

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 令和2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	甲斐 竜太
助教	難波 寿明		小林 雄太朗
助教	岩倉 百合子		
特任助教	外山 英和		
特任助教	稲葉 洋芳		

II 研究活動

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

- (1) 統合失調症の病因病態解明の為、動物モデルの開発解析や遺伝子解析を行っている。そのモデルとしてEGF投与動物を開発し、マウス、ラット、猿などの実験動物をモデル化して、その行動、細胞、分子変化の分析を行っている。
- (2) 統合失調症モデル動物の聴覚異常について脳波やユニット記録といった電気生理学的手法やRNA-Seqなどの分子生物学的手法を用いて、その原因を探求している。
- (3) 光遺伝学、薬理遺伝学の手法を用いドパミン神経系の活動操作を行い、ドパミンによる感覚・行動制御メカニズムを解析している。
- (4) 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。
- (5) 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）

1. Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Nagaoka A, Nawa H, Kakita A, Akatsu H, Hashizume Y, Yabe H. Differential protein expression of DARPP-32 versus Calcineurin in the prefrontal cortex and nucleus accumbens in schizophrenia and bipolar disorder. *Sci Rep*. 2019 Oct 16;9(1):14877. doi: 10.1038/s41598-019-51456-7.
2. Inaba H, Sotoyama H, Narihara I, Namba H, Jodo E, Eifuku S, Yabe H, Nawa H. Abnormal auditory mismatch responses to sound duration deviants in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *IBRO Reports*. 2019 Sep; 6 (Suppl.): S286.
3. Yamada S, Kamata T, Nawa H, Sekijima T, Takei N. AMPK activation, eEF2 inactivation, and reduced protein synthesis in the cerebral cortex of hibernating chipmunks. *Sci Rep*. 2019 Aug 15;9(1):11904. doi: 10.1038/s41598-019-48172-7.
4. Kobayashi Y, Iwakura Y, Sotoyama H, Kitayama E, Takei N, Someya T, Nawa H. Clozapine-dependent inhibition of EGF/neuregulin receptor (ErbB) kinases. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 1;9(1):181. doi: 10.1038/s41398-019-0519-1.
5. Miki D, Kobayashi Y, Okada T, Miyamoto T, Takei N, Sekino Y, Koganezawa N, Shirao T, Saito Y. Characterization of functional primary cilia in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Neurochem Res*. 2019 Jul;44(7):1736-1744. doi: 10.1007/s11064-019-02806-4.
6. Piatnitskaia S, Takahashi M, Kitaura H, Katsuragi Y, Kakihana T, Zhang L, Kakita A, Iwakura Y, Nawa H, Miura T, Ikeuchi T, Hara T, Fujii M. USP10 is a critical factor for Tau-positive stress granule formation in neuronal cells. *Sci Rep*. 2019 Jul 22;9(1):10591. doi: 10.1038/s41598-019-47033-7.
7. Jodo E, Inaba H, Narihara I, Sotoyama H, Kitayama E, Yabe H, Namba H, Eifuku S, Nawa H. Neonatal exposure to an inflammatory cytokine, epidermal growth factor, results in the deficits of mismatch negativity in rats. *Sci Rep*. 2019 May 16;9(1):7503. doi: 10.1038/s41598-019-43923-y.

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発」
研究内容：ヒトiPS由来神経細胞を用いて分化誘導、機能評価の手法を標準化し、創薬／安全性に利用する。
参加機関：大阪医療センター、群馬大学、東京大学
- (2) 研究題目：「ヒトを特徴づける脳比較トランスクリプトーム・比較メチローム解析」
研究内容：ヒト及び霊長類でジंक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ー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 令和2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
特任助手 仲神 友貴

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. Uchigashima M, Cheung A, Suh J, Watanabe M, Futai K. Differential expression of neurexin genes in the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2019 Aug 15;527(12):1940-1965.

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プの開発と応用
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プの開発と応用
参加機関 北京大学

I 研究組織（構成員 令和2年3月31日現在）

准教授 菱田 竜一

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、マウス感覚野などの機能を解析してきた。現在、連合野機能の解析を進めている。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。さらに、この抑制機能が痛覚刺激により誘起されることを見出し、その生理学的役割について解析を進めた。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Tsukano H, Hou X, Horie M, Kitaura H, Nishio N, Hishida R, Takahashi K, Kakita A, Takebayashi H, Sugiyama S, Shibuki K. Reciprocal connectivity between secondary auditory cortical field and amygdala in mice. *Sci Rep*. 9, 19610, 2019.

