

## 2. 各分野の研究活動



## 分子神経生物学分野

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	那波 宏之	特任助手	北山 栄子
准教授	武井 延之	博士課程大学院生	湯川 尊行
助教	難波 寿明		甲斐 竜太
助教	岩倉 百合子		小林 雄太郎
特任助教	外山 英和		
特任助教	稲葉 洋芳	修士課程大学院生	鬼川 真希

### II 研究活動

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

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

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

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

Yukawa T, Iwakura Y, Takei N, Saito M, Watanabe Y, Toyooka K, Igarashi M, Niizato K, Oshima K, Kunii Y, Yabe H, Matsumoto J, Wada A, Hino M, Iritani S, Niwa SI, Takeuchi R, Takahashi H, Kakita A, Someya T, Nawa H. Pathological alterations of chondroitin sulfate moiety in postmortem hippocampus of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018 Dec;270:940-946. doi: 10.1016/j.psychres.2018.10.062.

Takahashi M, Kitaura H, Kakita A, Kakihana T, Katsuragi Y, Nameta M, Zhang L, Iwakura Y, Nawa H, Higuchi M, Komatsu M, Fujii M. USP10 Is a Driver of Ubiquitinated Protein Aggregation and Aggresome Formation to Inhibit Apoptosis. *iScience.* 2018 Nov 30;9:433-450. doi: 10.1016/j.isci.2018.11.006.

Xu C, Li Q, Efimova O, He L, Tatsumoto S, Stepanova V, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P, Go Y. Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions *Genome Res.* 2018 Aug;28(8):1097-1110. doi: 10.1101/gr.231357.117.

Matsumoto J, Nagaoka A, Kunii Y, Miura I, Hino M, Niwa SI, Nawa H, Takahashi H, Kakita A, Yabe H. Effects of the -141C insertion/deletion polymorphism in the dopamine D2 receptor gene on the dopamine system in the striatum in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018 Jun;264:116-118. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.029.

Hoshi O, Sugizaki A, Cho Y, Takei N. BDNF Reduces eEF2 Phosphorylation and Enhances Novel Protein Synthesis in the Growth Cones of Dorsal Root Ganglia Neurons. *Neurochem Res.* 2018 Jun;43(6):1242-1249. doi: 10.1007/s11064-018-2541-8.

### IV 共同研究

- (1) 研究題目：「創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発」  
研究内容：ヒトiPS由来神経細胞を用いて分化誘導、機能評価の手法を標準化し、創薬／安全性に利用する。  
参加機関：大阪医療センター、群馬大学、東京大学
- (2) 研究題目：「ヒトを特徴づける脳比較トランスクリプトーム・比較メチローム解析」  
研究内容：ヒト及び霊長類でジンクフィンガー遺伝子群に着目し、発現比較及びゲノムメチル化比較を行い、ヒトを特徴づける遺伝子を探索する。  
参加機関：京都大学霊長類研究所 郷 康広
- (3) 研究題目：「統合失調症におけるドパミンシグナルの変調」  
研究内容：死後脳を用いて統合失調症におけるドパミン関連分子のゲノム解析及び発現解析を行う。  
参加機関：福島県立医科大学 國井泰人
- (4) 研究題目：「霊長類をもちいた統合失調症モデル動物の作成」  
研究内容：マーモセットを用いた統合失調症モデルの樹立を目指す。  
参加機関：京都大学霊長類研究所 中村克樹

## 細胞病態学分野

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授 三國 貴康  
准教授 内ヶ島 基政  
助教 内田 仁司

### II 研究活動

ヒトや動物は、様々なことを学習し、脳で記憶している。このとき脳では何が起きているのだろうか？嫌いな勉強はなかなか覚えられず、覚えてもすぐに忘れてしまいがちである。一方で、好きな遊びの内容はすぐに覚えられ、ずっと覚えていられる。学習や記憶を可能にする脳の仕組み、記憶を長続きさせる仕組み、思い出す仕組み、忘れてしまう仕組みを、私たちは明らかにしたいと考えている。

また、最近では、発達障害に対する社会的関心が高まっている。発達障害の人とそうでない人との違いは、脳にあると考えられている。では、発達障害の人とそうでない人で、脳の中の何が違うのだろうか？発達障害の症状につながる脳の仕組みを、私たちは明らかにしたいと考えている。

これまでに私たちは、生体脳内でのゲノム編集技術「SLENDR法」や「vSLENDR法」を開発し、脳での特定の内在性タンパク質の挙動を高精度にイメージングできるようにした (*Cell* 2016, *Neuron* 2017)。これらの技術開発により、従来の方法では解決できなかった様々な脳神経科学の問題に挑めるようになってきている。この「SLENDR法」「vSLENDR法」に加えて、現在研究室では、生体脳内で特定の分子・細胞・回路を選択的に標識し、行動中の動物において特定の分子・細胞・回路の動態をイメージングし、操作する技術を開発している。本研究室で開発した技術に加えて、2光子イメージング、ウイルスや電気パルスによる遺伝子導入、光遺伝学、パッチクランプ電気生理、分子生物学などの先端技術を駆使して、学習・記憶の「生理」と発達障害の「病態」を、分子・細胞・回路のマルチレベルで明らかにすることを目指している。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Péterfi Z, Farkas I, Denis RGP, Farkas E, Uchigashima M, Füzesi T, Watanabe M, Lechan RM, Liposits Z, Luquet S, Fekete C. Endocannabinoid and nitric oxide systems of the hypothalamic paraventricular nucleus mediate effects of NPY on energy expenditure. *Mol Metab.* 2018 Dec;18:120-133.
2. Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, Kawaguchi Y, Kato S, Uchigashima M, Watanabe M, Yamanaka K, Enomoto K, Chiken S, Sano H, Soma S, Yoshida J, Samejima K, Ogawa M, Kobayashi K, Nambu A, Isomura Y, Kimura M. Monitoring and Updating of Action Selection for Goal-Directed Behavior through the Striatal Direct and Indirect Pathways. *Neuron.* 2018 Sep 19;99(6):1302-1314.
3. Mao W, Salzberg AC, Uchigashima M, Hasegawa Y, Hock H, Watanabe M, Akbarian S, Kawasaki YI, Futai K. Activity-Induced Regulation of Synaptic Strength through the Chromatin Reader L3mbtl1. *Cell Rep.* 2018 Jun 12;23(11):3209-3222.

4. Uchida H, Matsumura S, Katano T, Watanabe M, Schlossmann J, Ito S. Two isoforms of cyclic GMP-dependent kinase-I exhibit distinct expression patterns in the adult mouse dorsal root ganglion. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918796409.
5. Uesaka N, Abe M, Konno K, Yamazaki M, Sakoori K, Watanabe T, Kao T, Mikuni T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Retrograde signaling from Progranulin to Sort1 counteracts synapse elimination in the developing cerebellum. *Neuron*, 2018; 97(4):796–805.

#### IV 共同研究

- (1) 研究題目 「生体脳内での神経シナプス活動の時空間マッピング」  
 研究内容 二光子体積イメージング法の開発と応用  
 参加機関 山梨大学
- (2) 研究題目 「生体脳内での神経細胞内シグナルの時空間マッピング」  
 研究内容 細胞内シグナルプローブの開発と応用  
 参加機関 鹿児島大学、東京大学、山梨大学
- (3) 研究題目 「発達期生体脳でのシナプス分子イメージング」  
 研究内容 シナプス分子のプローブの開発と応用  
 参加機関 熊本大学
- (4) 研究題目 「神経伝達物質の放出機構」  
 研究内容 神経伝達分子プローブの開発と応用  
 参加機関 北京大学

I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

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

II 研究活動

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

- 1) 連合野機能の解析1：大阪大学の八木らと共同で神経特異的な細胞接着因子プロトカドヘリンの多様性減少マウスの解析を行っている。連合野の中でも後部頭頂連合野は視覚と体性感覚の統合機能を有すると考えられている。マウスに前後に動く移動縞刺激とヒゲ刺激を同時に与えたときに、両者の方向が異なる場合に後部頭頂連合野が大きく活動したことから、この連合野が予測誤差検出機能を持つことを明らかにした。この後部頭頂連合野の応答が、入力誤差が大きいほど強くなること、幼少時からの学習に依存すること、プロトカドヘリンの多様性減少マウスでは消失することを見出した。
- 2) 連合野機能の解析2：マウス頭頂連合野の神経活動を操作して、それにより誘起される大脳皮質応答を、フラビン蛋白蛍光イメージング法で解析した。頭頂連合野を活性化すると、視覚野の神経活動は抑制され、視覚刺激に対する視覚応答も抑圧されることを見つけた。逆に、頭頂連合野を不活性化すると視覚応答は増強した。これらの結果より、頭頂連合野が視覚野を常に抑制していることを明らかにした。2光子顕微鏡によるカルシウムイメージングで解析したところ、この抑制機能を破壊したマウスでは、視覚野興奮性ニューロンの方位選択性が鈍くなっており、頭頂連合野から視覚野への抑制投射が注意という高度な脳機能に働く神経回路メカニズムの一部であるとの洞察を得た。
- 3) 聴覚野の解析：マウス聴覚野では、これまで電気生理学的手法による古典的な領野分類しかなかったが、フラビン蛋白蛍光イメージングを用いて詳細に領野の活動を記録し、同定した領野にトレーサーを打ち込むことによって、入力を受ける内側膝状体の部位を確認するという研究を行っている。特に今年度は二次聴覚野と扁桃体との結合様式を詳しく解析し、強い双方向結合を持つことを明らかにした。
- 4) 行動学的解析：マウスの図形認知機能を解析するには、通常、実験者の手間と時間を多大に必要とする。そこで、マウスのホームケージに小型ディスプレイと左右二本の給水口を設け、飼育環境下で行動解析を自動的に行う装置を開発した。図形を提示したサイドの給水口を舐める学習は、数日で80%以上の正答率を示す程度にマウスを訓練することができた。次の段階として、特定の図形と報酬との関連性を覚える学習も、一週間程度で80%以上の正答率を示すまでに訓練できるようになった。しかし、さらに次の段階として、ある図形から別の図形に

変化した（あるいはしない）場合を認知して応答する学習を試みたが、マウスのパフォーマンスが低く、成績も不安定であり、学習方法を改良していく必要があると思われる。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Ohga S, Tsukano H, Horie M, Terashima H, Nishio N, Kubota Y, Takahashi K, Hishida R, Takebayashi H, Shibuki K, Direct Relay Pathways from Lemniscal Auditory Thalamus to Secondary Auditory Field in Mice. *Cereb Cortex*, 28, 4424-4439, 2018.

(2) Nishio N, Tsukano H, Hishida R, Abe M, Nakai J, Kawamura M, Aiba A, Sakimura K, Shibuki K, Higher visual responses in the temporal cortex of mice. *Sci Rep*, 8, 11136, 2018.

(3) Yamagishi T, Yoshitake K, Kamatani D, Watanabe K, Tsukano H, Hishida R, Takahashi K, Takahashi S, Horii A, Yagi T, Shibuki K, Molecular diversity of clustered protocadherin- $\alpha$  required for sensory integration and short-term memory in mice. *Sci Rep*, 8, 9616, 2018.

