

分子神経生物学分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授：	那波宏之	技術職員：	荒木一明
准教授：	武井延之	博士課程大学院生：	坂井美和子
助教：	難波寿明		湯川尊行
助教：	岩倉百合子		古川和郎
特任助教：	外山英和		

II 研究活動

- 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。
EGFモデル動物を開発し、マウス、ラット、マーモセットを用い、行動、細胞、分子レベルでの解析を行っている。
- 2) 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。
- 3) 霊長類のジンクフィンガー遺伝子に着目し、各霊長類の比較ゲノムから、進化による機能的変化を検討している。
- 4) 神経細胞における翻訳機構のメカニズムを解析している。
- 5) mTORシグナル系の解析を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1) Takei N, Furukawa K, Hanyu O, Sone H, Nawa H. A possible link between BDNF and mTOR in control of food intake. *Front Psychol.* 2014 Sep 25;5:1093. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01093. eCollection 2014.
- 2) Nawa H, Sotoyama H, Iwakura Y, Takei N, Namba H. Neuropathologic implication of peripheral neuregulin-1 and EGF signals in dopaminergic dysfunction and behavioral deficits relevant to schizophrenia: their target cells and time window. *Biomed Res Int.* 2014;2014:697935. doi: 10.1155/2014/697935.
- 3) Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Front Mol Neurosci.* 2014 Apr 23;7:28. doi: 10.3389/fnmol.2014.00028. eCollection 2014.
- 4) Kunii Y, Miura I, Matsumoto J, Hino M, Wada A, Niwa S, Nawa H, Sakai M, Someya T, Takahashi H, Kakita A, Yabe H. Elevated postmortem striatal t-DARPP expression in schizophrenia and associations with DRD2/ANKK1 polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Aug 4;53:123-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.014.
- 5) Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K. Increased l1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron.* 2014 Jan 22;81(2):306-13. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.053

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「統合失調症脳内での体細胞遺伝子変異」
研究内容：脳のゲノム解析により、統合失調症神経細胞における体細胞変異を探索する。
参加機関：理化学研究所 理化学研究所脳科学総合研究センター 加藤忠史
- (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：「患者 iPS 細胞からのドパミン神経分化能力の比較」
研究内容：統合失調症患者から樹立した iPS 細胞のドパミン神経細胞への分化能力を比較する。
参加機関：理化学研究所 理化学研究所脳科学総合研究センター 吉川武男
- (5) 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

細胞神経生物学分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授	崎村 建司	実験補助	大堀 千洋
准教授	阿部 学	実験補助	望月 雪絵
助教	中務 胞	実験補助	井澤 聡子
助教	内田 仁司	実験補助	番場 彩子
特任助教	周 麗	実験補助	石本 菜穂子
技術職員	櫛谷 悦子	秘書	野澤 佳世
技術職員	夏目 里恵	大学院生（博士）	長澤 寿磨
研究員	川村 名子	大学院生（博士）	彭 菲
研究員	鈴木 哲世	大学院生（博士）	鈴木 康浩
研究員	渡辺 和泉	大学院生（博士）	中本 千尋
実験補助	矢部 恵稚子	大学院生（修士）	西川 千晶
実験補助	石川 裕利子		

II 研究活動

本分野では脳高次機能の分子機構解明を目的として、シナプス伝達、可塑性に重要な役割を果たす分子を標的とした遺伝子改変マウスをC57BL/6N純系胚性幹細胞を用いて作製し、その分子の生理機能を解析している。当該年度では、科学研究費補助金「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」、「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」等を受けて研究を遂行し、グルタミン酸受容体の生理機能や、内因性カンナビノイドによるシナプス伝達制御機構の一端を明らかにするなど、主としてシナプス伝達に関わる学術論文15本の発表に貢献した。

また「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」として8件の共同研究を行い、「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク リソース・技術支援」として16件のマウス作製支援を行った。さらに、科学研究費補助金「ヒト脳機能解明への道程としての遺伝子改変ラット作製法の開発」を受け、生殖伝達系列可能なラット胚性幹細胞の開発を行った。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Kitajima Y, Tashiro Y, Suzuki N, Warita H, Kato M, Tateyama M, Ando R, Izumi R, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Ito H, Urushitani M, Nagatomi R, Takahashi R, Aoki M. : Proteasome dysfunction induces muscle growth defects and protein aggregation. *J Cell Sci.* 2014 Dec 15;127(24):5204-17. doi: 10.1242/jcs.150961.
2. Yasumura M, Yoshida T, Yamazaki M, Abe M, Natsume R, Kanno K, Uemura T, Takao K, Sakimura K, Kikusui T, Miyakawa T, Mishina M. : IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. *Sci Rep.* 2014 Oct 14;4:6613. doi: 10.1038/srep06613.
3. Otsu Y, Marcaggi P, Feltz A, Isope P, Kollo M, Nusser Z, Mathieu B, Kano M, Tsujita M, Sakimura K, Dieudonné S. : Activity-Dependent Gating of Calcium Spikes by A-type K⁺ Channels Controls Climbing Fiber Signaling in Purkinje Cell Dendrites. *Neuron.* 2014 Oct 1;84(1):137-51. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.035.

4. Kaneko R, Abe M, Hirabayashi T, Uchimura A, Sakimura K, Yanagawa Y, Yagi T. : Expansion of stochastic expression repertoire by tandem duplication in mouse Protocadherin- α cluster. **Sci Rep.** 2014 Sep 2;4:6263. doi: 10.1038/srep06263.
5. Yamasaki M, Okada R, Takasaki C, Toki S, Fukaya M, Natsume R, Sakimura K, Mishina M, Shirakawa T, Watanabe M.: Opposing Role of NMDA Receptor GluN2B and GluN2D in Somatosensory Development and Maturation. **J Neurosci.** 2014 Aug 27;34(35):11534-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1811-14.2014.
6. Kawata S, Miyazaki T, Yamazaki M, Mikuni T, Yamasaki M, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. : Global Scaling Down of Excitatory Postsynaptic Responses in Cerebellar Purkinje Cells Impairs Developmental Synapse Elimination. **Cell Rep.** 2014 Aug 21;8(4):1119-29. doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.014.
7. Itoi K, Talukder AH, Fuse T, Kaneko T, Ozawa R, Sato T, Sugaya T, Uchida K, Yamazaki M, Abe M, Natsume R, Sakimura K.: Visualization of Corticotropin-Releasing Factor Neurons by Fluorescent Proteins in the Mouse Brain and Characterization of Labeled Neurons in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. **Endocrinology.** 2014 Oct;155(10):4054-60. doi: 10.1210/en.2014-1182.
8. Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M, Shimizu T. : Lysophospholipid Acyltransferases Mediate Phosphatidylcholine Diversification to Achieve the Physical Properties Required In Vivo. **Cell Metab.** 2014 Aug 5;20(2):295-305. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.019.
9. Petrenko AB, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Baba H. : Augmented tonic pain-related behavior in knockout mice lacking monoacylglycerol lipase, a major degrading enzyme for the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. **Behav Brain Res.** 2014 Sep 1;271:51-8. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.063..
10. Konno K, Matsuda K, Nakamoto C, Uchigashima M, Miyazaki T, Yamasaki M, Sakimura K, Yuzaki M, Watanabe M. : Enriched Expression of GluD1 in Higher Brain Regions and Its Involvement in Parallel Fiber-Interneuron Synapse Formation in the Cerebellum. **J Neurosci.** 2014 May 28;34(22):7412-24. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0628-14.2014.
11. Hartmann J, Karl RM, Alexander RP, Adelsberger H, Brill MS, Rühlmann C, Ansel A, Sakimura K, Baba Y, Kurosaki T, Misgeld T, Konnerth A : STIM1 Controls Neuronal Ca²⁺ Signaling, mGluR1-Dependent Synaptic Transmission, and Cerebellar Motor Behavior. **Neuron.** 2014 May 7;82(3):635-44. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.027.
12. He X, Ishizeki M, Mita N, Wada S, Araki Y, Ogura H, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Mikoshiba K, Inoue T, Ohshima T. : Cdk5/p35 is required for motor coordination and cerebellar plasticity. **J Neurochem.** 2014 Oct;131(1):53-64. doi: 10.1111/jnc.12756.
13. Ikegami M, Uemura T, Kishioka A, Sakimura K, Mishina M. : Striatal dopamine D1 receptor is essential for contextual fear conditioning. **Sci Rep.** 2014 Feb 5;4:3976. doi: 10.1038/srep03976.
14. Horváth E, Woodhams SG, Nyilas R, Henstridge CM, Kano M, Sakimura K, Watanabe M, Katona I. : Heterogeneous presynaptic distribution of monoacylglycerol lipase, a multipotent regulator of nociceptive circuits in the mouse spinal cord. **Eur J Neurosci.** 2014 Feb;39(3):419-34. doi: 10.1111/ejn.12470.
15. Fujita H, Aoki H, Ajioka I, Yamazaki M, Abe M, Oh-Nishi A, Sakimura K, Sugihara I. : Detailed expression pattern of aldolase C (aldoc) in the cerebellum, retina and other areas of the CNS studied in aldoc-venus knock-in mice. **PLoS One.** 2014 Jan 27;9(1):e86679. doi: 10.1371/journal.pone.0086679. eCollection 2014.