(2) Ogi M, Yamagishi T, Tsukano H, Nishio N, Hishida R, Takahashi K, Horii A, Shibuki K. Associative responses to visual shape stimuli in the mouse auditory cortex. *PLoS One*, 14, e0223242, 2019.

(3) Onishi T, Watanabe T, Sasaki M, Kamiya Y, Horie M, Tsukano H, Hishida R, Kohno T, Takebayashi H, Baba H, Shibuki K. Acute spatial spread of NO-mediated potentiation during hindpaw ischaemia in mice. *J Physiol*, 597, 3441-3455, 2019.

(4) Hishida R, Horie M, Tsukano H, Tohmi M, Yoshitake K, Meguro R, Takebayashi H, Yanagawa Y, Shibuki K. Feedback inhibition derived from the posterior parietal cortex regulates the neural properties of the mouse visual cortex. *Eur J Neurosci*, 50, 2970-2987, 2019.

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「ヒト大脳皮質神経活動の術中イメージング」 |
| 研究内容 | 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を確立する。 |
| 参加機関 | 新潟大学 |
| (2) 研究題目 | 「視神経炎マウスモデルの病態解析」 |
| 研究内容 | 抗MOG抗体関連疾患の発症機序及び病態解明のため、モデルマウスの視覚野応答をフラビン蛍光蛋白イメージングで計測し、視機能を評価する。 |
| 参加機関 | 新潟大学 |

- (3) 研究題目 「近赤外レーザーを利用した新型人工内耳の開発」
- 研究内容 レーザーで聴覚末梢(蝸牛)を刺激した際の聴覚中枢の応答をフラビン蛍光蛋白イメージングで計測し、刺激効率などを評価する。
- 参加機関 同志社大学

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 令和2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	清水 宏		濁川 慎吾
特任准教授	北浦 弘樹		高崎 順子
特別研究員	田中 英智		田中 優子
			長谷部 美和
		事務職員	吉田 真理子
			笠原 香織
			樋口 有紀
		大学院博士課程	齊ノ内 信
			Ramil Gabdulkaev
			齋藤 祥二
			（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
准教授	他田 真理
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. Ohara S, Miyahira TA, Oguchi K, Takei Y, Yamagimura F, Kawachi I, Oyanagi K, Kakita A. Neuromyelitis optica spectrum disorder with massive basal ganglia involvement. a case report. BMC Neurol 2019; 19 (1): 351. doi: 10.1186/s12883-019-1580-3.
2. Tsukano H, Hou X, Horie M, Kitaura H, Nishio N, Hishida R, Takahashi K, Kakita A, Takebayashi H, Sugiyama S, Shibuki K. Reciprocal connectivity between secondary auditory cortical field and amygdala in mice. Sci Rep 2019; 9 (1): 19610. doi: 10.1038/s41598-019-56092-9.
3. Watanabe J, natsumeda M, kanemaru Y, Okada M, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma. Leukemia

Lymphoma 2019; 60 (14): 3587-3589. doi: 10.1080/10428194.2019.1639169.

4. Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto-Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Ishii T, Shibuya N, Kimura Y, Hisano Y, Murata Y, Hara T, Morikawa M, Hashimoto K, Nozaki Y, Toyota T, Wada Y, Tanaka Y, Kato T, Fujisawa S, Okano H, Itokawa M, Hirokawa N, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Iwamoto K, Meno K, Katagiri T, Dean B, Uchida K, Kimura H, Yoshikawa T. Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Mol Med* 2019; 11 (12): e10695. doi: 10.15252/emmm.201910695.
5. Suzuki T, Okamoto K, Genkai N, Kakita A, Abe H. A homogeneously enhancing mass evolving into multiple hemorrhagic and necrotic lesions in amoebic encephalitis with necrotizing vasculitis. *Clin Imaging* 2019; 60 (1): 48-52. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.10.015.
6. Yamada Y, Fukushima T, Kodama S, Shimizu H, Kakita A, Makino K, Sekijima Y. A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H (p.Y89H) variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom. *Amyloid* 2019; 26 (4): 251-252. DOI: 10.1080/13506129.2019.1632829.
7. Ozawa T, Shimizu H, Matsui H, Onodera O, Kakita A. Shrinkage of the myenteric neurons in the small intestine in patients with multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2019; 221: 102583. doi: 10.1016/j.autneu.2019.102583.
8. 他田 真理、柿田 明美. TDP-43 プロテノパチー (1) 前頭側頭葉変性症 (FTLD). 連載 - 変性疾患のみかた - . *病理と臨床* 2019; 37 (1): 1131-1137.
9. Tanji K, Miki Y, Mori F, Kon T, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Phosphorylated NUB1 distinguishes α -synuclein in Lewy bodies from that in glial cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy. *Brain Pathology* 2019; 29 (6): 803-812. doi: 10.1111/bpa.12728.
10. Mori F, Tada M, Kon T, Miki Y, Tanji K, Kurotaki H, Tomiyama M, Ishihara T, Onodera O, Kakita A, Wakabayashi K. Phosphorylated TDP-43 aggregates in skeletal and cardiac muscles are not a marker of myogenic degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and various conditions. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7 (1): 165. doi: 10.1186/s40478-019-0824-1.
11. Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Nagaoka A, Nawa H, Kakita A, Akatsu H, Hori A, Hashizume Y, Yamamoto S, Yabe H. Differential protein expression of DARPP-32 versus Calcineurin in the prefrontal cortex and nucleus accumbens in schizophrenia and bipolar disorder. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 14877. doi: 10.1038/s41598-019-51456-7.
12. Sergei A, Takahashi M, Katsuragi Y, Kakihana T, Kitaura H, Zhang L, Kakita A, Fujii M. G3BP1 inhibits ubiquitinated protein aggregations by interacting with p62 and USP10. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 12896. doi: 10.1038/s41598-019-46237-1.
13. Ono CT, Yu Z, Kikuchi Y, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Nagaoka A, Ito J, Iwasaki Y, Hagihara H, Miyakawa T, Yoshida M, Saito Y, Niwa S, Yabe H, Kakita A, Tomita H. A minimal amount of tissue-based pH measurement to improve quality control in neuropsychiatric postmortem brain studies.

Psychiatry Clin Neurosci 2019; 73 (9): 566-573. doi: 10.1111/pcn.12863.

14. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. Podoplanin expression and IDH-wildtype status predicts venous thrombolism in patients with high-grade gliomas in early postoperative period. *World Neurosurg* 2019; 128: e982-988. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.049.
15. Kon T, Tanji K, Mori F, Kimura A, Kakita A, Wakabayashi K. Immunoreactivity of myelin-associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies. *Neuropathology* 2019; 39 (4): 279-285. doi: 10.1111/neup.12564.
16. Inoue M, Saito R, Kakita A, Tainaka K. Rapid chemical clearing of white matter in post-mortem human brain by 1,2-hexanediol delipidation. *Bioorganic Medicinal Chem Lett* 2019; 29 (15): 1886-1890. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.05.049.
17. Piatnitskaia S, Takahashi M, Kitaura H, Katsuragi Y, Kakihana T, Zhang L, Kakita A, Iwakura Y, Nawa H, Miura T, Ikeuchi T, Hara T, Fujii M. USP10 is a critical factor for tau-positive stress granule formation in neuronal cells. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 10591. doi: 10.1038/s41598-019-47033-7.
18. Ohnishi T, Balan S, Toyoshima M, Maekawa M, Ohba H, Watanabe A, Iwayama Y, Shimamoto C, Nozaki Y, Hisano Y, Esaki K, Mataga N, Hayashi-Takagi A, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Yoshikawa T. Investigation of betaine as a novel psychotherapeutic for schizophrenia. *EBioMedicine* 2019; 45: 432-446. doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.062.
19. Kanemaru Y, Natsumeda M, Okada M, Kobayashi D, Watanabe J, Tsukamoto Y, Oishi M, Saito R, Saito H, Nagahashi M, Hashizume R, Aoyama H, Wakai T, Kakita A, Fujii Y. Dramatic radiographical response after combined BRAF and MEK inhibitor treatment in a patient with BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma-establishment of a cell line and xenograft to predict clinical efficacy. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7 (1): 119. doi.org/10.1186/s40478-019-0774-7.
20. Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. A mouse model of adult-onset multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2019; 127: 339-349. doi: 10.1016/j.nbd.2019.03.020.
21. 齋藤 理恵、柿田明美. α シヌクレイノパチー (2) 多系統萎縮症. 連載 - 変性疾患のみかた - . *病理と臨床* 2019; 37 (7): 640-645.
22. Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H. The epileptogenic zone in pharmacy-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epileptic Disord* 2019; 21 (3): 252-264. doi: 10.1684/epd.2019.1075.
23. 村松 一洋, 清水 宏. Neurodegeneration with brain iron accumulationの一例検例. *小児神経学の進歩* 2019; 48: 74-86
24. Funayama K, Shimizu H, Tanaka H, Kawachi I, Nishino I, Matsui K, Takahashi N, Koyama A, Katsuragi-Go R, Higuchi R, Aoyama T, Watanabe H, Kakita A, Takatsuka H. An autopsy case of peliosis hepatis with X-linked myotubular myopathy. *Legal Med (Tokyo)* 2019; 38: 77-82. doi: 10.1016/j.legalmed.2019.04.005.