(4) Maniwa K, Yamashita H, Tsukano H, Hishida R, Endo N, Shibata M, Shibuki K, Tomographic optical imaging of cortical responses after crossing nerve transfer in mice. *PLoS One*, 13, e0193017, 2018.

### 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

### 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31年3月31日現在）

##### I - 1 病理学分野

教授	柿田 明美	技術職員	丹田 智恵子
准教授	豊島 靖子		濁川 慎吾
助教	清水 宏		高崎 順子
助教	他田 真理		田中 優子
助教	北浦 弘樹	事務職員	吉田 真理子
特別研究員	田中 英智		笠原 香織
			樋口 有紀
		大学院博士課程	伊藤 絢子
			中原 亜紗
			竹島 明
			（神経内科）
			張 璐
			（留学生）
			金丸 優
			（脳神経外科）
			崔 博
			（留学生）

##### I - 2 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
助教	齋藤 理恵

#### II 研究活動

病理学分野と脳疾患標本資源解析学分野は、神経・精神疾患の剖検例を対象とした臨床病理、および脳腫瘍やてんかん原性脳病巣等の手術・生検例を対象とした外科病理を行っており、また脳神経疾患の病態形成機序を明らかにする研究を進めている。

#### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Yukawa T, Iwakura Y, Takei N, Saito M, Watanabe Y, Toyooka K, Igarashi M, Niizato K, Ohima K, Kunii Y, Yabe H, Matsumoto J, Wada A, Hino M, Iritani S, Niwa S, Takeuchi R, Takahashi H, Kakita A, Someya T, Nawa H. Pathologic alterations of chondroitin sulfate moiety in the postmortem hippocampus of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2018; 270: 940-946. doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.062.
2. Takahashi M, Kitaura H, Kakita A, Kakihana T, Katsuragi Y, Nameta M, Zhang L, Iwakura Y, Nawa H, Higuchi M, Komatsu M, Fujii M. USP10 is a driver of ubiquitinated protein aggregation and aggresome formation to inhibit apoptosis. *iScience* 2018; 9: 433-450. doi: 10.1016/j.isci.2018.11.006.

3. Motoki M, Nakajima H, Sato T, Tada M, Kakita A, Arawaka S. Neuronal intranuclear inclusion disease showing intranuclear inclusions in renal biopsy 12 years earlier. *Neurology* 2018; 91 (19): 884-886. doi: 10.1212/WNL.0000000000006480.
4. Ito J, Shimada T, Tada M, Shimizu H, Wakabayashi M, Yokoseki A, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Clinicopathologic features of two patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis who maintained communication ability for over 30 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; 77 (11): 981-986. doi: 10.1093/jnen/nly082.
5. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Altered expressions of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human temporal cortex with Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44 (6): 628-638. doi: 10.1111/nan.12475.
6. Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and *MNI* rearrangement. *Brain Pathol* 2018; 28 (5): 684-694. doi: 10.1111/bpa.12565.
7. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Autophagy mediators (FOXO1, SESN3 and TSC2) in Lewy body disease and aging. *Neurosci Lett* 2018; 684: 35-41. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.052.
8. 豊島靖子、柿田明美. 神経 (2) 変性・炎症. カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断. 第6版. (監修) 赤木忠厚、松原修、真鍋俊明、(編集) 吉野正、小田義直、坂元亨宇、森井英一. 医歯薬出版, 東京. pp. 473-505 (total 699 pages). 2018年9月10日.
9. Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shizimu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Lino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents. *Cell Rep* 2018; 24 (8): 2196-2210.e9. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.056.
10. Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, Igarashi S, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous *HTRAI* mutation. *Neuropathology* 2018; 38 (4): 428-432. doi: 10.1111/neup.12473.
11. Xu C, Li Q, Efimova O, He L, Tatsumoto S, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P, Go Y. Human-specific features of special gene expression and regulation in eight brain regions. *Genome Res* 2018; 28 (8): 1097-1110. doi: 10.1101/gr.231357.117. IF = 11.9
12. 北浦弘樹、柿田明美. フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析. *Clin Neurosci* 2018; 36 (8): 970-972.
13. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee I, Nakada T. Aquaporin PET differentiates between grade III and IV human astrocytoma. *Neurosurgery* 2018; 82 (6): 842-846. doi: 10.1093/neuros/nyx314.
14. Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M. Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background. *Neuropathology* 2018; 38 (3): 300-304. doi:10.1111/neup.12450.
15. Matsumoto J, Nagaoka A, Kunii Y, Miura I, Hino M, Niwa S, Nawa H, Takahashi H, Kakita A, Yabe H. Effects of the -141C insertion/deletion polymorphism in the dopamine D2 receptor gene on the dopamine system in the striatum in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2018; 264: 116-118. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.029.

16. 齋藤理恵、伊藤慎治、野崎洋明、柿田明美. 遺伝性脳血管障害の神経病理. 特集：神経病理：update. 神経内科 2018; 88 (5): 516-523.
17. 田中英智、豊島靖子、柿田明美. Globular glial tauopathyの神経病理. 特集：神経病理：update. 神経内科 2018; 88 (5): 477-482.
18. 他田真理、柿田明美. 前頭側頭葉変性症の組織学的分類. 特集：非アルツハイマー型認知症の病理学. Brain Nerve 2018; 70 (5): 501-516. doi: 10.11477/mf.1416201033.
19. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Yurino H, Higasa K, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Nakamoto F, Kanda J, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kurohane Y, Hasegawa N, Kanazawa N, Kondo T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Sakiyama Y, Ohtsuka M, Ueki A, Kaida K, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Kira J, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Intronic TTTCA and TTTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy. Nat Genet 2018; 50 (4): 581-590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.
20. Sugita Y, Furuta T, Ohshima K, Komaki S, Miyoshi J, Morioka M, Abe H, Tsukamoto Y, Takahashi H, Kakita A. The perivascular microenvironment in Epstein-Barr virus positive primary central nervous system lymphoma: the role of programmed cell death protein 1 and programmed cell death ligand 1. Neuropathology 2018; 38 (2): 125-134. 10.1111/neup.12435.
21. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, Ogura R, Okada M, Kobayashi T, Aoki H, Takahashi H, Kakita A, Okamoto K, Nakada T, Fujii Y. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. Neurosurg Rev 2018; 41 (2): 641-647. DOI 10.1007/s10143-017-0908-y.
22. Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Motor neuron loss in the upper cervical cord in patients with multiple system atrophy and dropped head. J Neuropathol Exp Neurol 2018; 77 (4): 317-324. doi: 10.1093/jnen/nly007.
23. Tanji K, Mori F, Miki Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. YOD1 attenuates neurogenic protein-toxicity through deubiquitinating activity. Neurobiol Dis 2018; 112: 14-23. doi: 10.1016/j.nbd.2018.01.006.
24. Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis. EBioMedicine 2018; 29: 38-46. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.013.
25. Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T. Astrocyte-derived kallikrein-related peptidase 7 attenuates amyloid- $\beta$  pathology in brain. EMBO Mol Med 2018; 10 (3): e8184. doi: 10.15252/emmm.201708184.
26. 他田真理、柿田明美. ミクログリアの組織学的特徴. 臨床医のための神経病理 再入門. Clinical Neuroscience 2018; 36 (3): 276-277.
27. Yoneoka Y, Akiyama K, Seki Y, Hasegawa G, Kakita A. Frontoethmoidal schwannoma with exertion cerebrospinal fluid rhinorrhea: a case report and review of the literature. World Neurosurg 2018; 111: 381-385. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.015.
28. Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. Biallelic variants in *CNPY3*, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet 2018; 102 (2): 321-329. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.004.

29. Yokose M, Furuya K, Suzuki M, Ozawa T, Kim Y, Miura K, Matsuzono K, Mashiko T, Tada M, Koide R, Shimazaki H, Matsuura T, Fujimoto S. Vertical Gaze Palsy Caused by Selective Unilateral Rostral Midbrain Infarction. *Neuro-Ophthalmology* 2018; 42: 309-311. doi: 10.1080/01658107.2017.1401092.
30. Yoneoka Y, Yoshimura J, Sano M, Okada M, Kakita A, Fujii Y. Third ventricle germ cell tumor originating from the infundibulum with rapidly expansive enlargement. *Pediatr Neurosurg* 2018; 53 (1): 49-54. doi: 10.1159/000480021.
31. Miki Y, Tanji K, Mori F, Tatara Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Fimia GM, Wakabayashi K. AMBRA1, a novel  $\alpha$ -synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathology* 2018; 28 (1): 28-42. doi: 10.1111/bpa.12461.
32. Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H. Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection. *Brain Pathology* 2018; 28 (1): 87-93. doi: 10.1111/bpa.12468.
33. Mori F, Tanji F, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease. *Neurosci Lett* 2018; 662: 389-394. doi: 10.1111/neup.12435.

#### IV 共同研究

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

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

## 分子病態学（客員）分野

### I 研究組織（構成員 平成31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と神経変性メカニズム、2) 細胞内分解系の活性化による蓄積物質の除去、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. Miki Y, Holton J, Wakabayashi K. Autophagy in neurodegeneration and aging. *Aging* 10: 3632-3633, 2018
2. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Autophagy mediators (FOXO1, SESN3 and TSC2) in Lewy body disease and aging. *Neurosci Lett* 684: 35-41, 2018
3. Miki Y, Mori F, Seino Y, Tanji K, Yoshizawa T, Kijima H, Shoji M, Wakabayashi K. Co-localization of Bunina bodies and TDP-43 inclusions in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with Lewy body-like hyaline inclusions. *Neuropathology* 38: 521-528, 2018
4. 若林孝一. マクロクイズ第114回. 筋萎縮性側索硬化症. *病理と臨床* 36: 1005-1007, 2018
5. 若林孝一. マクロクイズ第113回. 前頭側頭葉変性症（ピック病）. *病理と臨床* 36: 905-907, 2018
6. 若林孝一. マクロクイズ第112回. 多発性硬化症. *病理と臨床* 36: 803-805, 2018
7. 若林孝一. マクロクイズ第111回. 単純ヘルペスウイルス脳炎. *病理と臨床* 36: 691-693, 2018
8. 若林孝一. マクロクイズ第110回. 一過性の全脳虚血. *病理と臨床* 36: 587-589, 2018
9. 若林孝一. マクロクイズ第109回. 脳アミロイド血管症. *病理と臨床* 36: 473-475, 2018
10. Kawarabayashi T, Nakamura T, Seino Y, Hirohata M, Mori F, Wakabayashi K, Ono S, Harigaya Y, Shoji M. Disappearance of MRI imaging signals in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease. *J Neurol Sci* 388: 1-3, 2018
11. Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8: 819, 2018
12. 若林孝一、三木康生. レヴィ小体型認知症の全身病理. *Brain and Nerve* 70: 489-500, 2018
13. Tanji K, Mori F, Miki Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. YOD1 attenuates neurogenic proteotoxicity through its deubiquitinating activity. *Neurobiol Dis* 112: 14-23, 2018
14. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease.