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 | 「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」 |
| 研究内容 | 独創性の高い脳モデル動物、モデルマウス脳機能解析に特化した遺伝子改変マウス作製支援 |
| 参加機関 | 自然科学研究機構、京都大学、東京大学、新潟大学ほか |
| (3) 研究題目 | 「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」 |
| 研究内容 | 内因性カンナビノイド合成及び分解に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与 |
| 参加機関 | 東京大学、徳島文理大学、新潟大学 |
| (4) 研究題目 | 「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」 |
| 研究内容 | シナプス伝達制御に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与 |
| 参加機関 | 北海道大学、新潟大学 |
| (5) 研究題目 | 「C57BL/6系統由来ES細胞を用いた各種遺伝子改変動物の設計と作成」 |
| 研究内容 | シナプス形成に関与する分子群の遺伝子改変マウスの作製、解析、供与 |
| 参加機関 | 慶應大学、北海道大学、新潟大学 |
| (6) 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 |

I 研究組織（構成員 平成27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
特別研究員	鎌谷 大樹
技術職員	丸山 佐英子
技術職員	松島 綾乃
博士課程大学院生	
	間庭 圭一（整形外科）
	山岸 達也（耳鼻科）
	大西 毅（麻酔科）

II 研究活動

我々は、経頭蓋フラビン蛋白蛍光イメージングを主要な研究手段として、マウス大脳皮質感覚野（聴覚野・視覚野・体性感覚野）、及び代表的な感覚連合野として視覚系連合野の機能を解析している。視覚系連合野は、空間情報を取り扱う背側経路と形状情報を取り扱う腹側経路に大別される。霊長類で知られたこの構造は、基本的にはマウスにも存在し、背側経路は後部頭頂連合野を終着点とする。後部頭頂連合野の機能としては、空間情報の短期記憶や視覚情報と体性感覚情報の統合など、その働きが徐々に判ってきた。しかし、マウスの腹側経路がどの程度発達しているのか、終着点の形状認知の責任部位はどこに存在するのか、詳しく判っていない。今年度の研究としてマウスにおける腹側経路の終着点、即ち形状認知の責任部位に関して知見を得つつあるので紹介したい。

我々はマウスの形状認知能力を評価するため、M字迷路法を開発した。これはM字型の迷路の上縁部分に液晶画面を設置し、そこに提示した画像情報に基づいて迷路を選択させる装置である。このM字迷路を用いると、マウスは少なくとも20秒間は◎や★などの複雑な図形を記憶し、保持する能力があることが判った。驚いたことに、このように訓練されたマウスは、生まれて初めて見たアルファベットの形状を記憶し、◎や★などと同様に20秒間保持できることが判った。即ちマウスは、複雑な図形に含まれる多くの情報量を素早く記憶・保持する高度な視覚記憶能力を有している。

それではマウスの形状認知の責任部位はどのように同定できるであろうか？複雑な図形を提示して視覚野を活動させると、図形に選択的な応答が出るだけでなく、明暗や図形を構成する線分に応ずる非選択的な応答も出現し、図形選択的応答と非選択的応答を区別することは困難である。しかし、例えば予め複雑な図形と複雑な音を連想付け、音刺激によって図形を連想させた場合は、明暗や図形を構成する線分に対する非選択的な応答を起すことなく、直接図形選択的な応答を起すことができるはずである。

そこで我々はまずマウスの連想記憶能力をテストした。◎と音A、★と音Bを連想付けると、マウスは音から◎や★を連想し、連想した図形と同じものを選択する能力があることを、M字迷路法で確認した。さらにこのようなマウスの音に対する皮質応答が、上の模式図に示したように聴

覚野の背側（視覚野の腹側）に出現した。この部分の応答を2光子イメージングで解析すると、◎や✱などに応ずるニューロンの他に、連想付けに用いた音に応ずるニューロンも記録された。しかも連想付けに用いた音と図形に応ずるニューロンは隣り合って存在する場合があった。このように隣接するニューロンペアが連想付けに用いるそれぞれの刺激に応じ、さらにニューロンペア間の結合が強化されることが連想記憶のメカニズムである可能性がある。

さらに昨年引き続きcPcdh遺伝子の多様性の機能を検証するため、2種類のcPcdh α クラスターのうち、 $\alpha 2$ から $\alpha 11$ までが欠損し、 $\alpha 1$ か $\alpha 12$ のどちらかが発現するマウス（cPcdh $\alpha 1, 12$ マウス）の解析を行った。まずM字迷路を用いた研究で、聴覚刺激により、特定の図形を連想する記憶が障害されていることが判った。聴覚刺激と図形刺激の連想が成立したマウスに、聴覚刺激を行うと、聴覚野のみならず、その背側部に隣接した視覚野にも活動が記録することから、聴覚野の背側（視覚野の腹側部）が連想記憶や形状認知の責任部位であると思われる。連想刺激を用いた場合のこの部位の活動がcPcdh $\alpha 1, 12$ マウスで障害されることを確認した。以上の結果から、聴覚野の背側に隣接する視覚野が形状認知に重要な部位であると思われる。即ちcPcdh- $\alpha 1, 12$ マウスでは、従来報告したように背側経路の障害だけでなく、腹側経路の機能も障害されていた。即ち、視覚系連合野にはcPcdh- α の分子多様性に依存する何らかの神経回路が存在し、多彩な高次機能を支えている可能性が示唆される。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Hishida R, Kudoh M, Shibuki K, Multimodal cortical sensory pathways revealed by sequential transcranial electrical stimulation in mice. *Neurosci. Res.* 87, 49-55, 2014.

(2) Tohmi M, Meguro R, Tsukano H, Hishida R, Shibuki K, The extrageniculate visual pathway generates distinct response properties in the higher visual areas of mice. *Current Biology* 24, 587-597, 2014.