25. 他田真理、柿田明美. II. 各論 1. 多系統萎縮症 C. 病理. 非定型パーキンソニズム - 基礎と臨床-. 下畑享良 (編). 文光堂, 東京. pp. 94-99 (total 242 p).
26. 伊藤 陽、吉田浩樹、清水敬三、長谷川まこと、今野公和、中原亜紗、原 範和、宮下哲典、池内 健、豊島靖子、柿田明美. 統合失調症として長期入院していた特発性基底核石灰化症 (Fahr病) の臨床病理学的特徴. 精神医学 2019; 61 (5): 595-603.
27. Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the *FGFR1* tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. J Neurooncol 2019; 143 (1): 27-33. doi: 10.1007/s11060-019-03138-7.
28. Watanabe J, Matsumeda M, Okada M, Kobayashi D, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. High detection rate of MYD88 mutations in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system lymphomas. JCO Precis Oncol 2019; e1-e10. DOI: 10.1200/PO.18.00308.
29. Tanaka H, Kawakatsu S, Toyoshima Y, Miura T, Mezaki N, Sanpei K, Kobayashi R, Hayashi H, Otani K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Globular glial tauopathy type II: clinicopathological study of two autopsy cases. Neuropathology 2019; 39 (2): 111-119. doi: 10.1111/neup.12532.
30. Ota T, Natsumeda M, Yoshida S, Tsukamoto Y, Watanabe J, Kanemaru Y, Ando K, Yoshida Y, Hiraishi T, Okamoto K, Nagahashi M, Wakai T, Kakita A, Oishi M, Fujii Y. A dramatic, transient effect of nivolumab in combined with whole-brain irradiation for the treatment of primary meningeal melanomatosis. Clin Case Rep Rev 2019; 5: 1-4. doi: 10.15761/CCRR.1000451.
31. Nozawa T, Okada M, Natsumeda M, Eda T, Abe H, Tsukamoto Y, Okamoto K, Oishi M, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. EGFRvIII is expressed in cellular areas of tumor in a subset of glioblastoma. Neurol Med Chir (Tokyo) 2019; 59 (3): 89-97. doi: 10.2176/nmc.0a.2018-0078.
32. 竹腰顕, 吉倉延亮, 小澤憲司, 生駒良和, 竹島明, 大槻美佳, 中道一生, 西條政幸, 望月清文, 柿田明美, 下畑享良. 経過中にBálint症候群を発症し、塩酸メフロキンとミルタザピンの併用療法により改善した進行性多巣性白質脳症の1例. Brain Nerve 2019; 71 (3): 281-286. doi: 10.11477/mf.1416201256.
33. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C. Autopsy findings and clinical feature of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up. J Am Acad Dermatol Case Rep 2019; 5 (3): 205-208. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.04.017.
34. Saito R, Toyoshima Y, Tanaka H, Nozaki H, Tsubata Y, Morioka T, Horikawa Y, Oyanagi K, Morita T, Nemoto K, Onodera O, Kakita A. Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy: clinico-pathologic features of a Japanese autopsied patient with a heterozygous *TREX1* mutation. J Neuropathol Exp Neurol 2019; 78 (2): 181-186. doi: 10.1093/jnen/nly115.
35. 張 璐、田中英智、柿田明美. 病理所見を理解する基礎 - 海馬硬化 - . てんかんをわかり易く

理解するための神経科学. てんかん研究 2019; 36 (3): 664-666.