IV 共同研究

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

## 脳神経外科学分野

### I 研究組織 (構成員 平成31年3月31日現在)

教授	藤井 幸彦
准教授	大石 誠
助教	平石 哲也
助教	棗田 学
博士課程大学院生	野村 俊春、本橋 邦夫、阿部 英明、三橋 大樹、金丸 優、 渡邊 潤、伊藤 陽祐

### II 研究活動

#### (1) 基礎研究 (共同研究含む)

- ・ 悪性神経膠腫に対して腫瘍特異的ポドプラニンを標的とした術中療法の開発
- ・ びまん性内在性橋神経膠腫(DIPG)に対するACVR1変異を標的とした新規治療
- ・ 膠芽腫における神経成長因子関連タンパク質-43kDa (GAP-43) のリン酸化の解析
- ・ 再発膠芽腫の新規治療法：EUrd-CED法のラット脳幹部腫瘍モデルでの研究
- ・ mTORシグナルを標的とした悪性グリオーマに対する新規化学療法の基盤構築
- ・ 悪性髄膜腫における標的可能遺伝子変異の同定と新規治療法確立
- ・ 髄芽腫におけるGli3の役割の解明と新しい治療戦略
- ・ 脳幹グリオーマに対するヒストン修飾酵素阻害剤の有効性の検討
- ・ ヒト脳腫瘍からの安定脳腫瘍幹細胞株の樹立と新規治療薬の探索への基礎研究
- ・ NF- $\kappa$ B活性化を標的とした中枢神経原発悪性リンパ腫治療法の開発に向けた多施設共同研究
- ・ Boron neutron capture therapy (BNCT)が播種・浸潤に及ぼす効果の検討
- ・ てんかんにおけるIMPDH1/2発現解析
- ・ NF-1に合併するグリオーマにおけるオートファジーの役割解明
- ・ アンブレインを軸とした新潟大学発香料・医薬品開発および新規基礎研究
- ・ 脳血管シリコンモデルを用いた術前シミュレーションシステムの構築

#### (2) 臨床研究 (共同研究含む)

- ・ 脳腫瘍における体液(血液、尿、髄液)を利用した液体診断
- ・ フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査
- ・ 脳卒中の医療体制の整備のための研究  
J-ASPECT study (Nationwide survey of Acute Stroke care capacity for Proper designation of Comprehensive stroke center in Japan)
- ・ 臨床手術(脳神経外科, 耳鼻咽喉科, 整形外科)に関する解剖知識と手術技能の習熟を目的とした遺体解剖実習
- ・ 未破裂大型近位部内頸動脈瘤の治療法に関する全国実態調査
- ・ 急性脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の普及プロジェクト
- ・ フラボプロテイン自家蛍光反応を用いた新たな神経活動イメージングの確立への臨床研究
- ・ MRI陰性てんかん症例での多角的術前検査によるてんかん焦点の可視化
- ・ 神経組織活動の内因性蛍光反応を応用したヒト大脳皮質活動領域の術中可視法の確立
- ・ てんかん焦点同定のための高精度術前評価法の開発-高密度脳波での高周波律動の解析-

- ・ 髄芽腫：3T-MRSでのglutamine, 2HG検出による遺伝子型・予後予測
- ・ 7T-MRIによる神経膠腫の局在診断と病理組織分類について
- ・ 覚醒下手術における悪心・嘔吐に対するオンダンセトロンの有用性
- ・ 新潟大学関連施設の神経膠腫に対する観察登録研究
- ・ 初発退形成性神経膠腫に対する術後塩酸ニムスチン（ACNU）化学放射線療法先行再発時テモゾロミド化学療法をテモゾロミド化学放射線療法と比較するランダム化第III相試験
- ・ JCOG1303：手術後残存腫瘍のあるWHO Grade II星細胞腫に対する放射線単独治療とテモゾロミド併用放射線治療を比較するランダム化第II相試験
- ・ 初発膠芽腫に対する可及的摘出術＋カルムスチン脳内留置用剤留置＋テモゾロミド併用化学放射線療法と可及的摘出術＋テモゾロミド併用化学療法のランダム化第III相試験
- ・ 初発治療後に再発又は増悪した膠芽腫患者を対象としたDSP-7888投与エマルジョンとベバシズマブ併用対ベバシズマブ単独の多施設共同ランダム化第2相試験
- ・ 原発性悪性脳腫瘍患者に対する標準治療成績を調査するコホート研究

### III 論文（原著，総説，症例報告を区別しない）

1. Sano M, Takahashi N, Nagasaki K, Oishi M, Yoshimura J, Fujii Y. Polysomnography as an indicator for cervicomedullary decompression to treat foramen magnum stenosis in achondroplasia. *Child's Nervous System*. 2018 Nov; 34(11): 2275- 2281
2. Abe H, Natsumeda M, Kanemaru Y, Watanabe J, Tsukamoto Y, Okada M, Yoshimura J, Oishi M, Fujii Y. MGMT Expression Contributes to Temozolomide Resistance in H3K27M-Mutant Diffuse Midline Gliomas and MGMT Silencing to Temozolomide Sensitivity in IDH-Mutant Gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018 Jul 15; 58(7): 290-295
3. Natsumeda M, Igarashi H, Motohashi K, Suzuki Y, Ohkubo M, Okamoto K, Watanabe M, Nakada T, Fujii Y. Advances and challenges in assessing 2-hydroxyglutarate in gliomas by magnetic resonance spectroscopy: a short review. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8(6), 1831-1838
4. Okada M\*, Kawasaki A\*, Tamada A\*, Okuda S, Nozumi M, Ito Y, Kobayashi D, Yamasaki T, Yokoyama R, Shibata T, Nishina H, Yoshida Y, Fujii Y, Takeuchi K, Igarashi M (\*These three authors contributed equally.). Growth cone phosphoproteomics reveals that GAP-43 phosphorylated by JNK is a marker of axon growth and regeneration. *ISCIENCE*. June 2018; 4: 190-203
5. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin Positron Emission Tomography Differentiates Between Grade III and IV Human Astrocytoma. *Neurosurgery*. 2018 Jun 1; 82(6): 842-846.
6. Maruya J, Tamura S, Hasegawa R, Saito Ayana, Nishimaki K, Fujii Y. Endoscopic hematoma evacuation following emergent burr hole surgery for acute subdural hematoma in critical conditions: Technical note. *Interdisciplinary Neurosurgery* 12: 48-51, 2018
7. Natsumeda M, Uzuka T, Watanabe J, Fukuda M, Akaiwa Y, Hanzawa K, Okada M, Oishi M, Fujii Y. High Incidence of Deep Vein Thrombosis in the Perioperative Period of Neurosurgical Patients. *World Neurosurg*. 2018 Apr; 112:e103-e112.
8. Sakai N, Ota S, Matsumoto Y, Kondo R, Satow T, Kubo M, Tsumoto T, Enomoto Y, Kataoka T, Imamura H, Todo K, Hayakawa M, Yamagami H, Toyoda K, Ito Y, Sugiu K, Matsumaru Y, Yoshimura S; RIVER JAPAN Investigators. Efficacy and Safety of REVIVE SE Thrombectomy Device for Acute Ischemic Stroke: River JAPAN (Reperfuse Ischemic Vessels with Endovascular Recanalization Device in Japan). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018 Apr 15; 58(4):164-172.

9. Sugita Y, Furuta T, Ohshima K, Komaki S, Miyoshi J, Morioka M, Abe H, Nozawa T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. The perivascular microenvironment in Epstein-Barr virus positive primary central nervous system lymphoma: The role of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1. *Neuropathology*. 2018 Apr; 38(2): 125-134.
10. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, Ogura R, Okada M, Kobayashi T, Aoki H, Takahashi H, Kakita A, Okamoto K, Nakada T, Fujii Y. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev*. 2018 Apr; 41(2):641-647.
11. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Miyamoto S; on behalf of the JAM Trial Investigators. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurgery* Mar 2: 1-6, 2018
12. Ohno H, Yoneoka Y, Jinguji S, Watanabe N, Okada M, Fujii Y. Has acromegaly been diagnosed earlier? *J Clin Neurosci*. 2018 Feb; 48: 138-142.
13. Koyanagi M, Ishii A, Imamura H, Satow T, Yoshida K, Hasegawa H, Kikuchi T, Takenobu Y, Ando M, Takahashi JC, Nakahara I, Sakai N, Miyamoto S. Long-term outcomes of coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurgery* Jan 5:1-7, 2018
14. Sano M, Yamashita S, Aiba T: The prevalence of calcification around odontoid process and the incidence of crowned dens syndrome in the neurosurgical ward: A single institution's analysis. *Modern Rheumatology*. 2018 Jan; 28 (1): 182- 187
15. Yoneoka Y, Yoshimura J, Sano M, Okada M, Kakita A, Fujii Y. Third Ventricle Germ Cell Tumor Originating from the Infundibulum with Rapidly Expansive Enlargement. *Pediatr Neurosurg*. 2018; 53(1): 49-54.
16. Sano M, Yoshimura J, Fujii Y. Adult Chiari Type 1 Malformation with Holocord Syringomyelia Associated with Sagittal Synostosis. *NMC Case Report Journal* 2018; 5: 27- 30
17. 渡邊徹, 大杉繁昭, 相場豊隆. アルツハイマー型認知症に合併した高齢発症てんかんの治療におけるペランパネル(フィコンパ錠)の有用性. *新薬と臨床* 67(5): 502- 511, 2018
18. 長谷川仁. 破裂椎骨動脈解離に対するステントを併用した急性期血管内治療. *脳血管内治療ブラッシュアップセミナー* 2018 テキスト
19. 長谷川仁. 前頭蓋底部 dAVF の開頭手術. *Hybrid Neurosurgeon* のための疾患別臨床脳血管解剖テキスト(メディカ出版). 2018; *脳神経外科速報* 2018 年増刊号: p122-135
20. 長谷川仁. 血管病理学 血管炎 ①感染性動脈瘤, 血管炎. 完全版 *脳血管内治療学*(メディカ出版). 2018; p289-291
21. 長谷川仁. 脳動静脈奇形と Onyx 塞栓術 —重要な文献的知識と塞栓術の基本をおさえる— *日本脳神経血管内治療学会学術総会 CEP* テキスト 2018. 2018; P75-93
22. 神保康史, 阿部博史, 高橋陽彦: Double-barrel Stent-assisted Technique が有用であった破裂脳底動脈開窓形成部動脈瘤. *脳血管内治療* 3 巻 2 号: 65- 71, 2018
23. 伊藤 靖. アクセスのすべて—脳血管内治療成功の鍵 A. 基礎編 2. こんなに違う Y コネ、止血弁-自分のお気に入りを見つけよう-. *脳血管内治療の進歩ブラッシュアップセミナー2017*. 診断と治療社: 2018.67-73
24. 長谷川仁. カテーテルアクセス時の Goose neck snare 活用法. *脳血管内治療の進歩ブラッシュアップセミナー2017*. 診断と治療社: 2018.22-26
25. Kikuchi B, Ando K, Nakazawa S, Sasaki O, Watanabe M, Saito A. Emergency Retrograde Left

Common Carotid Artery Stenting after Thoracic Endovascular Aortic Repair with Regional Cerebral Oxygen Saturation Monitoring: Report of Two Cases. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 12: 103- 108, 2018