IV 共同研究

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

病理学分野

デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

I-1 病理学分野

教授	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	他田 真理		高崎 順子
助教	清水 宏		斎藤 春美
		事務職員	藤田 知子
			町田三保子
			上田 洋子
		大学院博士課程	竹内 亮子
			(神経内科)
			小倉 良介
			(脳神経外科)
			横山 裕一
			(分子精神医学)
			木村 正志
			(京都府立医科大学・神経内科学)
			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・神経内科学)
		外国人留学生	張 璐

I-2 デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

教授 柿田 明美

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

教授（兼）柿田 明美

II 研究活動

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

研究対象には、各種神経変性疾患、脳の発生のメカニズムとその異常、脳腫瘍、脳血管障害、脱髄性疾患、さらに中毒・代謝・炎症性疾患などがある。脳神経疾患の多様性に応じた検索を

基盤に臨床病理学的研究を行うとともに、原因・機序の解明を指向した主導的、支援的共同研究に取り組んでいる。

なお、平成26年度における研究成果については、以下の発表論文の報告に委ねることとする。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. 佐藤和彦, 堀江正男, 竹林浩秀, 高橋 均, 柿田明美. ヒト脳病理切片における in situ hybridization 法を利用したニューロンおよびグリア細胞の同定. 新潟医学会雑誌 2014; 128 (12): 625-634.
2. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of micro RNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded samples of amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol Commun 2014; 2 (1): 173.
3. 石原智彦, 柿田明美, 高橋 均, 小野寺 理, 西澤正豊. ALSにおける spliceosome 異常. 臨床神経 2014; 54 (12): 1155-1157.
4. 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. 臨床神経 2014; 54 (12): 1136-1138.
5. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Okamoto K, Kakita A, Takahashi H, Nakada T, Fujii Y. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. Acta Neuropathol Commun 2014; 2 (1): 158.
6. 豊島靖子, 横山裕一, 高橋 均. Pallido-nigro-luysian atrophy. Clin Neurosci 2014; 32: 1210-1211
7. Horie M, Watanabe K, Bepari AK, Nashimoto J, Araki K, Sano H, Chiken S, Nambu A, Ono K, Ikenaka K, Kakita A, Yamamura K, Takebayashi H. Disruption of actin-binding domain-containing Dystonin protein causes *dystonia musculorum* in mice. Eur J Neurosci 2014; 40 (10): 3458-3471.
8. Korematsu S, Miyahara H, Kakita A, Izumi T. Elevated serum anti-phosphatidylcholine IgG antibody in patients with influenza vaccination-associated optic neuritis. Vaccine 2014; 32 (48): 6345-6348.
9. 北浦弘樹, 柿田明美. 結節性硬化症. Epilepsy 2014; 8 (2): 74-76.
10. 柿田明美. 小児てんかん原性病巣の外科病理. No To Hattatsu 2014; 46 (6): 413-417.
11. Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. Neuropathol Appl Neurobiol 2014; 40 (6): 783-788.
12. Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K. Relocation of p25 α /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and *COQ2* mutant multiple system atrophy. Acta Neuropathol Commun 2014; 2 (1): 136.
13. Murakami T, Morimoto J, Hoshi A, Nakatani-Enomoto S, Ichikawa M, Tasaki K, Ogura R, Toyoshima Y, Kakita A, Saito K, Takahashi H, Ugawa Y. Cerebral amyloid angiopathy-related leukoencephalopathy: successful steroid treatment for neurological deficits and subcortical white matter lesions partly involving the cortical gray matter. Neurology and Clinical Neuroscience 2014; 2 (4): 119-121.

15. Miyashita A, Hatsuta H, Kikuchi M, Nakaya A, Saito Y, Tsukie T, Hara N, Ogishima S, Kitamura N, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Genes associated with the progression of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry* 2014; 4: e396.
16. Kuga Y, Ohnishi H, Kodama Y, Takakura S, Hayashi M, Yagi R, Fukutome K, Matsushima K, Okamoto K, Taomoto K, Takahashi H. Cerebral and spinal cord tanycytic ependymomas in a young adult with a mutation in the *NF2* gene. *Neuropathology* 2014; 34:406-413
17. Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: a pathological study in an ALS patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology* 2014; 34 (4): 392-397.
18. Miki Y, Mori F, Tanji F, Kurotaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. An autopsy case of incipient Pick's disease: immunohistochemical profiles of early stage Pick body formation. *Neuropathology* 2014; 34 (4): 386-391.
19. Kunii Y, Miura I, Matsumoto J, Hino M, Wada A, Niwa SI, Nawa H, Sakai M, Someya T, Takahashi H, Kakita A, Yabe H. Elevated postmortem striatal t-DARPP expression in schizophrenia and associations with *DRD2/ANKK1* polymorphism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 53: 123-128.
20. 柿田明美. びまん性メラニン細胞増殖症, 髄膜黒色腫症. (In) 神経症候群 III —その他の神経疾患を含めて—. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 28. 日本臨床, 東京. 2014年6月20日. pp.307-310 (total 883p).
21. Nakahara A, Yoshida T, Yazawa M, Ehara T, Nakayama J, Kakita A, Ogura R, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Oyanagi K. "Gliomatosis encephali" as a novel category of brain tumors by the first autopsy case report of gliomatosis cerebelli. *Neuropathology* 2014; 34 (3): 295-303.
22. Tanji K, Miki Y, Ozaki T, Murayama A, Yoshida H, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Ihoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Phosphorylation of serine 349 of p62 in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2 (1): 50.
23. Del Bigio MR, Hainfellner JA, McLean CA, Powell SZ, Sikorska B, Takahashi H, Weis J, Xuereb JH. Neuropathology training worldwide-evolution and comparisons. *Brain Pathol* 2014; 24: 285-298
24. Ogura R, Yoshimura J, Sano M, Kawasaki S, Nishiyama K, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Entrapment of the inferior horn of the lateral ventricle with enlargement of the bilateral choroid plexus. *Neuropathology* 2014; 34 (2): 210-213.
25. Sato T, Ouchi H, Shimbo J, Sato A, Yamazaki M, Hashidate H, Igarashi S, Kakita A. Coexistence of amyotrophic lateral sclerosis with neuro-Behçet's disease presenting as a longitudinally extensive spinal cord lesion: clinicopathologic features of an autopsied patient. *Neuropathology* 2014; 34 (2): 185-189.
26. Miki Y, Mori F, Kon T, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Accumulation of sigma-1 receptor is common to neuronal nuclear inclusions in various neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2014; 34 (2): 148-158.
27. Mori F, Toyoshima Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. FUS co-localizes with polyglutamine, but not with TDP-43 in neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40 (3): 351-355.
28. Matsushima A, Yoshida T, Yoshida K, Ohara S, Toyoshima Y, Kakita A, Ikeda S. Superficial siderosis associated with aceruloplasminemia. Case report. *J Neurol Sci* 2014; 339 (1-2): 231-234.

29. 柿田明美. てんかん原性の病理. 第2章 てんかんの病因・病態生理. (In) 日本てんかん学会(編集) てんかん専門医ガイドブック. —てんかんにかかわる医師のための基礎知識—. 診断と治療社, 東京. 2014年3月25日. pp. 27-30 (total 303p).
30. Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Ihoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88549.
31. 高橋 均. 原発性側索硬化症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 27 神経症候群 (第2版) (II) — その他の神経疾患を含めて —, pp 525-529
32. Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, Oyake M, Aida I, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Takahashi H, Nushizawa M, Shimohata T. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2014; 29: 238-244
33. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014; 137 (Pt2): 520-536.
34. Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2014; 34 (1): 71-76.
35. Kon T, Mori F, Yanji F, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and neuronal nuclear inclusions in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 2014; 34 (1): 19-26.
36. Miyahara H, Natsumeda M, Yoshimura J, Okazaki K, Toyoshima Y, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. Neuronal differentiation associated with Gli3 expression predicts favorable outcome in patients with medulloblastoma. *Neuropathology* 2014; 34 (1): 1-10.
37. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuhira T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Htsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. Lack of genetic association between *TREM2* and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J Alzheimers Dis* 2014; 41 (4): 1031-1038.
38. Liu J, Yoneoka Y, Tanaka K, Satou H, Abe E, Watanabe N, Fujii Y, Takahashi H, Aoyama H. Pituitary intratumoral hemorrhage during radiation therapy following partial removal of giant pituitary adenoma: a case report. *Case Rep Clin Med* 2014; 3: 38-41
39. Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Ihoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T. Haploinsufficiency of *CSF-1R* and clinicopathological characterization in patients with HDLS. *Neurology* 2014; 82 (2): 139-148.
40. Bundo M, Toyoshima M, Ueda J, Nemoto-Miyauchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Okada Y, Akamatsu W, Kato M, Okano H, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K. Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* 2014; 81 (1): 1-8.

41. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73 (1): 30-38.
42. 佐藤晶、酒井直子、新保淳輔、橋立英樹、五十嵐修一、柿田明美、山崎元義. 著明な筋痙攣・線維束性収縮を伴い抗 VGKC 複合体抗体が高値であった筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例. *臨床神経* 2014; 54 (1): 32-37.