36. 北浦弘樹、柿田明美. AMPA型グルタミン酸受容体の構造とシナプス伝達機構. ペランパネルによるてんかんの治療ストラテジー. 加藤天美 (編集). pp. 17-21. (total 89 p). 先端医学社.

IV 共同研究

病理学分野・脳疾患標本資源解析学分野は、当研究所が進めている文部科学省認定事業：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（限局性皮質異形成、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、昭和大学 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 他 |

分子病態学（客員）分野

I 研究組織（構成員 令和2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）や筋萎縮性側索硬化症、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. 若林孝一. 多系統萎縮症の病理学. *Clinical Neuroscience* 2019; 37(9): 1064-1067.
2. Kon T, Funamizu Y, Suzuki C, Sato T, Kurotaki H, Kurihara A, Kurose A, Wakabayashi K, Tomiyama M. A long-term interval from a spinal cord lesion to subsequent brain lesion in primary central nervous system vasculitis: a case report. *Intern Med* 2019; 58(10): 1485-1489.
3. Kon T, Mori F, Arai A, Miki Y, Tanji K, Kurotaki H, Tomiyama M, Wakabayashi K. Atypical globular glial tauopathy with a combination of types I and II pathology. *Neuropathology* 2019; 39(2): 127-134.
4. Kon T, Mori F, Oyama Y, Tanji K, Kimura T, Takahashi S, Wakabayashi K. An autopsy case of early-stage amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43-immunoreactive neuronal, but not glial, inclusions. *Neuropathology* 2019; 39(3): 224-230.
5. Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. A mouse model of adult-onset multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2019; 127: 339-349.
6. Katsu M, Hama Y, Utsumi J, Takashina K, Yasumatsu H, Mori F, Wakabayashi K, Shoji M, Sasaki H. MicroRNA expression profiles of neuron-derived extracellular vesicles in plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2019; 708: 134176.
7. Tanji K, Miki Y, Mori F, Kon T, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Phosphorylated NUB1 distinguishes α -synuclein in Lewy bodies from that in glial cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy. *Brain Pathol* 2019; 29(6): 803-812.
8. Hayashi K, Hamaguchi T, Sakai K, Nakamura K, Wakabayashi K, Shirasaki H, Yamada M. Neuronal intranuclear inclusion disease showing blepharoptosis and positive serum anti-acetylcholine receptor antibody without myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; 400: 119-121.
9. Kon T, Tanji K, Mori F, Kimura A, Kakita A, Wakabayashi K. Immunoreactivity of myelin-associated oligodendrocytic basic protein in Lewy bodies. *Neuropathology* 2019; 39(4): 279-285.
10. Nakamura T, Kawarabayashi T, Seino Y, Hirohata M, Wakabayashi K, Shoji M. Perineuritis

successfully treated with early aggressive immunotherapy. Intern Med 2019; 58(19): 2875-2878.

11. Narita H, Tanji K, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K. Trehalose intake together with exercise up-regulates a glucose transporter, GLUT8, in the brain. Biochem Biophys Res Comm 2019; 514(3): 672-677.
12. Mori F, Miki Y, Kon T, Tanji K, Wakabayashi K. Autophagy is a common degradation pathway for Bunina bodies and TDP-43 inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol 2019; 78(10): 910-921.
13. Kobayashi J, Hasegawa T, Sugeno N, Yoshida S, Akiyama T, Fujimori K, Hatakeyama H, Miki Y, Tomiyama A, Kawata Y, Fukuda M, Kawahata I, Yamakuni T, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M. Extracellular α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis. FASEB J 2019; 33(9): 10240-10256.
14. Mori F, Tada M, Kon T, Miki Y, Tanji K, Kurotaki H, Tomiyama M, Ishihara T, Onodera O, Kakita A, Wakabayashi K. Phosphorylated TDP-43 aggregates in skeletal and cardiac muscle are a marker of myogenic degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and various conditions. Acta Neuropathol Comm 2019; 7: 165.