26. 高橋陽彦, 阿部博史, 神保康史, 高野弘基, 岡本浩一郎, 柿田明美, 藤井幸彦. IgM 抗体・PCR で診断した健常免疫者のトキソプラズマ脳炎. *CI 研究* 40(1): 33- 37, 2018
27. 瀧野透, 渋間啓, 金丸優, 岡村光司, 大島章, 田澤真奈美, 梨本岳雄, 土屋尚人, 吉村淳一, 根津公教, 齋藤隆史. 両側頸部内頸動脈解離を来した茎状突起過長症の1例. *脳神経外科* 46(1): 53-59, 2018
28. 菊池文平, 新保淳輔, 安藤和弘, 齋藤祥二, 渡部正俊, 斉藤明彦, 佐々木修. 脳虚血で発症した小児頭蓋内内頸動脈解離に対してstent retrieverを用いた超急性期脳血栓回収術が奏功した1例. *脳神経外科速報*28(1): 95- 101, 2018
29. Takahashi S. Importance of cervicogenic dizziness. *J Rural Med* 13(1): 48-56, 2018

#### IV 共同研究

1. てんかん原性獲得の機序解明に関する研究  
新潟大学脳研究所 国立病院機構西新潟中央病院

## 神経内科学分野

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	小野寺 理	講師	河内 泉	講師	金澤 雅人
助教	堅田 慎一	助教	徳武 孝允	助教	佐治 越爾
助教	今野 卓哉	特任助教	須貝 章弘	特任助教	上村 昌寛
特任助教（死因究明教育センター）	畠山 公大				
特任助教	中野 仁美				
技術職員	金子 三津子、川口 さやか				

#### 博士課程大学院生

樋口 真也、會田 泉、遠藤 寿子、石黒 敬信、小池 佑佳、酒井 直子、竹島 明、飛永 雅信、畠山 公大、柳村 文寛、笠原 壮、二宮 格、若杉 尚宏、坪口 晋太朗、樋口 陽、畠野 雄也、安藤 昭一郎、斎藤 奈つみ

#### 修士課程大学院生

山崎 和樹

### II 研究活動

#### 【多発性硬化症・視神経脊髄炎に関する研究】

##### 1) 研究の概要

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

日本神経学会監修「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」の作成委員を務めた。これまでにMSおよびNMOの臨床治験薬開発を9件行い、新薬開発を大きく推進した。

希少・難治性疾患であるMSとNMOを持つ患者が働きながら治療を受け、幸せな家庭生活を送ることができる持続可能な社会に向け、2019年3月、政府主催の「W20・国際女性会議」で講演した（<https://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000461874.pdf>）。米国ガシー・ジャクソン慈善財団主催の全米NMO患者会に招待され、研究の成果を発表した。日本多発性硬化症協会医学顧問団として社会活動を行った。

#### 【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)。厚生労働科学研究費・難治性疾患等政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」(研究代表者; 松井真 [金沢医科大学]) において、特発性肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、日本神経学会より承認を受けた。

#### 【NMDA受容体抗体脳炎をはじめとした自己免疫性脳炎の臨床像に関する検討】

##### 1) 研究の概要

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

#### 【POEMS症候群のサリドマイド治療に関する検討】

##### 1) 研究の概要

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

#### 【脳梗塞に対する新規治療法の開発】

##### 1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、修復期の新しい細胞療法として、低酸素・低糖刺激を行ったミクログリアの脳梗塞動物モデルへの投与が有効であることを明らかにし、国際特許出願を行った。JSTの支援も受け海外各国移行を進めた。

また、脳梗塞後の血管新生の機序、その意義を検討し、ワシントン大学内科Gregory del Zoppo教授と共同で、総説を発表した (J Cereb Blood Flow Metab. 2019 May;39(5):753-769)。

##### 2) 研究の成果

(特許出願)

CELL PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING CELL PREPARATION (WO 2018043596)

#### 【多系統萎縮症の突然死予防を目的としたチーム医療モデルの構築】

##### 1) 研究の概要

多系統萎縮症患者を対象に睡眠呼吸障害の機序の解明、および睡眠呼吸障害に伴う突然死の予防を目的とした臨床研究を継続した。本年度は多系統萎縮症における排尿障害の検討を行った。

##### 2) 研究の成果

2001年から進めている研究で、16年間で20の英文原著論文を報告した。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):142-147.
2. Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2018 Apr;64:158.e15-158.e19.
3. Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2018 Mar 4;12(2):147-149
4. Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2018 May 15;388:128-132. Epub 2018 Mar 10.
5. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S.. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2018 Apr;50(4):581-590.
6. Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Kasahara S, Konno T, Ishihara T, Onodera O. Robustness and Vulnerability of the Autoregulatory System That Maintains Nuclear TDP-43 Levels: A Trade-off Hypothesis for ALS Pathology Based on *in Silico* Data. *Front Neurosci*. 2018 Feb 1;12:28.
7. Utsumi K, Takano K, Okahara Y, Komori T, Onodera O, Kansaku K. Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*. 2018 Jan 29;8(1):1753.
8. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, Okamoto S, Hiroi S, Kawachi I. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Apr;8(2):97-103.
9. Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, Igarashi S, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation. *Neuropathology*. 2018 May 25. doi: 10.1111/neup.12473.
10. Yuki A, Shinkuma S, Hayashi R, Fujikawa H, Kato T, Homma E, Hamada Y, Onodera O, Matsuoka M, Shimizu H, Iwata H, Abe R. CADM1 is a diagnostic marker in early-stage mycosis fungoides: Multicenter study of 58 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1039-1046.

11. Sakuma M, Kitamura K, Endo N, Ikeuchi T, Yokoseki A, Onodera O, Oinuma T, Momotsu T, Sato K, Nakamura K, Narita I. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. *J Bone Miner Metab.* 2019 Mar;37(2):368-375.
12. Ohara N, Hirokawa M, Kobayashi M, Ikeda Y, Yoneoka Y, Seki Y, Akiyama K, Tani T, Terajima K, Ozawa T. Reversible Non-parkinsonian Bradykinesia with Impaired Frontal Lobe Function as the Predominant Manifestation of Adrenal Insufficiency. *Intern Med.* 2018 Dec 1;57(23):3399-3406
13. Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Okita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Hara N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Identification and functional characterization of novel mutations including frameshift mutation in exon 4 of CSF1R in patients with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *J Neurol.* 2018 Oct;265(10):2415-2424.
14. Ito J, Shimada T, Tada M, Shimizu H, Wakabayashi M, Yokoseki A, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Clinicopathologic Features of Two Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Who Maintained Communication Ability for Over 30 Years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Nov 1;77(11):981-986.
15. Kato K, Maemura R, Wakamatsu M, Yamamori A, Hamada M, Kataoka S, Narita A, Miwata S, Sekiya Y, Kawashima N, Suzuki K, Narita K, Doisaki S, Muramatsu H, Sakaguchi H, Matsumoto K, Koike Y, Onodera O, Kaga M, Shimozawa N, Yoshida N. Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab Rep.* 2018 Nov 20;18:1-6.
16. Mezaki N, Miura T, Ogaki K, Eriguchi M, Mizuno Y, Komatsu K, Yamazaki H, Suetsugi N, Kawajiri S, Yamasaki R, Ishiguro T, Konno T, Nozaki H, Kasuga K, Okuma Y, Kira JI, Hara H, Onodera O, Ikeuchi T. Duplication and deletion upstream of *LMNB1* in autosomal dominant adult-onset leukodystrophy. *Neurol Genet.* 2018 Dec 7;4(6):e292.
17. Kawachi I. Autoantibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. *Brain Nerve.* 2018 Apr;70(4):329-339. doi: 10.11477/mf.1416201006.
18. 河内泉. Pharma Medica 2018年3月号 特集. 多発性硬化症診療最前線. 5. 再発予防・振興抑制療法. 3) モノクローナル抗体治療. 2018;36(3):37-44.
19. 河内泉. Charcot's concept から見る視神経脊髄炎. *Bio Clinica* 2019;34(5):101-104.
20. 河内 泉. 中枢神経系脱髄疾患の最前線-抗MOG抗体の関与を考える. 多発性硬化症に自己抗体の関与はあるか. *Clinical Neuroscience.* 36巻11号 Page1286-1290
21. 金澤 雅人, 小野寺 理, 饗場 郁子. 【パーキンソン病(第2版)-基礎・臨床研究のアップデート-】 検査・診断 関連疾患 進行性核上性麻痺 臨床病型の多様性およびパーキンソン病との鑑別診断. *日本臨床* 76巻増刊4 パーキンソン病 Page330-337.
22. 小池 佑佳, 須貝 章弘, 小野寺 理【脳タンパク質老化と認知症制御】 脳タンパク質とその標的RNAの均衡と破綻. *細胞* (1346-7557)50巻6号 Page13-16.
23. 酒井 直子, 上村 昌寛, 小野寺 理【脳血管障害の最近の進歩】 単一遺伝子異常による脳小血管病. *Medical Science Digest* 45巻3号 Page165-168.

24. 上村 昌寛, 小野寺 理. 医学と医療の最前線 Glymphatic systemと脳小血管機能不全. 日本内科学会雑誌. 108巻3号 Page582-586.
25. 小野寺 理. 【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】 運動失調症の診断と治療. 月刊レジデント 11巻10号 Page74-81.
26. 坪口 晋太郎, 石原 智彦, 小野寺 理【神経疾患とトレース・メタル-知っていますか?】鉄 Friedreich失調症と鉄代謝. Clinical Neuroscience. 37巻3号 Page308-310.

#### IV 共同研究

- (1) 中枢神経系疾患における炎症回路・ゲートウェイ反射の解析 (学外共同研究)
 

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

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫分野
- (2) 自己免疫性脳炎の病態解析 (国際共同研究)
 

(概要) 河内泉らは、ペンシルバニア大学・バルセロナ大学のJosep Dalmau教授との共同研究より、自己免疫性脳炎の自己抗体に関する解析を行った。

(参加機関) ペンシルバニア大学・バルセロナ大学Josep Dalmau教授
- (3) 末梢神経・骨格筋を用いた末梢神経・筋疾患の診断, 検体保存, 病態研究 (学外共同研究)
 

(概要) 末梢神経・骨格筋を侵す神経・筋疾患には、炎症性筋疾患, 筋ジストロフィー, 炎症性末梢神経疾患, 遺伝性感覚運動ニューロパチーなどが該当し, 末梢神経・骨格筋を用いた病理・生化学的検査、病態研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、長岡赤十字病院神経内科、新潟県立中央病院神経内科、新潟県立新発田病院神経内科、国立病院機構西新潟中央病院
- (4) 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
- (5) 脳梗塞に対する機能回復促進させる細胞療法の開発 (学外共同研究)
 

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

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

(特許) CELL PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING CELL PREPARATION (WO 2018043596)
- (6) 脳梗塞に対する血管保護療法の開発 (学外共同研究)
 

(概要) 金澤雅人らは、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野下畑享良教授、

東京大学農学部東京大学大学院農学生命科学研究科の西原真杉教授、および  
お茶ノ水女子大の由良敬教授らとの共同研究を行い、脳梗塞に対する新規脳  
梗塞治療薬プログラニューリンに対する研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、岐阜大学大学院医学部神経内科・老年学分野、  
京大学大学院農学生命科学研究科獣医生理学研究室、  
お茶ノ水女子大理学部生命情報学研究室