IV 共同研究

本病理学分野・デジタル医学分野は、文部科学省認定の新潟大学脳研究所「脳神経病理標本資源活用の先端的共同研究拠点」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、とくに進行性核上性麻痺（タウオパチー）、パーキンソン病（シヌクレイノパチー）や筋萎縮性側索硬化症(TDP-43プロテインオパチー)の臨床病理や病因解明に連な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
- (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、国立精神・神経医療研究センター病院、広島大学、国立成育医療センター病院
- (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 筑波大学、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27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. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and also neuronal nuclear inclusions, in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 34: 19-26, 2014
2. Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 34: 71-76, 2014
3. Mori F, Toyoshima Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. FUS co-localizes with polyglutamine, but not with TDP-43 in neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40: 351-355, 2014
4. Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Wakabayashi K, Baba M. Primary central nervous system lymphoma mimicking Bickerstaff's encephalitis. *Neurol Sci* 35: 139-141, 2014
5. Mori F, Watanabe Y, Miki Y, Tanji K, Odagiri S, Eto K, Wakabayashi K. Ubiquitin-negative, eosinophilic neuronal cytoplasmic inclusions associated with stress granules and autophagy: an immunohistochemical investigation of two cases. *Neuropathology* 34: 140-147, 2014
6. Miki Y, Mori F, Kon T, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Accumulation of the sigma-1 receptor is common to neuronal nuclear inclusions in various neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 34: 148-158, 2014
7. Miki Y, Mori F, Tanji K, Kurotaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. An autopsy case of incipient Pick's disease: Immunohistochemical profile of early-stage Pick body formation. *Neuropathology* 34: 386-391, 2014
8. Kobayashi T, Sugai M, Mori F, Wakabayashi K, Hakamada K. A morphometric investigation of pulmonary sympathetic innervation in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rats. *Hiroshima Med J* 65: 74-81, 2014
9. Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Itoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S. The kick-in system: a novel rapid knock-in strategy. *PLoS One* 9: e88549, 2014

10. Kon T, Funamizu Y, Miki Y, Tomiyama M, Baba M, Kurotaki H, Wakabayashi K. An autopsy case of meningeal carcinomatosis with parenchymal invasion through the cranial and spinal nerve roots. *Neuropathology* 34: 499-503, 2014
11. Tanji K, Miki Y, Ozaki T, Maruyama A, Yoshida H, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Phosphorylation of serine 349 of p62 in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol Comm* 2: 50, 2014
12. Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. K63-linked ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein. *J Biol Chem* 289: 18137-18151, 2014
13. Miki Y, Tanji K, Mori F, Wakabayashi K. Sigma-1 receptor is involved in degradation of intranuclear inclusions in a cellular model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 74C: 25-31, 2014
14. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Comm* 2:173, 2014
15. Tanji K, Mori F, Wakabayashi K. The Role of Atg8 Homologue in Lewy Body Disease. In: Hayat MA, ed. *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*. Volume 2, Amsterdam, Elsevier; p. 383-389, 2014
16. 若林孝一. レビー小体病における病変の拡大進展機構. *Dementia Japan* 28: 11-17, 2014
17. 若林孝一、丹治邦和. MSAとオートファジー. *臨床神経* 54: 966-968, 2014

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「神経変性疾患におけるユビキチン関連タンパク質の関与」 |
| 研究内容 | 神経変性疾患、特に異常タンパク質の蓄積や分解にユビキチン関連タンパク質 (NEDD8, NUB1など) が果たす役割について、剖検脳組織を用い研究を進めている。 |
| 参加機関 | 弘前大学脳神経病態研究施設脳神経病理学講座、ジョージア医科大学分子シャペロンセンター |

脳神経外科学分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授 藤井幸彦

准教授 岡本浩一郎、福多真史

助教 青木 洋

博士課程大学院生 小倉良介、岡田正康、鈴木倫明、藤原秀元、塚本佳広

II 研究活動

【基礎研究】

1. オートファジーに注目した悪性神経膠腫に対する新たな治療法の展開
2. MGMT 活性、IDH1 mutation の解析に基づく悪性神経膠腫の病態研究
3. フラビン蛍光イメージングを用いたてんかん発作発生機序の解明
4. ラット脳幹グリオーマモデルに対する CED(convection-enhanced delivery)法に関する研究
5. 先進的3次元工学を利用した脳神経外科手術シミュレーション／トレーニングシステムの開発・臨床応用
6. Multi-parametric MRI を用いた虚血性脳血管障害の病態解析
7. Neuromodulation を用いた感覚運動野皮質における機能代償機転の解明－fMRI を用いた研究
8. 近赤外分光法を用いた術前機能評価、てんかん焦点の病態解析

【臨床研究】

1. 悪性神経膠腫
2. 間脳・下垂体腫瘍
3. 小児脳腫瘍、先天奇形
4. 頭蓋底腫瘍
5. 機能性疾患
6. 虚血性脳血管障害
7. 脳動脈瘤、脳動静脈奇形
8. 脊椎・脊髄疾患

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Okamoto K, Kakita A, Takahashi H, Nakada T, Fujii Y. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neuropathol Commun.* 2(1):158, 2014
2. Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Yoshimura J, Yajima N, Saito A, Fujii Y. Clinical factors predicting outcomes after surgical resection for sporadic cerebellar hemangioblastomas. *World Neurosurg.* 82(5):815-21, 2014
3. Yoshimura J, Tsukamoto Y, Sano M, Hasegawa H, Nishino K, Saito A, Fukuda M, Okamoto K, Fujii Y. Successful removal of a huge hypervascular tentorial cavernous angioma after preoperative endovascular embolization. *J Neurosurg Pediatr.* 14(1):43-7, 2014

4. Harada A, Nishiyama K, Yoshimura J, Sano M, Fujii Y. Intraspinal lesions associated with sacrococcygeal dimples. *J Neurosurg Pediatr.* 14(1):81-6, 2014
5. Yuichiro Yoneoka, Naoto Watanabe, Mitsuo Kohno, Daisuke Satoh, Hitoshi Takahashi, Yukihiko Fujii. Technical note: Endoscopic resection of a dermoid cyst anchored to the anterior optic chiasm. *Interdisciplinary Neurosurgery* 1(2) 21-5, 2014
6. Yuichiro Yoneoka, Naoto Watanabe, Masayasu Okada, Kazuhiro Ando, Yukihiko Fujii Is Regression of Intracranial Germinoma Spontaneous or Diagnostic Radiation-Induced? A Case Report. *J Neurol Res.* 4(1):41-8, 2014
7. Nishikawa T, Okamoto K, Matsuzawa H, Terumitsu M, Nakada T, Fujii Y. Detectability of neural tracts and nuclei in the brainstem utilizing 3DAC-PROPELLER. *J Neuroimaging.* 24(3):238-44, 2014
8. Kurabe S, Itoh K, Matsuzawa H, Nakada T, Fujii Y. Expansion of sensorimotor cortical activation for unilateral hand motion during contralateral hand deafferentation. *Neuroreport.* 25(6):435-9, 2014
9. Ogura R, Yoshimura J, Sano M, Kawasaki S, Nishiyama K, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Entrapment of the inferior horns of the lateral ventricle with enlargement of the bilateral choroid plexus. *Neuropathology.* 34(2):210-3, 2014.

IV 共同研究

中枢神経原発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

神経内科学分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授	西澤 正豊	准教授	下畑 享良	講師	河内 泉
助教	高橋 哲哉	助教	赤岩 靖久		
助教	他田 正義	助教	金澤 雅人		
特任助教	堅田 慎一				
特任助教	中野 仁美				
救急部 特任助教	上村 昌寛				
技術職員	金子 三津子、川口 さやか、小山 美咲				

博士課程大学院生

須貝 章弘、手塚 敏之、石川 正典、樋口 真也、會田 泉、遠藤 寿子、竹内 亮子、穂苅 万李子、鳥谷部 真史、目崎 直実、三浦 健、下畑 敬子、佐藤 朋江、齋藤 理恵、宇津見 宏太、上村 昌寛

修士課程大学院生

三浦 南、藤田 菜摘

II 研究活動

【脳梗塞に対する血管保護療法の開発】

1) 研究の概要

下畑享良を中心とする研究グループ（高橋哲哉、金澤雅人、川村邦雄ら）は、脳梗塞の治療で現在最も有効とされる血栓溶解療法の弱点とされる合併症（脳出血）が、アンギオポイエチン1の血管における原書が引き金となって生じること、その補充療法は脳出血合併症を予防する治療戦略として有望であることを、世界ではじめて明らかにした（PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98639に発表）。この成果は新聞報道された。また血管保護作用に加え、神経細胞保護作用、炎症抑制作用を合わせもつ従来にない脳保護薬の候補分子としてプログラニューリンを同定し、国際特許出願（PCT出願）を行った。

2) 研究の成果

（論文）Kawamura K, Takahashi T, Kanazawa M, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of angiopoietin-1 on hemorrhagic transformation and cerebral edema after tissue plasminogen activator treatment for ischemic stroke in rats. PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98639.