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、理化学研究所、がん研究会、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 令和2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

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野は、「我が国の脳神経外科の父」と称される中田瑞穂先生が、日本で最初の脳神経外科独立講座として1953年に開設され、これまで脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、機能外科といった分野の診療・研究において日本をリードしてきた。臨床で生じた疑問から基礎研究が生まれ、また臨床にフィードバックすることこそ、中田瑞穂先生が脳研究所設立当初に立てられた構想そのものであり、私たちはそれを継承し、研究結果を世界に向けて発信してゆく使命があり、教室員一同新たな挑戦を続けている。

(1) 基礎研究 (共同研究含む)

- ・脳腫瘍培養細胞株・マウスモデルを用いたプレジジョンメディシン確立の試み
- ・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
- ・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
- ・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
- ・ポドプラニンを標的とした悪性脳腫瘍への近赤外線光線免疫療法 (NIR-PIT) 確立の研究
- ・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
- ・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
- ・小児DIPGに対するDNA障害型抗がん剤感受性因子のDNAヘリケースの発現解析
- ・髄芽腫におけるGli3の役割の解明と新しい治療戦略
- ・膠芽腫に対する代謝リプログラミングおよびmTORを標的とした効果的薬物療法の確立
- ・イソプレノイド化合物 (Ambrein)の脳腫瘍への抗腫瘍効果の探索
- ・Boron neutron capture therapy (BNCT)が播種・浸潤に及ぼす効果の検討
- ・神経組織内因性蛍光反応を基盤とした大脳皮質活動領域の術中直接可視法の確立
- ・てんかんにおけるIMPDH1/2発現解析
- ・海馬硬化症のてんかん原性機構におけるGAP-43のリン酸化解析
- ・脳血管障害における遺伝子変異の意義解明と培養細胞実験系の確立
- ・脳動静脈奇形における体細胞変異の意義の解明
- ・頸部内頸動脈狭窄症におけるプラーク破綻同定のバイオマーカー開発
- ・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)

- ・MRスペクトロスコピーを用いたIDH変異グリオーマ解析
- ・髄芽腫：3T-MRSでのglutamine, 2HG検出による遺伝子型・予後予測
- ・超高磁場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

- ・ 7T-MRIを用いた脳腫瘍の局在診断， てんかんの焦点診断確立の試み
- ・ 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-
- ・ 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
- ・ 脳神経外科手術における3次元融合画像を用いた手術支援に関する研究
- ・ 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)

- ・ 硬膜動静脈瘻に対する Onyx 液体塞栓システムを用いた経動脈的塞栓術に関する多施設共同登録研究 (Onyx dAVF TAE Registry)
- ・ 日本国内の脳神経血管内治療に関する登録研究4 (Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy 4: JR-NET 4)
- ・ Vertebrobasilar dolicoectasia (VBD) の自然歴および外科的治療の成績に関する多施設共同登録研究 (VBD Registry)
- ・ 急性期虚血性脳卒中に対する機械的血栓回収療法の効果と安全性に関する多施設共同登録研究
- ・ 特定非営利活動方針 日本脳神経血管内治療学会データベースを用いた観察研究 Japanese Society of Neuroendovascular Therapy Data Base(JSNET-DB) PulseRider and W-EB registry
- ・ 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
- ・ 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
- ・ NF- κ B 活性化を標的とした中枢神経原発悪性リンパ腫治療法の開発に向けた多施設共同研究
- ・ 脳神経外科周術期深部静脈血栓症の基礎臨床研究
- ・ グリオーマ術後患者，頸部内頸動脈狭窄症におけるポドプラニン/CLEC-2発現解析
- ・ 脳腫瘍における体液（血液、尿、髄液）を利用した液体診断
- ・ 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

III 論文（原著，総説，症例報告を区別しない）

1. Ando K, Hasegawa H, Kikuchi B, Saito S, On J, Shibuya K, Fujii Y. Treatment Strategies for Infectious Intracranial Aneurysms: Report of Three cases and Review of the Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 59(9): 344-350, 2019
2. Kanemaru Y, Natsumeda M, Okada M, Saito R, Kobayashi D, Eda T, Watanabe J, Saito S, Tsukamoto Y, Oishi M, Saito H, Nagahashi M, Sasaki T, Hashizume R, Aoyama H, Wakai T, Kakita A, Fujii Y. Dramatic response of BRAF