## 統合脳機能研究センター

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	五十嵐 博中	センター長
リサーチコーディネーター	西澤 正豊	
同	杉浦 真	
同	永澤 清	
客員教授	イングリッド・クイー	
准教授	松澤 等	脳機能解析学分野
准教授	鈴木 清隆	生体磁気共鳴学分野
准教授	鈴木 雄治	臨床機能脳神経科学分野
准教授	山田 謙一	臨床機能脳神経科学分野
特任准教授	伊藤 浩介	脳機能解析学分野
助教	渡辺 将樹	生体磁気共鳴学分野
助教	北浦 弘樹	臨床機能脳神経科学分野
助教	植木 智志	臨床機能脳神経科学分野
特任助教	中村 ゆきみ	生体磁気共鳴学分野
特任助教	酒多 穂波	生体磁気共鳴学分野
特任助手	村木 美子	臨床機能脳神経科学分野
特任助手	大湊 詩保	臨床機能脳神経科学分野
技術職員	計良 妙	
実験助手	目黒 佳未	
実験助手	富士 淑恵	
大学院生	武田 基秀	
大学院生	松田 将門	
大学院生	大野 健	
医局秘書	佐藤 直子	
医局秘書	松崎 励奈	
医局秘書	遠藤 智代	
医局秘書	丸山 美穂	

### II 主な研究活動

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

### Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Yamada K, Suzuki Y, Okuyama M, Watanabe M, Nakada T. Developmental abnormalities of the brain exposed to childhood maltreatment detected by diffusion tensor imaging. *Neurol. Res.* 2019; 41: 19-25.
2. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Terumitsu-Tsujita M, Nito C, Ohno K, Suzuki Y, Itoh K, Kwee IL, Nakada T. Visualizing the Distribution of Matrix Metalloproteinases in Ischemic Brain Using In Vivo 19F-Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019 Jan 6;2019:8908943. doi: 10.1155/2019/8908943. eCollection 2019.
3. Masaki Watanabe, Hitoshi Matsuzawa, Kenichi Yamada, Hironaka Igarashi, Tsutomu Nakada. Novel Modified 3D Shepp-Logan Phantom Model for Simulation of MRI Radiofrequency Coil Design. *Advanced Biomedical Engineering.* 7 156-159 Oct 2018.
4. Itoh K, Nakada T. Absolute pitch is not necessary for pitch class-color synesthesia. *Conscious Cogn.* 2018 Oct;65:169-181. doi:10.1016/j.concog.2018.08.010.
5. Manabu Natsumeda , Hironaka Igarashi , Kunio Motohashi , Yuji Suzuki , Masaki Ohkubo , Kouichirou Okamoto , Masaki Watanabe , Tsutomu Nakada , Yukihiko Fujii. Advances and Challenges in Assessing 2-Hydroxyglutarate in Gliomas by Magnetic Resonance Spectroscopy: A Short Review. *Neuropsychiatry (London).* 8(6)1831-1838 Jul 2018.
6. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood-brain barrier: [17O]H<sub>2</sub>O JJVCPE MRI study. *Neuroreport.* 2018 Jun 13;29(9):697-703. doi: 10.1097/WNR.0000000000000990.
7. Urakawa T, Tanaka Y, Goto S, Matsuzawa H, Watanabe K, Endo N. Detecting intertrochanteric hip fractures with orthopedist-level accuracy using a deep convolutional neural network. *Skeletal Radiol.* 2018 Jun 28. doi:10.1007/s00256-018-3016-3.
8. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kurabe S, Okamoto K, Aoki H, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y, Huber VJ, Igarashi H, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin Positron Emission Tomography Differentiates Between Grade III and IV Human Astrocytoma. *Neurosurgery.* 2018 Jun 1;82(6):842-846. doi: 10.1093/neuros/nyx314.
9. Kim Y, Sakata H, Nejime M, Konoike N, Miyachi S, Nakamura K. Afferent connections of the dorsal, perigenual, and subgenual anterior cingulate cortices of the monkey: Amygdalar inputs and intrinsic connections. *Neuroscience Letters* 2018 May vol:681:93-99. doi:10.1016/J.NEULET.2018.05.028
10. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist.* 2018 May 1:1073858418775027. doi: 10.1177/1073858418775027. [Epub ahead of print]
11. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, Ogura R, Okada M, Kobayashi T, Aoki H, Takahashi H, Kakita A, Okamoto K, Nakada T, Fujii Y. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev.* 2018 Apr;41(2):641-647. doi: 10.1007/s10143-017-0908-y. Epub 2017 Sep 27.
12. Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological Characteristics Associated With Epileptogenesis in Human Hippocampal Sclerosis. *EBioMedicine* 29: 38-46, 2018
13. Tobinaga M, Suzuki Y, Fujinaka H, Ozawa T, Nakajima T. Age-related increase in GABAA receptor distribution in the prefrontal cortex: a 123I-Iomazenil SPECT study. *J Clin Neurosci.* doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.044
14. Tobinaga M, Suzuki Y, Nakajima T. A case of atraumatic tetanus developed initially with worsening headache in a woman regularly cared for chronic headache at an outpatient clinic. *Clinical Case Reports.* 2019;00:1-5. doi: org/10.1002/ccr3.2024

#### IV 共同研究

- (1) 研究題目 アルツハイマー病予防・治療のための先制医療（平成28年度～）  
研究内容 MRI・PETを用いたアルツハイマー病の発症前診断法を開発・確立すると共に、開発された診断技術をアルツハイマー病発症予防に生かすために、アクアポリンを制御する薬剤の開発を行い、アミロイド蛋白の排泄不全を予防・治療する特異的な新薬を創生することを目標とする。  
参加機関 Neurology, University of California, Davis（米国）
- (2) 研究題目 発達障害者及び幼少期被害体験者の統合的脳機能に関する研究（平成28年度～）  
研究内容 高磁場MRIにおける画像解析法（機能的MRI、拡散テンソル解析）を用いて行動発達障害に関連する生態情報を非侵襲的に抽出し、脳発達病態の手掛りを探る。  
参加機関 国立成育医療研究センター
- (3) 研究題目 サル類における聴覚事象関連電位の記録（平成25年～）  
研究内容 サル類を対象に無麻酔・無侵襲で頭皮上から聴覚誘発電位や事象関連電位を記録し、脳進化に伴う聴覚処理の種差を検討する。  
参加機関 京都大学霊長類研究所

I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	池内 健	技術補佐員（続き）	大日方 藍
准教授	宮下 哲典		小川 由貴
助教	春日 健作	事務補佐員	高殿 恵子
特任助教	原 範和	大学院生（博士）	黒羽 泰子
特任助手	荒木 亜希		石黒 敬信（神経内科）
技術職員	月江 珠緒		樋口 陽（神経内科）
技術補佐員	小林 智子		劉 李歆
	佐藤 怜奈	大学院生（修士）	朱 斌
	廣瀬 美香		村上 涼太

II 研究活動

本分野はヒト生体試料を用いた統合解析に基づく認知症性疾患の診断・治療法の開発、並びに病態解明に関する研究活動を行っている。国内の多施設と共同してアルツハイマー病のゲノムDNAを収集し、数千例規模のゲノムDNAを有するリソースを構築している。これらのサンプルを活用してアルツハイマー病の感受性遺伝子探索やコモン・レアバリエント解析を行い、孤発性アルツハイマー病の先天的な観点から発症機序解明を目指している。単一遺伝子性の家族性認知症の遺伝子解析については、全国の医療施設から原因遺伝子変異の解析の依頼を受け（累計850症例以上）、その結果を臨床に還元するクリニカルシーケンスを実施している。本邦における家族性アルツハイマー病の実態を把握する目的で、本邦家族性アルツハイマー病変異データベースJFADdbを作成し、Web上に公開している（[http://www.alzdb.org/jfad/about\\_en.html](http://www.alzdb.org/jfad/about_en.html)）。これらの実績をふまえ、平成28年度からAMED「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」のゲノム解析拠点として活動している。

ゲノムDNAに加えて、全国多施設共同研究により統一されたプロトコルで採取された脳脊髄液、血液、RNAなどを維持、管理、運用し、認知症性疾患バイオバンクとしての重要な役割を担っている。多施設共同認知症臨床研究におけるバイオマーカー測定の品質を担保することを目的に、この活動において生体試料の取り扱いと測定方法の標準化を実施している。さらに、これらの生体試料リソースを用いて、アルツハイマー病の新規バイオマーカーを探索し、新規候補マーカーを報告している。これらの認知症性疾患バイオバンクを活用し、「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」により、国内外の施設と共同研究を展開している。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP). *European Journal of Neurology* 25:142-147, 2018 / doi: 10.1111/ene.13464
2. Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Ouchi Y, Makino M, Ikeuchi T, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T. Astrocyte-derived kallikrein-related peptidase 7 attenuates amyloid- $\beta$  deposition in a mouse model of Alzheimer disease. *EMBO Molecular Medicine* 10(3). pii: e8184, 2018 /

10.15252/emmm.201708184

3. Konno T, Miura T, Harriott A, Mezaki N, Edwards ES, Ross OA, Meschia JF, Ikeuchi T, Wszolek ZK. Partial loss of function of CSF1R in a patient with white matter abnormalities. *European Journal of Neurology* 25:875-881, 2018 / doi: 10.1111/ene.13611
4. Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Parkinsonism & Related Disorders* 46:S39-S41, 2018 / doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.018
5. Morihara R, Yamashita T, Deguchi K, Kurata T, Nomura E, Sato K, Nakano Y, Ohta Y, Hishikawa N, Ikeuchi T, Kitaguchi M, \*Abe K. Familial and sporadic chronic progressive degenerative parietal ataxia. *Journal of Neurological Science* 387:70-74, 2018 / doi: 10.1016/j.jns.2018.01.031
6. Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Osawa M, Nakano Y, Ikeuchi T, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* 38:372-379, 2018 / doi: 10.1111/neup.12457
7. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Japanese ADNI, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC, ADNI. Japanese and North American ADNI studies: harmonization for international trials. *Alzheimers & Dementia* 14:1077-1087, 2018 / doi: 10.1016/j.jalz.2018.03.009
8. Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Ohkita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, Onodera O, Wszolek ZK, \*Ikeuchi T. Identification and functional characterization of novel mutations including frameshift mutation in exon 4 of CSF1R in patients with ALSP. *Journal of Neurology* 265: 2415-2424, 2018 / doi: 10.1007/s00415-018-9017-2
9. Mezaki N, Miura T, Ogaki K, Eriguchi M, Mizuno Y, Komatsu K, Yamazaki H, Suetsugu N, Kawajiri S, Yamasaki R, Ishiguro T, Konno T, Nozaki H, Kasuga K, Okuma Y, Kira J, Hara H, Onodera O, \*Ikeuchi T. Duplication and deletion upstream of LMNB1 in families with autosomal dominant adult-onset demyelinating leukodystrophy. *Neurology Genetics* 4 (6) e292, 2018 / doi: 10.1212/NXG.0000000000000292
10. Takahashi Y, Ohta Y, Sasaki R, Tadokoro K, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Haraguchi T, Ikeuchi T, \*Abe K. A novel presenilin 1 mutation (Leu418Trp) associated with spasticity, parkinsonism, and white matter lesion in a dominant Alzheimer's family. *Journal of Neurological Science* 387:166-169, 2018 / doi: 10.1016/j.jns.2018.01.006
11. Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, \*Wszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies. *Neurology* 91:1092-1104, 2018 / doi: 10.1212/WNL.00000000000006642
12. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kamohara C, Fusegi K, Harada Y, Hara T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Ikeuchi T, Tokuda T, Arai H. Preoperative phosphorylated tau concentration in the cerebrospinal fluid can predict cognitive function three years after shunt surgery. *Journal of Alzheimer's Disease* 66:319-331, 2018 / doi: 10.3233/JAD-180557
13. Ihara R, Iwata A, Suzuki K, Ikeuchi T, Kuwano R, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Clinical and Cognitive Characteristics of Preclinical Alzheimer's Disease in the