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

【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。とくに神経内科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、循環器内科、摂食・嚥下機能回復部がチームを組織しMSA患者の診療に当たるといふ新しいチーム医療モデルを提唱した。本年度は睡眠呼吸障害、突然死防止を目的として行われる非侵襲的陽圧換気療法は1年程度しか継続できないこと、その原因として喉頭軟化症が重要であることを初めて明らかにした (Sleep Med. 2014;15:1147-9に発表)。

2) 研究の成果

2001年から進めている研究で、14年間で16の英文原著論文を報告した。

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

【4リピータウオパチーの臨床像に関する研究】

1) 研究の概要

4リピータウオパチーのひとつである進行性核上性麻痺 (PSP) は近年、さまざまな神経症状を呈しうることが明らかになっている。これまで、小脳症状を主徴とする小脳型PSP (PSP-C) という病型が存在することを報告し、さらにPSP-CとMSA-Cの鑑別に関する検討を行ったが、本年なPSP-Cの診断基準を作成し、国際学会に招待された (Cure PSP 2014)。さらに大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準についての検討も行い、論文発表した。

2) 研究の成果

(論文) Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, Oyake M, Aida I, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. Mov Disord. 2014;29:238-44.

(国際学会招待) Cure PSP, international research symposium 2014. Shimohata T, Kanazawa M, Takahashi H, Nishizawa M. Clinicopathological features and diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C)

【多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態メカニズムの検討】

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脱髄疾患である。これまでに河内泉を中心とする研究グループは、本邦のNMO症例、特に限局型NMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた (Neurology 2009;73:1628)。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的心理学的・病理学的特徴を解析し、その発症機序を世界に先駆けて発表した (Annals of Neurology 2013;73:65)。さらにMSの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)。

2) 研究の成果

1. Kawachi I, Nishizawa M. Gray matter involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2014;5(1):69-76. DOI: 10.1111/cen3.12077.
2. Kawachi I. Deep grey matter involvement in multiple sclerosis: key player or bystander? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(12):1293. doi:10.1136/jnnp-2014-308221.
3. Kawachi I, Saji E, Nishizawa M. Gray matter lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 2014;54(12),1060-1062. doi: 10.5692/clinicalneuro1.54.1060.
4. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014;14(1):3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
5. Akaza M, Tanaka K, Tanaka M, Sekiguchi T, Misawa T, Nishina K, Kawachi I, Nishizawa M, Mizusawa H, Yokota T. Can Anti-AQP4 Antibody Damage the Blood-Brain Barrier? *European Neurology* 2014;72(5-6):273-277. doi: 10.1159/000360619.
6. 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. III. 検査・診断法. 神経放射線学的検査 (MRI). *日本臨床* 2014;72(11):1976-1982.
7. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症における認知機能障害と神経放射線学的所見. 特集II 多発性硬化症の認知機能障害. *神経内科* 2014;80(5):574-580.
8. 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症のパラダイムシフト - 病態から治療まで. B. 各論. 2. 検査. f. 神経心理検査. *Clinical Neuroscience* 2014;32(11),1263-1266.
9. 河内泉, 西澤正豊. 特集: 自己免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしている? F. アクアポリン. 3. アクアポリンとNMO. *Clinical Neuroscience* 2014;33(1),83-87.
10. 穂苅万李子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識43. 8. 神経内科学分野. 2) 中枢神経系における自己免疫性疾患の画像診断. *医薬ジャーナル* 2014;50(8):1895-1899.

【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)。

2) 研究の成果

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Brain 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.
2. Yokoseki A, Nishizawa M, Kawachi I. Immune-mediated hypertrophic pachymeningitis: clinical significance of ANCA and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Clinical and Experimental Neuroimmunology 2014;5(3):275-276.
3. Kitahara M, Kanazawa M, Hatakeyama M, Yanagimura F, Sakagami T, Kawachi I, Nishizawa M. [A patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) presenting with diplopia and blepharoptosis: a case report]. Brain Nerve. 2014 Jul;66(7):880-1.
4. 横関明子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識43. 8. 神経内科学分野. 1) 中枢神経系の炎症性肉芽腫性疾患の画像診断. 医薬ジャーナル 2014;50(7):1693-1696.

【NMDA受容体抗体脳炎をはじめとした傍腫瘍性神経症候群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):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1)、Neurology誌 (Neurology 2013; 81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.) に報告した。さらに他の傍腫瘍性神経症候群を含めて臨床免疫像の解析を進めている。

2) 研究の成果

1. 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. 特集: 自己免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしている? C. VGKC. 3. VGKC 複合体抗体陽性脳炎. Clinical Neuroscience 2014;33(1), 45-48.

【自己炎症性症候群の発症メカニズムに関する検討】

1) 研究の概要

河内泉らの研究グループは徳島大学の安友康二先生との共同研究により、自己炎症性症候群のうちリポジストロフィーを呈する疾患の原因遺伝子が免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードするPSMB8であることを明らかにし、J Clin Invest誌に報告した (J Clin Invest 2011, 121:4150-60)。さらに他の自己炎症性症候群を含めて臨床免疫像の解析を進めている。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

- (1) Kawamura K, Takahashi T, Kanazawa M, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of angiotensin-1 on hemorrhagic transformation and cerebral edema after tissue plasminogen activator treatment for ischemic stroke in rats. PLoS One. 2014 Jun 4;9(6):e98639.

- (2) Shimohata T, Nakayama H, Aizawa N, Nishizawa M. Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 2014;15:1147-9.
- (3) Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, Oyake M, Aida I, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord.* 2014;29:238-44.
- (4) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.
- (5) Kawachi I, Nishizawa M. Gray matter involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2014;5(1):69-76. DOI: 10.1111/cen3.12077.
- (6) Kawachi I. Deep grey matter involvement in multiple sclerosis: key player or bystander? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(12):1293. doi:10.1136/jnnp-2014-308221.
- (7) Yokoseki A, Nishizawa M, Kawachi I. Immune-mediated hypertrophic pachymeningitis: clinical significance of ANCA and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2014;5(3):275-276.
- (8) Kitahara M, Kanazawa M, Hatakeyama M, Yanagimura F, Sakagami T, Kawachi I, Nishizawa M. [A patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) presenting with diplopia and blepharoptosis: a case report]. *Brain Nerve.* 2014 Jul;66(7):880-1.
- (9) Kawachi I, Saji E, Nishizawa M. Gray matter lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 2014;54(12),1060-1062. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.1060.
- (10) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014;14(1):3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
- (11) Akaza M, Tanaka K, Tanaka M, Sekiguchi T, Misawa T, Nishina K, Kawachi I, Nishizawa M, Mizusawa H, Yokota T. Can Anti-AQP4 Antibody Damage the Blood-Brain Barrier? *European Neurology* 2014;72(5-6):273-277. doi: 10.1159/000360619. Epub 2014 Oct 14.
- (12) 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症における認知機能障害と神経放射線学的所見. 特集 II 多発性硬化症の認知機能障害. *神経内科* 2014;80(5):574-580.
- (13) 河内泉, 西澤正豊. 慢性髄膜炎と髄膜脳炎. 新しい診断と治療の ABC 82 神経関連感染症 神経 7. 第3章神経感染症各論. 最新医学別冊 2014:81-90. ISSN 0370-8241 CODEN SAIGAK.
- (14) 横関明子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識 43. 8. 神経内科学分野. 1) 中枢神経系の炎症性肉芽腫性疾患の画像診断. *医薬ジャーナル* 2014;50(7):1693-1696.
- (15) 穂苅万李子, 河内泉, 西澤正豊. 連載 薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識 43. 8. 神経内科学分野. 2) 中枢神経系における自己免疫性疾患の画像診断. *医薬ジャーナル* 2014;50(8):1895-1899.
- (16) 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. III. 検査・診断法. 神経放射線学的検査 (MRI). *日本臨床* 2014;72(11):1976-1982.
- (17) 河内泉, 西澤正豊. 特集: 多発性硬化症のパラダイムシフト - 病態から治療まで. B. 各論. 2. 検査. f. 神経心理検査. *Clinical Neuroscience* 2014;32(11), 1263-1266.
- (18) 河内泉, 西澤正豊. 特集: 自己免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしてる? F. アクアポリン. 3. アクアポリンと NMO. *Clinical Neuroscience* 2014;33(1), 83-87.
- (19) 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. 特集: 自己免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしてる? C. VGKC. 3. VGKC 複合体抗体陽性脳炎. *Clinical Neuroscience* 2014;33(1), 45-48.

