に投射します。特にR7とR8はより高次の二次視覚系中枢メダラに投射します。(C) 視覚系中枢におけるコンフォーカル画像。視細胞で特異的に温度感受性の陽イオンチャネルdTrpA1を発現させると、慢性的な高濃度Ca²⁺から起こる興奮毒性から視細胞の変性が起こります。視細胞の軸索終末(白色)の変性が経時的に進みます。