Japanese ADNI cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 4:645-651, 2018 / doi: 10.1016/j.trci.2018.10.004

14. Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Japanese ADNI. Effects of gender, educational background, and renal function on cognitive and functional decline in Japanese patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 4:765-774, 2018 / doi: 10.1016/j.trci.2018.06.008
15. Nakamura S, Hara T, Yamazaki A, Kobayashi A, Maeda S, Kasuga K, Ikeuchi T, Goto H, Hirayama M, Watanabe K, Koide T, Ohtsubo K. Trial for the development bio-functional foods to prevent diabetes and dementia using a high-pressure treatment. *Journal of Diabetes Obesity* 5:22-30, 2018 / doi: 10.15436/2376-0494.18.1902
16. Qamar S, Wang G, Randle SJ, Ruggeri FS, Varela JA, Lin JQ, Phillips EC, Miyashita A, Williams D, Ströhl F, Meadows W, Ferry R, Dardov VJ, Tartaglia GG, Farrer LA, Kaminski Schierle GS, Kaminski CF, Holt CE, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Klenerman D, Knowles T, Vendruscolo M, St George-Hyslop P. FUS Phase Separation Is Modulated by a Molecular Chaperone and Methylation of Arginine Cation- $\pi$  Interactions. *Cell*. 173:720-734.e15, 2018 / doi: 10.1016/j.cell.2018.03.056.
17. St George-Hyslop P, Lin JQ, Miyashita A, Phillips EC, Qamar S, Randle SJ, Wang G. The physiological and pathological biophysics of phase separation and gelation of RNA binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and fronto-temporal lobar degeneration. *Brain Res.* 1693(Pt A):11-23, 2018 / doi: 10.1016/j.brainres.2018.04.036.
18. Miyagawa T, Khor SS, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Ariyoshi Y, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Higashiyama Y, Miyake R, Kondo H, Fujimura Y, Tamura Y, Taniyama Y, Omata N, Tanaka Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kawamura Y, Otowa T, Miyashita A, Kojima H, Saji H, Shimada M, Yamasaki M, Kobayashi T, Misawa R, Shigematsu Y, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Wada Y, Tsuruta K, Chiba S, Tanaka F, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. A variant at 9q34.11 is associated with HLA-DQB1\*06:02 negative essential hypersomnia. *J Hum Genet.* 63:1259-1267, 2018 / doi: 10.1038/s10038-018-0518-8.
19. Masataka Kikuchi, Norikazu Hara, Mai Hasegawa, Akinori Miyashita, Ryoza Kuwano, Takeshi Ikeuchi, Akihiro Nakaya. Enhancer variants associated with Alzheimer's disease affect gene expression via chromatin looping. *bioRxiv*. Posted September 25, 2018 / doi: <https://doi.org/10.1101/426312>

#### IV 共同研究

(1) 研究題目：「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究」

研究内容：遺伝子変異が同定された家族性アルツハイマー病の家系員を対象とした縦断的コホート研究である。認知症を発症前のバイオマーカーの変化を明らかにするトランスレーショナル研究。

参加機関：大阪市立大学、弘前大学、東京大学、東京都健康長寿医療センターなど

- (2) 研究題目：「認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究」  
研究内容：アルツハイマー病をはじめとする認知症のクリニカルシーケンスや網羅的ゲノム解析を行い、得られた変異・多型情報を広く共有し、有効活用するためのデータベースを構築する。  
参加機関：大阪市立大学、国立長寿医療センター、慶應義塾大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、愛知医科大学、埼玉医科大学国際医療センター、国立精神・神経医療研究センター病院、医療法人さわらび会福祉村病院など
- (3) 研究題目：「進行性核上性麻痺を対象とした多施設共同コホート研究に基づく疾患バイオマーカーの開発と自然歴解明」  
研究内容：進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同臨床研究。当該疾患の臨床所見、画像所見、バイオマーカー変化などを明らかにする。  
参画期間：鳥取大学、東名古屋病院、東京都健康長寿医療センター、自治医科大学、京都府立医科大学、松江医療センターなど
- (4) 研究題目：「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」  
研究内容：プリオン病の早期診断基準の作成のため、孤発性プリオン病の鑑別における臨床症状・脳波・画像・髄液検査をベースとしたバイオマーカーの有用性の検討を行うとともに、遺伝性プリオン病の発症前または発症超早期のリスク保有者の画像検査及び生体材料を採取し、発症に至る経緯を解明する。  
参画期間：長崎大学、東京医科歯科大学、金沢大学、国立精神・神経医療研究センター、福岡大学、横浜市立大学、岩手医科大学、埼玉医科大学、愛知医科大学

I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	笹岡 俊邦
特任講師	福田 七穂
助教	藤澤 信義
助教	小田 佳奈子
技術職員	田中 稔
技術職員	作間 赳法
技術職員・博士課程大学院生	齊藤 奈英
技能職員	那須野 純映
一般職員	加藤 明子
特任助手	山本 美丘
特任助手	阿部 光寿
特任助手	内山 澄香
特任助手	三浦 詩織
特任助手	鈴木 康浩
特任助手	足立 周子
事務補佐員	野澤 佳代
事務補佐員	久住 真由美
修士課程大学院生	宮本 純

II 研究活動

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

めている。

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

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

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Miura S, Maeda Y, Miyamoto J, Nakatsukasa E, Fujisawa N, Miwa M, Nakamura K, Sakimura K and Sasaoka T: Generation of functional oocytes of common marmoset by xeno-transplantation of ovarian tissue. *Proceedings of International Symposium on Animal Production and Conservation for Sustainable Development* 2018, 31-33
2. Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A and Ueda HR: Chemical Landscape for Tissue Clearing based on Hydrophilic Reagents. *Cell Reports* 2018 Aug 21;24(8):2196-2210. e9. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.056.
3. Fukusumi Y, Zhang Y, Yamagishi R, Oda K, Watanabe T, Matsui K, Kawachi H.: Nephrin-Binding Ephrin-B1 at the Slit Diaphragm Controls Podocyte: Function through the JNK Pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2018 May;29(5):1462-1474.
4. Okubo T, Sato A, Okamoto H, Sato T, Sasaoka T Differential behavioral phenotypes of dopamine D1 receptor knockdown mice at the embryonic, postnatal, and adult stages. *Int J Dev Neurosci.* 2018 May; 66:1-8. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.11.004. [Epub ahead of print]

### IV 共同研究

以下の新潟大学脳研究所共同利用共同研究課題、および国際共同研究課題について、主に遺伝子改変マウス作成・解析実験、胚操作実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 平成30年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）  
神経障害エステラーゼの機能解析  
研究代表者：木村 穰 教授（東海大学）
- (2) 平成30年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）  
Cacna1g変異ノックインマウス解析を通じた脊髄小脳変性症病態の解明  
研究代表者：土井 宏 准教授（横浜市立大学）
- (3) 平成30年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）  
マウス遺伝学を用いた体性感覚系神経回路発達の解析

研究代表者：岩里 琢治 教授（国立遺伝学研究所）

- (4) 平成30年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）

ドーパミン受容体コンドショショナルノックダウンマウスを用いたパーキンソン病の病態生理の解析

研究代表者：南部 篤 教授（自然科学研究機構生理学研究所）

- (5) 平成30年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）

不安障害モデルマウスの脳内分泌タンパク質のプロテオーム解析

研究代表者：板倉 誠 准教授（北里大学）

- (6) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

ヒト疾患情報に基づく脳神経系病態モデルマウスの開発に関する共同研究

研究代表者：吉木 淳 室長（理化学研究所バイオリソースセンター）

- (7) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

運動制御における大脳基底核ドーパミン神経伝達系の機能解析

研究代表者：木津川 尚史 准教授（大阪大学大学院生命機能研究科）

- (8) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

遺伝子改変マウスを用いた細胞外ドーパミン濃度制御機構の解析

研究代表者：一瀬 宏 教授（東京工業大学大学院生命理工学研究科）

- (9) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

22q11.2欠失症候群関連因子の機能解析

研究代表者：大久保 直 准教授（北里大学）

- (10) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

APPの細胞内ドメインに誘導される神経細胞特異的アポトーシスの解析

研究代表者：中山 耕造 講師（信州大学）

- (11) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

筋線維メンテナンスに果たすWWP1ユビキチンリガーゼの機能の解析

研究代表者：今村 道博 室長（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

- (12) 平成30年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）

ゲノム編集技術と生殖工学技術を用いた効率的な遺伝子改変マウス作製

研究代表者：中潟 直己 教授（熊本大学生命資源研究・支援センター）

- (13) 平成30年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究

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

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

生理学研究所 平成30年度 共同利用共同研究：計画研究1件

対応者：生理学研究所 南部篤教授

研究課題：「ドーパミン受容体遺伝子操作マウスを用いた運動制御機構の解析」

(<http://www.nips.ac.jp/collabo/planned.html>)

京都大学霊長類研究所 平成30年度 共同利用共同研究：1件

対応者：京都大学霊長類研究所 中村克樹教授

研究課題：「異種間移植によるマーモセット受精卵の効率的作成方法の開発研究」

課題番号：2018-B-14

(<https://www.pri.kyoto-u.ac.jp/research/kyodo/db/H29.html>)

国立遺伝学研究所 平成30年度 共同利用共同研究：1件

対応者：国立遺伝学研究所 岩里琢治教授

研究課題：「D1/D2ドーパミン受容体遺伝子操作マウスを用いた大脳基底核回路の運動調節と学習記憶機能の解明  
課題番号：8A2018  
(<https://www.nig.ac.jp/welcome/kyoudoukenkyu/18/saitaku.pdf>)

以上

## モデル動物開発分野

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授（兼）	笹岡 俊邦	実験補助	矢部 恵稚子
准教授	阿部 学	実験補助	大堀 千洋
助教	中務 胞	実験補助	望月 雪絵
特任助教	川村 名子	実験補助	石本 菜穂子
技術職員	夏目 里恵	実験補助	大野 萌
研究員	中本 千尋	非常勤講師	田中 恵子
フェロー	崎村 建司		

### II 研究活動

本分野では脳機能の分子機構解明を目的として、現分野の前身である旧細胞神経生物学分野より継続して多方向から研究を展開しており、それは大きく分けて4つに分類される。第1は、シナプス伝達、可塑性調節、シナプス形成に関与する分子群の機能を個体レベルで検証するために、当該分子を標的とした遺伝子改変マウスを作製して解析をおこなう研究である。第2は、脳におけるグルタミン酸受容体分子群の機能を正しく評価するためにおこなう当該タンパクの定量である。第3は、新たな脳機能解析に資するモデル動物を作製するための技術開発である。第4は、我々の持つ脳機能解析に特化した遺伝子改変マウス作製技術とリソースを研究者コミュニティに供与する支援活動である。以下にその内容を述べる。