IV 共同研究

(1) Niigata MSA study (院内共同研究)

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

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

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

(2) 脳梗塞に対する血管保護療法の開発 (学外共同研究)

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

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

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

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授	中田 力	センター長
教授	五十嵐 博中	生体磁気共鳴学分野
教授	柿田 明美	デジタル医学分野
准教授	松澤 等	脳機能解析学分野
准教授	鈴木 清隆	生体磁気共鳴学分野
准教授	鈴木 雄治	臨床機能脳神経科学分野
准教授	ビンセント フーバー	臨床機能脳神経科学分野
准教授	辻田 実加	臨床機能脳神経科学分野
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	中村 亨弥	生体磁気共鳴学分野(超域学術院)
助教	山田 謙一	臨床機能脳神経科学分野
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(超域学術院)
助教	倉部 聡	臨床機能脳神経科学分野
実験助手	大湊 詩保	
実験助手	三富 明夫	
実験助手	五十嵐 妙	
大学院生	武田 基秀	
医局秘書	佐藤 直子	
医局秘書	松崎 玲奈	
医局秘書	遠藤 智代	
医局秘書	岡本 真梨	

II 主な研究活動

新潟大学脳研究所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）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及び実践を目指し、成果を上げてきた。

さらに、このプロジェクトは、特別経費（プロジェクト分）－国際的に卓越した教育研究機能の充実－として、脳の統合機構の解明を目的とした5年間（平成23年度～27年度）の文部科学省特別経費「意識の脳科学」へと引き継がれている。

尚、研究活動の成果については、以下の発表論文の報告に委ねることとする。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Igarashi H, Suzuki Y, Huber VJ, Ida M, Nakada T. N-acetylaspartate Decrease in Acute Stage of Ischemic Stroke: A Perspective from Experimental and Clinical Studies. *Magn Reson Med Sci*. Epub 2014 Dec 15.
2. Igarashi H, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. Water influx into cerebrospinal fluid is significantly reduced in senile plaque bearing transgenic mice, supporting beta-amyloid clearance hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2014 Dec;36(12):1094-8.
3. Suzuki K, Igarashi H, Huber VJ, Kitaura H, Kwee IL, Nakada T. Ligand-based molecular MRI; 0-17 JJVCPE amyloid imaging in transgenic mice. *J Neuroimaging*. 2014 Nov-Dec;24(6):595-8.
4. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Okamoto K, Kakita A, Takahashi H, Nakada T, Fujii Y. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Nov 7;2(1):158.
5. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014 Aug 28;55(4):328-36.
6. Otsu Y, Marcaggi P, Feltz A, Isope P, Kollo M, Nusser Z, Mathieu B, Kano M, Tsujita M, Sakimura K, Dieudonné S. Activity-Dependent Gating of Calcium Spikes by A-type K⁺ Channels Controls Climbing Fiber Signaling in Purkinje Cell Dendrites. *Neuron*. 2014 Oct 1;84(1):137-51.
7. Nakajima N, Ueda M, Igarashi H, Katayama Y. Transient disappearance of white matter lesions on correction of hyponatremia. *Neurol Clin Pract* 2014 June 4:266-267.
8. Kawamura K, Takahashi T, Kanazawa M, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of angiopoietin-1 on hemorrhagic transformation and cerebral edema after tissue plasminogen activator treatment for ischemic stroke in rats. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98639.
9. Kurabe S, Itoh K, Matsuzawa H, Nakada T, Fujii Y. Expansion of sensorimotor cortical activation for unilateral hand motion during contralateral hand deafferentation. *Neuroreport*. 2014 Apr 16;25(6):435-9.
10. Igarashi H, Tsujita M, Kwee IL, Nakada T. Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 170 JJVCPE MRI study in knockout mice. *Neuroreport*. 2014 Jan 8;25(1):39-43.
11. 植木智志 視神経炎と多発性硬化症 *眼科* 56: 923-928, 2014.
12. 植木智志 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎 敷島敬悟(編): *神経眼科診断クローズアップ*. 12-15, メジカルビュー社, 東京, 2014.
13. 植木智志 視神経炎の治療方針は最近変わったのですか あたらしい眼科 31(臨増): 132-133, 2014.
14. 岡本浩一郎, 野村俊春, 倉部聡, 塚本佳広, 棗田 学, 小倉良介, 五十川瑞穂, 青木洋, 金沢勉, 淡路正則, 稲川正一, 五十嵐博中, 藤井幸彦 マルチモダリティによる Head & Neck Imaging 2014 -最新技術が臨床にもたらす変革とベネフィット- 臨床編 I MRI のストラテジー & アウトカム 臨床施設からの報告 7. 脳腫瘍 - 神経膠腫の診断・鑑別診断, 術前情報取得における MRI の有用性 インナービジョン 2014 年 5 月号
15. 山野井理恵, 岡本浩一郎, 河村 和紀, 大久保真樹, 鈴木雄治, 中村亨弥 [150]H₂O OSEM 法 PET 画像での subset と iteration の組み合わせによる画素値の検討: FBP 法を基準として *核医学* 2014 ; 51(4): 373 -382

IV 共同研究

中核的研究拠点（COE）形成プログラム、連携融合事業「水分子の脳科学」からさらに特別経費「意識の脳科学」プロジェクトとして引き継がれ、ヒトの意識と心を司る脳機構の直接解明を実践する研究・教育の国際的拠点形成を推進している。

- | | | |
|-----|------|---|
| (1) | 研究題目 | 特別経費（プロジェクト分）「意識の脳科学」（平成23年～26年度）
国際的に卓越した教育研究拠点機能の充実 |
| | 研究内容 | 超高解像度水分子画像とアクアポリン-4分子画像とを駆使した国際研究組織の有機的統合により、水分子の動態解析を通してヒトの意識を司る脳の統合機構の解明を目指す。 |
| | 参加機関 | Neurology, University of California, Davis（米国） |
| | | |
| (2) | 研究題目 | C ¹¹ -AQP4分子画像法の臨床研究（平成23年～26年度） |
| | 研究内容 | 当施設で開発したAQP4リガンドの臨床応用を目指す。 |
| | 参加機関 | ガチョン医科大学（大韓民国） |

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授	池内 健
助 教	春日健作（超域学院）
助 教	宮下哲典（休職中）
研究員	菊地正隆 月江珠緒
技術職員	鷺見典子 深海晴代 古川英理 原 範和 佐藤怜奈 見田順子 河合麗子
事務職員	高殿恵子