- 1) シナプス伝達、可塑性調節、シナプス形成に関与する分子群の機能を個体レベルで検証する研究では、我々の持つ高度な遺伝子改変技術を用いて、複雑なコンディショナルノックアウトや標的分子の一部機能の制御などが可能なマウスを作出し、共同研究ベースで解析をおこない多くの成果をあげた。
- 2) グルタミン酸受容体は興奮性シナプス伝達の基盤を担う分子群であり、我々はこれら分子のクローニングを端緒として長くその機能を解析し、多くのことを明らかにしてきた。しかし、分子レベルでの機能を正しく評価するためには、働いているグルタミン酸受容体の分子組成が明確でなければならない。この問題を解決するために、グルタミン酸受容体チャンネルを構成するサブユニットの定量をおこなってきた。これまでに、特異抗体を用いた定量的ウエスタンブロット法を開発し、脳の部位や細胞画分におけるAMPA型、NMDA型、カイニン酸型、デルタ型を構成する各サブユニットタンパクの定量を行なっている。
- 3) 新たな脳機能解析に資するモデル動物を作製するための技術開発を行ってきた。遺伝子ノックアウトマウスは、現在脳機能解析の中心となっているが、より高度な解析を遂行するためにはマウスより賢く、大きな動物が求められてきた。その代表がラットである。ラットは、マウスより大きく外科的な処置や経時的な生体試料の取得などが容易であり、何よりも賢く複雑な行動解析が可能になる。遺伝子改変ラットは長く求められていたが、ES細胞の樹立が困難でなかなか成就しなかった。しかし最近のiPS細胞の研究の進展により、未分化状態を保つ様々な薬剤が開発されたことでES細胞が樹立されてノックアウトラットが現実のものになった。しかし、遺伝子改変ラットの樹立には膨大な経費と時間が掛かる難点がある。我々は、遺伝子改変ラッ

トを安価かつ容易に作製する方法を確立し、ノックアウトマウスと同様の感覚でノックアウトラットを研究リソースとして利用できる基盤を作ることを計画した。そのために、SD、BN、Wistarラットなど複数の系統からES細胞を樹立し、相同組換えによる遺伝子改変ラット作製法を確立した。さらに、精巣形成不全マウスにラットES細胞を導入して胚盤胞補完法によりマウス体内でラット精子を作出し、顕微授精に適用することで産子が得られたことから、安価で容易に遺伝子改変ラットが作製できる技術の開発に成功したと言える。また、この技術を最近ヒト脳機能解析のモデル動物として注目されている霊長類のマーモセットに応用しようと現在取り組んでいる。従来廃棄されていた実験死動物や病死したマーモセット卵巣の供与を受け、それらの卵巣をヌードマウスに移植して成熟卵を取得する手法の開発をおこなっている。また、胚盤胞補完法により遺伝子改変マーモセットの精子を取得すべく基礎的な条件検討をおこなっている。この研究は基盤研究 (B)「多様な発想で研究可能なリソースとしての遺伝子改変マーモセット作製法の開発」によってサポートされている。

- 4) 我々は、C57BL/6系統マウスから独自にES細胞株RENKAを樹立して、コンディショナルノックアウトを中心に脳機能解析に資する遺伝子改変マウスを500系統以上樹立して脳研究コミュニティに供与してきた。これらの活動は、新学術研究「包括脳」、それに引き続き新学術研究「モデル動物支援プラットフォーム」の事業として継続されている。さらに新潟大学脳研究所共同利用・共同研究の柱の一つとして支援事業展開をおこなっている。この8年間で包括脳、マウス作製支援プラットフォーム事業として合計123件（平成30年度、19件）のマウス作製支援をおこなった。さらに、脳研究所の事業である全国共同利用・共同研究で合計72件（平成30年度、7件）の支援をおこなった。

以上、この8年間これら4方面から遂行した研究の成果として、いわゆる一流紙を含めて150編（平成30年度、27編）の論文を発表することができた。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1: Wang S, Yabuki Y, Matsuo K, Xu J, Izumi H, Sakimura K, Saito T, Saido TC, Fukunaga K. T-type calcium channel enhancer SAK3 promotes dopamine and serotonin releases in the hippocampus in naive and amyloid precursor protein knock-in mice. *PLoS One*. 2018 Dec 20;13(12):e0206986.
- 2: Yuza K, Nakajima M, Nagahashi M, Tsuchida J, Hirose Y, Miura K, Tajima Y, Abe M, Sakimura K, Takabe K, Wakai T. Different Roles of Sphingosine Kinase 1 and 2 in Pancreatic Cancer Progression. *J Surg Res*. 2018 Dec;232:186-194.
- 3: Nagahashi M, Abe M, Sakimura K, Takabe K, Wakai T. The role of sphingosine-1-phosphate in inflammation and cancer progression. *Cancer Sci*. 2018 Dec;109(12):3671-3678.
- 4: Saito YC, Tsujino N, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Sakurai T. Serotonergic Input to Orexin Neurons Plays a Role in Maintaining Wakefulness and REM Sleep Architecture. *Front Neurosci*. 2018 Nov 30;12:892.
- 5: Itoh M, Yamashita M, Kaneko M, Okuno H, Abe M, Yamazaki M, Natsume R, Yamada D, Kaizuka T, Suwa R, Sakimura K, Sekiguchi M, Wada K, Hoshino M, Mishina M, Hayashi T. Deficiency of AMPAR-Palmitoylation Aggravates Seizure Susceptibility. *J Neurosci*. 2018 Nov 21;38(47):10220-10235.

- 6: Hagiwara A, Kitahara Y, Grabner CP, Vogl C, Abe M, Kitta R, Ohta K, Nakamura K, Sakimura K, Moser T, Nishi A, Ohtsuka T. Cytomatrix proteins CAST and ELKS regulate retinal photoreceptor development and maintenance. *J Cell Biol.* 2018 Nov 5;217(11):3993-4006.
- 7: Zhou L, Hossain MI, Yamazaki M, Abe M, Natsume R, Konno K, Kageyama S, Komatsu M, Watanabe M, Sakimura K, Takebayashi H. Deletion of exons encoding carboxypeptidase domain of *Nnal* results in Purkinje cell degeneration (*pcd*) phenotype. *J Neurochem.* 2018 Nov;147(4):557-572.
- 8: Katano T, Takao K, Abe M, Yamazaki M, Watanabe M, Miyakawa T, Sakimura K, Ito S. Distribution of *Caskin1* protein and phenotypic characterization of its knockout mice using a comprehensive behavioral test battery. *Mol Brain.* 2018 Oct 25;11(1):63.
- 9: Müller MK, Jacobi E, Sakimura K, Malinow R, von Engelhardt J. NMDA receptors mediate synaptic depression, but not spine loss in the dentate gyrus of adult amyloid Beta ( $A\beta$ ) overexpressing mice. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Oct 23;6(1):110.
- 10: Yasuda H, Kojima N, Hanamura K, Yamazaki H, Sakimura K, Shirao T. Drebrin Isoforms Critically Regulate NMDAR- and mGluR-Dependent LTD Induction. *Front Cell Neurosci.* 2018 Oct 8;12:330.
- 11: Ageta-Ishihara N, Konno K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, Kinoshita M. CDC42EP4, a perisynaptic scaffold protein in Bergmann glia, is required for glutamatergic tripartite synapse configuration. *Neurochem Int.* 2018 Oct;119:190-198.
- 12: Iwasaki K, Komiya H, Kakizaki M, Miyoshi C, Abe M, Sakimura K, Funato H, Yanagisawa M. Ablation of Central Serotonergic Neurons Decreased REM Sleep and Attenuated Arousal Response. *Front Neurosci.* 2018 Aug 7;12:535.
- 13: Nishio N, Tsukano H, Hishida R, Abe M, Nakai J, Kawamura M, Aiba A, Sakimura K, Shibuki K. Higher visual responses in the temporal cortex of mice. *Sci Rep.* 2018 Jul 24;8(1):11136.
- 14: Nakayama H, Abe M, Morimoto C, Iida T, Okabe S, Sakimura K, Hashimoto K. Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum. *Nat Commun.* 2018 Jul 19;9(1):2830.
- 15: Dong W, Radulovic T, Goral RO, Thomas C, Suarez Montesinos M, Guerrero-Given D, Hagiwara A, Putzke T, Hida Y, Abe M, Sakimura K, Kamasawa N, Ohtsuka T, Young SM Jr. CAST/ELKS Proteins Control Voltage-Gated  $Ca^{2+}$  Channel Density and Synaptic Release Probability at a Mammalian Central Synapse. *Cell Rep.* 2018 Jul 10;24(2):284-293.
- 16: Sadato D, Ono T, Gotoh-Saito S, Kajiwara N, Nomura N, Ukaji M, Yang L, Sakimura K, Tajima Y, Oboki K, Shibasaki F. Eukaryotic translation initiation factor 3 (eIF3) subunit e is essential for embryonic development and cell proliferation. *FEBS Open Bio.* 2018 Jul 5;8(8):1188-1201.

17: Kawabata Galbraith K, Fujishima K, Mizuno H, Lee SJ, Uemura T, Sakimura K, Mishina M, Watanabe N, Kengaku M. MTSS1 Regulation of Actin-Nucleating Formin DAAM1 in Dendritic Filopodia Determines Final Dendritic Configuration of Purkinje Cells. *Cell Rep.* 2018 Jul 3;24(1):95-106.

18: Nagahashi M, Yamada A, Katsuta E, Aoyagi T, Huang WC, Terracina KP, Hait NC, Allegood JC, Tsuchida J, Yuza K, Nakajima M, Abe M, Sakimura K, Milstien S, Wakai T, Spiegel S, Takabe K. Targeting the SphK1/S1P/S1PR1 Axis That Links Obesity, Chronic Inflammation, and Breast Cancer Metastasis. *Cancer Res.* 2018 Apr 1;78(7):1713-1725.

19: Littlechild SL, Young RD, Caterson B, Yoshida H, Yamazaki M, Sakimura K, Quantock AJ, Akama TO. Keratan Sulfate Phenotype in the  $\beta$ -1,3-N-Acetylglucosaminyltransferase-7-Null Mouse Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Mar 1;59(3):1641-1651.

20: Uesaka N, Abe M, Konno K, Yamazaki M, Sakoori K, Watanabe T, Kao TH, Mikuni T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M. Retrograde Signaling from Progranulin to Sort1 Counteracts Synapse Elimination in the Developing Cerebellum. *Neuron.* 2018 Feb 21;97(4):796-805.

21: Tan GH, Liu YY, Wang L, Li K, Zhang ZQ, Li HF, Yang ZF, Li Y, Li D, Wu MY, Yu CL, Long JJ, Chen RC, Li LX, Yin LP, Liu JW, Cheng XW, Shen Q, Shu YS, Sakimura K, Liao LJ, Wu ZY, Xiong ZQ. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. *Cell Res.* 2018 Jan;28(1):90-110.

22: Chiu CQ, Martenson JS, Yamazaki M, Natsume R, Sakimura K, Tomita S, Tavalin SJ, Higley MJ. Input-Specific NMDAR-Dependent Potentiation of Dendritic GABAergic Inhibition. *Neuron.* 2018 Jan 17;97(2):368-377.

23: Kawai T, Tatsumi S, Kihara S, Sakimura K, Okamura Y. Mechanistic insight into the suppression of microglial ROS production by voltage-gated proton channels (VSOP/Hv1). *Channels (Austin).* 2018 Jan 1;12(1):1-8.

#### IV 共同研究

- |          |   |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究」                          |
| 研究内容     | C57BL/6系統ES細胞を用いた遺伝子改変マウスの作製支援                |
| 参加機関     | 自然科学研究機構、東北大学、東京大学、関西医科大学                     |
| (2) 研究題目 | 「学術研究支援基盤形成「モデル動物支援プラットフォーム」」                 |
| 研究内容     | 高品質遺伝子改変マウス作製                                 |
| 参加機関     | 東京大学、京都大学、大阪大学、新潟大学、他                         |
| (3) 研究題目 | 「遺伝子改変動物の作製に有用なES細胞の作成・評価」                    |
| 研究内容     | C57BL/6由来ES細胞RENKAを用いた、遺伝子改変マウス作製方法に関する新規技術開発 |
| 参加機関     | 株式会社トランスジェニック、新潟大学                            |

- (4) 研究題目 「自己免疫性脳炎の診断方法の確立」
- 研究内容 自己免疫性脳炎の原因と考えられる各種高原の測定方法を確立し、  
臨床現場で利用可能にする
- 参加機関 株式会社コスミックコーポレーション、新潟大学

## I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

教授	小野寺 理（兼任）
助教	石原 智彦
特任准教授	加藤 泰介
特任助手	廣川 祥子

## II 研究活動

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

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

ALSについては、TDP-43 mRNAの代謝、局在、発現量調節に関する研究、原因遺伝子・発症関連遺伝子研究を行い、国内外の学会にて発表を行っている。ALSはTDP-43、FUS、C9orf72 など疾患関連遺伝子、蛋白質の発見を端緒として、病態機序解明に向けて国際的な競争が行われている。本年度はALS原因遺伝子Xのメチルに注目した両調節機構の解析を行っている。また病理学分野と連携し、病理学的に診断が確定したALS連続症例における原因遺伝子の解析を行っている。Exome解析による網羅的な検討で、新規変異を含めた複数の原因遺伝子変異を見出している（投稿準備中）。

共同研究では、“Htra1欠損マウスにおける脳小血管の機能解析”を推進し、CARASILの病態研究を進めた。さらに慶応大学と共同で遺伝性神経疾患患者由来のiPS細胞作製を進めている。

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

## III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Kasahara S, Ishihara T, Onodera O et al. Robustness and vulnerability of the autoregulatory system that maintains nuclear TDP-43 levels: a trade-off hypothesis for

ALS pathology based on in silico data. *Frontiers in Neuroscience*. 2018

2. Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nozaki H, Onodera O. et al. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2018

#### IV 共同研究

1. 研究題目 「HtrA1欠損マウスにおける脳小血管の機能解析」  
研究内容 CARASILモデルマウスにおける脳血流の解析  
参加機関 国立循環器病循環器病研究センター
  
2. 研究題目 「神経疾患患者からのiPS細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」  
研究内容 遺伝性神経疾患患者からのiPS細胞の樹立とそれを用いた疾患解析  
参加機関 慶應義塾大学

I 研究組織 (構成員 平成 31 年 3 月 31 日現在)

テニュアトラック教授： 上野 将紀  
テニュアトラック教授： 田井中 一貴  
特任助教： 佐藤 時春  
特任助教： 井上 雅文  
特定研究支援者： 中村 由香  
研究支援者： 保科 加奈  
実験補助： 榊 祐子  
実験補助： 本田 綾子

II 研究活動

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

(研究 1) 血管障害や外傷により脳や脊髄が障害されると、神経回路が破綻し重篤な機能不全に陥るが、神経回路が再生する能力は非常にとぼしいため、根本的な治療法は未だ確立されていない。私たちはこれまでに、障害後に残存した神経回路が接続様式を変えて再編する能力を有し、運動や自律神経の機能を変容させることを見出してきた。本研究では、この回路の再編機序を理解し、その動態を制御することで、機能を回復へと導く方法を見出すことを目指している。そのため、障害脳と健常脳、双方の神経回路システムを対象に、回路の形成・再編過程やその分子メカニズム、動作原理の解析を行っている。特に、脳脊髄の障害によりしばしば破綻する運動回路や交感神経回路を標的としている。本年度は特に、運動回路の 1 つである皮質脊髄路の詳細な神経細胞の構成と働きを調べた結果、これまで知られていなかった多様な接続と機能を持った神経回路が内在することを見いだした (Cell Rep, 2018)。複雑な動作を発揮するもととなる神経基盤が明らかになり、脳脊髄の障害において、どのような神経回路の再建が必要であるか手がかりが得られた。これらの研究から、中枢神経が障害された場合に神経回路をどのように再建するか、治療標的や戦略を見出すことを目指している。

(研究 2) これまでヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの 2D 染色画像の観察に基づいて行われてきた。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の 3D 画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できる。私たちはこれまでに、マウスの組織を高度に透明化する手法およびシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の 3D イメージング技術 CUBIC を開発した (Cell (2014a), Cell (2014b))。本研究グループでは、脂質含量の豊富なヒト脳組織を高度に透明化する新規手法の開発と共に、種々のケミカルプローブや抗体を深部まで均一に浸透させる染色プロトコールの開発に取り組んでいる。本年度は特に、透明化パラメータ (脱脂・脱色・屈折率調整・脱灰) の包括的なプロファイリングに基づいた合理的手法を開発し、マウス全脳および大きなヒト脳サンプルの高度な透明化を実現した (Cell Rep, 2018)。今後は引き続き、従来の 2D 組織診で用いられてきた代表的な神経組織染色技術に替わる各種 3D 蛍光染色技術の開発や 3D ホールマウント免疫染色技術の開発を通じて、新たな 3D 神経病理学の確立を目指す。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccei ML, Yoshida Y. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Cell Reports* 23: 1286-1300, 2018
2. Tanaka T, Shimizu S, Ueno M, Fujihara Y, Ikawa M, Miyata S. MARCKSL1 regulates spine formation in the amygdala and controls the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and anxiety-like behaviors. *EBioMedicine* 30: 62-73, 2018
3. 上野将紀. 脳・脊髄の障害による神経-免疫制御システムの破綻. *実験医学*. 羊土社. 36(3): 370-6, 2018
4. Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Reports* 24: 2196-2210.e9, 2018

### IV 共同研究

(1) 研究題目：「脳-腸-肝ネットワークによる新規肝再生治療法の開発」

研究内容： 脳-腸-肝ネットワークによる病態発症のメカニズムを解明する。

参加機関： 新潟大学大学院医歯学総合研究科 寺井崇二

(2) 研究題目：「組織浸透性に優れたマーカーの創出による脳の機能と病態の三次元マッピングの試み」

研究内容： 組織浸透性に優れたマーカーを創出し、組織透明化技術を用いて脳の機能と病態の三次元マッピングを実施する

参加機関： 新潟大学大学院医歯学総合研究科 竹林浩秀

## 脳病態解析分野

### I 研究組織（構成員 平成31年3月31日現在）

准教授 松井 秀彰  
助教 杉江 淳  
学振PD特別研究員 新田 陽平  
小児科博士課程（休学中）医員 入月 浩美  
小児科博士課程 古寺 一樹  
実験補助 松井 典子  
実験補助 杉江 歩美

### II 研究活動

#### 松井グループ

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

#### 杉江グループ

脳の神経回路は、通常は生涯に渡ってその機能を維持し続ける。そのためターンオーバーによって健全な組織を維持する他の体細胞と異なり、回路を形成している神経細胞は独自の細胞間相互作用によって長期的に健康状態を保つメカニズムを有していると考えられる。これが破綻すると老化または神経変性疾患や精神疾患へと繋がるのが予想される。しかし、神経細胞を維持するために機能する細胞間コミュニケーション機構は調査に要する期間が非常に長く、十分解明されていない。私達は個体の生活環サイクルが短く重複遺伝子が少ないショウジョウバエのメリットを活かし、複雑な遺伝子解析を迅速に推進しこの問題に取り組んでいる。そして、神経細胞間で情報伝達の間となるシナプスや、隣接細胞間を隔てる細胞膜を構成するリン脂質の代謝に焦点を当てた細胞間相互作用解明に向けた研究を進めている。これらの研究から、シナプスや脂質代謝の適切な調節による新規神経保護の分子基盤の知見の提案し、従来説明がつかなかった神経変性疾患や精神疾患の脳回路で起こる障害の実体解明につなげることを目指す。

### III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1: **Matsui, H.\***, Kenmochi, N., Kazuhiko, N. Age- and  $\alpha$ -Synuclein-Dependent Degeneration of Dopamine and Noradrenaline Neurons in the Annual Killifish *Nothobranchius furzeri*. *Cell Reports* 26(7):1727-1733, 2019.
- 2: **Matsui, H.\***, Ryosuke, T. Parkinson's Disease pathogenesis from the viewpoint of small fish models. *J Neural Transm* 125(1):25-33, 2018.
- 3: **松井秀彰\***.  $\alpha$ シヌクレインとそのリン酸化. *Medical Science Digest* 44(3): 66-67, 2018
- 4: **松井秀彰\***. パーキンソン病はリソソーム異常が原因である: 「Yes」の立場から. *Frontiers in Parkinson Disease* 11(2): ,2018

- 5: **松井秀彰\***. 興奮毒性. *日本臨床パーキンソン病 (第2版) - 基礎・臨床研究のアップデート* 162-166, 2018 (5/31発行)
- 6: **松井秀彰\***. アフリカメダカは老化とともにパーキンソン病に罹患する. *新潟医学会雑誌*132(5): 166-180, 2018
- 7: **松井秀彰\***. 小型魚類を利用したパーキンソン病モデル. *別冊・医学のあゆみ パーキンソン病の新展開- 発症の分子機構と新規治療* 53-58, 2018 (6/20発行)
- 8: **Sugie A.**, Marchetti G., and Tamosanis G. (2018) *Neural Development* 13:14 <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0111-z> Structural aspects of plasticity in the nervous system of *Drosophila*.

#### IV 共同研究

(1) 研究題目:「ヒトと魚類の比較検討によるパーキンソン病の病因解明」

研究内容:パーキンソン病に対して様々なステップにおいて介入することを目的とし、その病態研究をヒトサンプルと小型魚類などを活用して行う。

参加機関:武田薬品工業株式会社

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

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

参加機関:新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 中津史准教授

(3) 研究題目:「脳-腸ネットワークによる病態発症のメカニズム」(異分野融合による学内共同研究公募)

研究内容:脳-腸ネットワークの関与が示唆される難治疾患の病態メカニズムの解明と新規治療法の開発にむけて、臓器連関の観点から神経・消化器分野の研究者が分野横断的に共同研究を行う。

参加機関:新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器科内科学 寺井崇二教授、上村顕也助教

(4) 研究題目:「水・陸に適応した複眼の進化と機能の解明」

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

参加機関:新潟大学 自然研 杉本健吉准教授

(5) 研究題目:「モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究」

研究内容:未診断ではあるものの神経性と考えられる疾患において、17つの病因遺伝子変異候補についてショウジョウバエホモログで機能解析研究を行う。

参加機関:国立遺伝学研究所 井ノ上逸朗教授