II 研究活動

- (1) 全国の認知症関連疾患・遺伝子解析センターとして活動している。特にアルツハイマー病については国内最大のゲノムDNAを集積している。また、家族性アルツハイマー病の遺伝子解析を全国の各施設から依頼を受け、支援を行っている。
- (2) 共同研究として
 - 2-1) 国際共同研究DIAN-Japanプロジェクトの生化学・遺伝子解析コア活動
 - 2-2) 国内多施設共同研究 JALPAC 研究の生体試料バンク活動
 - 2-3) 佐渡島の島民を対象にした臨床疫学研究「PROST (Project in SADO for Total Health)」に携わっている。これらのプロジェクトで収集したヒトリソース（血液、血しょう、血清、脳脊髄液、尿、不死化リンパ球、死後脳組織、ゲノムDNA、RNA等）を管理・保管している。
- (3) 全国共同利用・共同研究の推進に、次世代シーケンサーを中心とした大型設備の活用及び技術を提供している。
- (4) 当分野の個別研究として
 - 4-1) アルツハイマー病のゲノム解析
 - 4-2) ヒト凍結脳を用いたアルツハイマー病の病勢を反映する遺伝子の網羅的解析研究
 - 4-3) 生体試料を用いたアルツハイマー病のバイオマーカー解析を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Tokutake T, Ishikawa A, Yoshimura N, Miyashita A, Kuwano R, Nishizawa M, Ikeuchi T. Clinical and neuroimaging features of patient with early-onset Parkinson's disease with dementia carrying SNCA p.G51D mutation. *Parkinsonism & Related Disord* 20:262-264, 2014
2. Kasuga K, Konno T, Saito K, Ishihara A, Nishizawa M, Ikeuchi T. A Japanese family of idiopathic basal ganglia calcification with novel *SLC20A2* mutation presenting late-onset hallucination and delusion. *Journal of Neurology* 261:242-244, 2014

3. Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T. Haploinsufficiency of *CSF-1R* and Clinicopathological Characterization in patients with HDLS. *Neurology* 82:139-148, 2014
4. Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Arai T, Kuwano R, Ikeuchi T, Takeda M. Relative Ratio and Level of Amyloid- β 42 Surrogate in Cerebrospinal Fluid of Familial Alzheimer Disease Patients with Presenilin 1 Mutations. *Neurodegener Disease* 13:166-70, 2014
5. Miyashita A, Hatsuta H, Kikuchi M, Nakaya A, Saito Y, Tsukie T, Hara K, Ogishima S, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. Genes associated with the progression of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brain. *Translational Psychiatry* 4, e396, 2014
6. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakajima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. Lack of genetic association between *TREM2* and late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Journal of Alzheimer's disease* 41:1031-1038, 2014

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：原因となる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。認知症を発症するに至るバイオマーカーの変化を明らかにするプロジェクトである。
 参加機関：大阪市立大学、弘前大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、先端医療センター、東北大学、大分大学、山梨大学、熊本大学
- (2) 研究題目：「認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究」
 研究内容：アルツハイマー病の発症に関与する遺伝的リスクを明らかにする目的で縦断的コホート研究を行うと共に、家族性アルツハイマー病同胞発症例の遺伝子解析によりレアバリエントによるリスク多型の同定を試みる。
 参加機関：東京大学
- (3) 研究題目：「神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）の診断基準の策定」
 研究内容：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）について遺伝子診断で確定診断された症例を用い、臨床・画像的な特徴を明らかにするとともに、診断基準を策定する。
 参加機関：信州大学、京都府立医科大学、徳島大学

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授	笹岡	俊邦
助教	藤澤	信義
助教	前田	宜俊
特任助教	小田	佳奈子
フェロー	横山	峯介
非常勤講師	佐藤	俊哉
技術専門職員	田中	稔
事務職員	加藤	明子
技術職員	那須野	純映
事務補佐員	田代	智子
事務補佐員	久住	真由美
派遣技術職員	山本	美丘
派遣技術職員	酒井	清子
派遣技術職員	神保	幸弘
派遣技術職員	千葉	さおり
派遣技術職員	馬川	恵梨子

II 研究活動

(1) パーキンソン病の運動障害の機構解明のため、D1ドーパミン受容体(D1R)を介する「直接路」およびD2ドーパミン受容体(D2R)を介する「間接路」に着目し、D1R・D2Rを経由する情報の運動制御の役割の解明研究を進めている。D1Rコンディショナル遺伝子発現マウスを用いてD1Rのみを発現/欠損させる実験系で、D1Rを介する「直接路」が運動量を維持し運動を促進することを見出した。さらにD2Rの役割について、線条体のコリン作動性介在神経細胞においてD2RがGABAの放出を制御していることを見出した。

(2) マイクロインジェクション法による標的遺伝子改変マウスの作成に挑戦している。人工制限酵素技術の先駆けとなったZinc-Finger Nuclease (ZFN) 技術を2011年に導入、さらに第三世代の改変技術であるCRISPR/Casシステムの導入にも成功した。本技術は、遺伝子改変動物作成のハードルを一気に下げ、今後の研究発展に必須であるため、当分野でも自在に扱える態勢を整えている。

(3) 生殖工学的技術を用い、ドーパミン特異受容体欠損マウス等の脳・神経系疾患の病態モデルをはじめ、各種遺伝子改変マウスを供給しているが、この技術を用いて生まれたマウスは、体重が増加する傾向にあることを見いだした。そこで生殖工学的操作で必須である体外培養が初期胚の発生および個体発生に影響を及ぼすか明確にする必要があり研究を行っている。これまでに体外培養胚のインプリント遺伝子に発現変化があることが分かった。

(4) 動物実験施設の老朽化と耐震性強化のため、平成25年に大規模改修工事を行い、仮施設での実験継続から改修施設への移転、再立ち上げを経て、平成26年より本格稼働を開始した。その後、標

準操作手順書（SOP）の改正を重ねると同時に、空調監視システムや非常電源回路等の設備の改善を行い、より適正な動物実験の実施に向けた取り組みを推進した。これまでの経過を第48回日本実験動物技術者協会総会等で発表した。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Nagaoka T, Ohashi R, Inutsuka A, Sakai S, Fujisawa N, Yokoyama M, Huang YH, Igarashi M, and Kishi M.
The Wnt/Planar cell polarity pathway component Vangl2 induces synapse formation through direct control of N-Cadherin.
Cell Reports 6: 916-927, 2014 Mar 13
- (2) Sato A, Sasaoka T, Nishijo T, Momiyama T.
GABAergic synaptic transmission onto striatal cholinergic interneurons in dopamine D2 receptor knock-out mice.
Neuroscience. 2014 Mar 28;263:138-47. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.010. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24434772
- (3) Miyoshi K, Kasahara K, Murakami S, Takeshima M, Kumamoto N, Sato A, Miyazaki I, Matsuzaki S, Sasaoka T, Katayama T, Asanuma M.
Lack of dopaminergic inputs elongates the primary cilia of striatal neurons.
PLoS One. 2014 May 15;9(5):e97918. doi: 10.1371/journal.pone.0097918. eCollection 2014. PMID: 24830745
- (4) Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki JI, Mishina M, Funabiki K, Nabeshima YI. Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus.
Mol Brain. 2014 Jun 4;7(1):44. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24893573.
- (5) Nakamura T, Sato A, Kitsukawa T, Momiyama T, Yamamori T, Sasaoka T.
Distinct motor impairments of dopamine D1 and D2 receptor knockout mice revealed by three types of motor behavior.
Front Integr Neurosci. 2014 Jul 15;8:56. doi: 10.3389/fnint.2014.00056. eCollection 2014. PMID: 25076876

IV 共同研究

以下の共同研究課題について、胚操作実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 平成25～27年度 基盤研究（A）
TDP43の調節機能に注目したALSの病態機序の解明
研究代表者：西澤 正豊 教授

- (2) 平成25～27年度 基盤研究 (B)
脳小血管病の解明と治療方法の確立：CARASILの病態機序からのアプローチ
研究代表者：小野寺 理 教授
- (3) 平成24～26年度 厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
TGF- β シグナルに注目したCARASILの画期的治療方法の開発
研究代表者：野崎 洋明 助教
- (4) 平成25～27年度 厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
新評価方法を用いたフォールディング病の分子シャペロン療法を検討
研究代表者：小野寺 理 教授
- (5) 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
- (6) 平成26年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
PNPLA6遺伝子の脳における機能-有機リン被爆との関連から
研究代表者：木村 穰 教授（東海大学）
- (7) 平成26年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
ドーパミン受容体ノックアウトマウスを用いた中枢シナプス伝達機構の解析
研究代表者：靱山 俊彦 教授（東京慈恵会医科大学）
- (8) 平成26年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
BQLN2コンディショナルノックアウトマウスの解析に基づく神経変性機序の解明
研究代表者：田中 章景 教授（横浜市立大学）
- (9) 平成26年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
哺乳類中枢神経系における神経回路形成の遺伝学的解析
研究代表者：岩里 琢治 教授（国立遺伝学研究所）
- (10) 平成26年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
大脳基底核内情報伝達におけるドーパミン神経伝達の機能の解析
研究代表者：南部 篤 教授（自然科学研究機構生理学研究所）
- (11) 平成26年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ドーパミン受容体変異マウスを用いた不安様行動発症機序の解明
研究代表者：高橋 正身 教授（北里大学）
- (12) 平成26年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
胎仔期および発達期の脳におけるドーパミン受容体DIRの機能解析
研究代表者：大久保 直 准教授（北里大学）

- (13) 平成26年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
APP細胞内ドメインの神経毒性の解析
研究代表者：中山 耕造 講師（信州大学）
- (14) 平成26年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ドパミン-D1Rシグナルが心不全に果たす役割の解明
研究代表者：小室 一成 教授（東京大学）

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

教授 小野寺 理
助教 石原 智彦
技術職員 廣川 祥子

II 研究活動

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

遺伝性脳小血管病，特にcerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CARASIL）について，分子病態機序からの分析・解明を行っている．本年度は，既報のCARASIL症例について，臨床的，分子病態学的な検討を加えた総説をstroke誌に発表した．本誌は脳卒中分野で最も権威ある学会誌である．本学会誌の日本からの総説論文は極めて希であり，過去10年間の118本の掲載総説のうち，日本からの総説は本総説のみである．これは国際的に本研究の評価が極めて高く，本研究領域の第一人者として認知されていることを示すものである．

ALSについては，TDP-43 mRNAの局在・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，ミトコンドリア代謝関連蛋白質 mRNAについての研究を行い，国内外の学会にて発表を行っている．また2014年10月には，機能性RNA代謝に関連した研究について第一回 新潟大学学長賞（若手教員研究奨励）を受賞している．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．

共同研究では，厚生労働省研究費補助金により，“TGF- β シグナルに注目したCARASILの画期的治療方法の検討”を推進し，新たなCARASILの分子標的療法を開発した．

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke* 2014;45:3447-3453.
2. Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2014;40:783-788

3. Onodera O, Ishihara T, Shiga A, Ariizumi Y, Yokoseki A, Nishizawa M. Minor splicing pathway is not minor any more: implications for the pathogenesis of motor neuron diseases. *Neuropathology*, 2014;34:99-107
4. Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T. Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology*, 2014;82:139-148
5. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet journal of rare diseases*, 2014;9:118
6. Kensaku Kasuga, Takuya Konno, Kento Saito, Ayako Ishihara, Masatoyo Nishizawa, Takeshi Ikeuchi. A Japanese family with idiopathic basal ganglia calcification with novel SLC20A2 mutation presenting with late-onset hallucination and delusion. *J Neurol* 2014 Jan;261(1):242-244
7. Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2014;40:551-563
8. Kimura T, Jiang H, Konno T, Seto M, Iwanaga K, Tsujihata M, Satoh A, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Bunina bodies in motor and non-motor neurons revisited: a pathological study of an ALS patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 2014;34:392-39
9. Chizuru Akimoto, Alexander E Volk, Marka van Blitterswijk, Marleen Van den Broeck, Claire S Leblond, Serge Lumbroso, William Camu, Birgit Neitzel, Osamu Onodera, Wouter van Rheenen, Susana Pinto, Markus Weber, Bradley Smith, Melanie Proven, Kevin Talbot, Pamela Keagle, Alessandra Chesi, Antonia Ratti, Julie van der Zee, Helena Alstermark, Anna Birve, Daniela Calini, Angelica Nordin, Daniela C Tradowsky, Walter Just, Hussein Daoud, Sabrina Angerbauer, Mariely DeJesus-Hernandez, Takuya Konno, Anjali Lloyd-Jani, Mamede de Carvalho, Kevin Mouzat, John E Landers, Jan H Veldink, Vincenzo Silani, Aaron D Gitler, Christopher E Shaw, Guy A Rouleau, Leonard H van den Berg, Christine Van Broeckhoven, Rosa Rademakers, Peter M Andersen, Christian Kubisch. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. *J Med Genet* 2014 Jun;51(6):419-424
10. 上村昌寛, 野崎洋明, 西澤正豊, 小野寺理. CADASILとCARASIL. *日本臨床* 2014;72:619-623.

11. 関根有美, 野崎洋明, 西澤正豊, 小野寺理. CADASIL, CARASILの分子病態機序. 日本臨床 2014;72:148-151.
12. 他田正義, 池内 健. HDLS. 医学のあゆみ 2014;59:435
13. 小野寺理. 脳小血管病. 医学のあゆみ 2014;59:436
14. 酒井直子, 石原智彦, 小野寺理, 西澤正豊. ALS10 (TARDBP遺伝子変異によるALS) . 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ, 2014;27:491-495
15. 手塚敏之, 西澤正豊, 野崎洋明, 小野寺理. CADASIL, CARASILの病態機序. 血管医学 2014;15:51-58.
16. 野崎洋明, 西澤正豊, 小野寺理. CARASILの新しいトピックス. 分子脳血管病 2014;13:179-181.
17. 伊藤岳, 西澤正豊, 小野寺理. 炎症と神経変性. BRAIN MEDICAL 26(3): 259 -263 2014
18. 今野卓哉, 他田正義, 他田真理, 西澤正豊, 池内健. 軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) と CSF-1R 遺伝子変異. BRAIN and NERVE-神経研究の進歩, 2014;66:581-590
19. 横関明男. 眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症 (EAOH) の臨床病型と分子病態メカニズムの解明. 新潟医学会雑誌, 2014;128:1-6
20. 石原智彦, 柿田明美, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊. ALS における spliceosome 異常. 臨床神経学, 2014;54:1155-1157

IV 共同研究

1. 研究題目 「TGF- β シグナルに注目したCARASILの画期的治療方法の検討」
 研究内容 CARASILモデルマウスを用いた分子標的療法の開発
 参加機関 北里大学
2. 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と血管病理の解析
 参加機関 国立循環器病循環器病研究センター

プロジェクト研究分野

I 研究組織（構成員 平成27年3月31日現在）

准教授	鷺山 和雄	助教	棗田 学（留学中）
技術職員	小林 一雄		
研究員	薄井 宏	研究員	小林 徹

II 研究活動

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

脳腫瘍に関しては、近年では、癌抑制遺伝子をCre/loxPシステムを用いて、細胞選択的に破壊することによる脳腫瘍モデルマウスの病態観察をおこなっているが、本年度は、コンディショナルノックアウト法を用いて、細胞選択的なPtc遺伝子の機能破壊が脳腫瘍の発生に繋がること実験的に証明した。発生した腫瘍はヒト髄芽腫に類似し、小脳原発であった。播種は特徴的で、その様態を解析中である。また、ヒト脳腫瘍の分化にかかわる研究では、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種である Glypican 3 が頭蓋内胚細胞性腫瘍、特に卵黄囊腫に特徴的に発現することを明らかにした。

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) 森 秀樹、市川富雄、小林一雄、鷺山和雄：頭蓋内原発胚細胞性腫瘍における Glypican 3の発現様式. *Brain Tumor Pathology*. 31(suppl): p105, 2014.
- (2) 熊西敏郎、鈴木 論、若宮富浩、竹下岩男、薄井 宏、鷺山和雄、丸山 暁、竹内幸美：実験的マウス脳腫瘍細胞の発生母細胞（第3報）：神経幹細胞マーカー Sox 2 発現からみた解析. *Brain Tumor Pathology*. 31(suppl): p104, 2014.
- (3) Natsumeda M, Nakazawa G, Murakami T, Torii S, Ijichi T, Ohno Y, Masuda N, Shinozaki N, Ogata N, Yoshimachi F, Ikari Y. : Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy.. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Nov 7;2(1):158. doi: 10.1186/s40478-014-0158-y.

IV 共同研究

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