- V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy. *Acta Neuropathologica Communications* 7(1): 119, 2019
3. Imamura H, Sakai N, Ito Y, Sakai C, Hyodo A, Miyachi S, Matsumaru Y, Yoshimura S, Abe T, Yamagami H, Hayakawa M, Sato H, Fujinaka T, Tanabe K, JHSR collaborators. Prospective Registry of Embolization of Intracranial Aneurysms Using HydroSoft Coils: Results of the Japanese HydroSoft Registry. *WORLD NEUROSURGERY* 127: e631-e637, 2019
 4. Ishikawa Y, Okada M, Honda A, Ito Y, Tamada A, Endo N, Igarashi M. Phosphorylation sites of microtubule-associated protein 1B (MAP 1B) are involved in axon growth and regeneration. *Molecular Brain* 12(1): 93, 2019
 5. Hayakawa M, Sugi K, Yoshimura S, Hishikawa T, Yamagami H, Fukuda-Doi M, Sakai N, Iihara K, Ogasawara K, Oishi H, Yasushi Ito, Matsumaru Y. Effectiveness of staged angioplasty for avoidance of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of Neurosurgery*, Jan. 18, 2019 (Published online)
 6. Natsumeda M, Liu Y, Nakata S, Miyahara H, Hanaford A, Ahsan S, Stearns D, Skuli N, Kahlert U, Raabe E, Rodriguez F, Eberhart C. Inhibition of enhancer of zest homologue 2 is a Potential Therapeutic Target for High-MYC Medulloblastoma. *Neuropathology* 39(2): 71-77, 2019
 7. Nozawa T, Okada M, Natsumeda M, Eda T, Abe H, Tsukamoto Y, Okamoto K, Oishi M, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. EGFRvIII Is Expressed in Cellular Area of Tumor in a Subset of Glioblastoma. *Neurologia medico-chirurgica* 59(3): 89-97, 2019
 8. Sano M, Jinguji S, Yoshimura J, Okamoto K, Fujii Y. De Novo Pineal Region Germinoma in the Seventh Decade of Life: A Case Report. *NMC Caser Report Journal* 6(3): 75-78, 2019
 9. Sato K, Ito Y, Hasegawa H, Kobayashi T, Aoki H, Jinguji S, Fujii Y. Verification of the Availability of Cerulean DD6. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 13(10): 425-429, 2019
 10. Suzuki T, Takizawa T, Kamio Y, Qin T, Hashimoto T, Fujii Y, Murayama Y, Patel AB, Ayata C. Noninvasive Vagus Nerve Stimulation Prevents Ruptures and Improves Outcomes in a Model of Intracranial Aneurysm in Mice. *Stroke* 50(5): 1216-1223, 2019
 11. Tagawa M, Takeuchi S, Nakamura Y, Saeki M, Taniguchi Y, Ohno T, Watanabe H, Ochiai Y, Kato K, Chinushi M, Aizawa Y. Asymptomatic Coronary Artery Disease in Japanese Patients With the Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 28(3): 612-618, 2019
 12. Tsukano J, Kurabe S, Sugai T, Wada M, Kumagai T. Mechanical thrombectomy utilising a collateral pathway in a patient with dysgenesis of the internal carotid artery. *Interventional Neuroradiology* 25(1): 54-57, 2019
 13. Watanabe J, Okamoto K, Ohashi T, Natsumeda M, Hasegawa H, Oishi M, Miyatake S, Matsumoto N, Fujii Y. Malignant hyperthermia and cerebral venous sinus thrombosis following ventriculoperitoneal shunt in an infant with schizencephaly and COL4A1 mutation. *World Neurosurg* 127: 446-450, 2019
 14. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, Kobayashi D, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. High Detection Rate of MYD88 Mutations in Cerebrospinal Fluid From Patients With CNS Lymphomas. *JCO Precision Oncology* 2019 Apr.
 15. Watanabe J, Natsumeda M, Okada M, Kanemaru Y, Tsukamoto Y, Oishi M, Kakita A, Fujii Y. Podoplanin expression and IDH-wildtype status predict venous thromboembolism in patients with high-grade gliomas in the early postoperative period. *World Neurosurg* 128: e982-e988, 2019
 16. 安藤和弘, 長谷川仁, 菊池文平, 齋藤祥二, 温城太郎, 澁谷航平, 藤井幸彦 感染性脳動脈瘤の治療戦略. *The Mt. Fuji Workshop on CVD* 37: 105-109, 2019
 17. 源甲斐信行, 阿部博史, 高橋陽彦, 齋藤祥二, 岡本浩一郎 歯性上顎洞炎から硬膜下蓄膿(膿瘍), 続発性脳動脈炎と脳虚血を生じた1例 *脳神経外科* 47(2): 205-210, 2019
 18. 齋藤太希, 大石 誠, 福多真史, 塚本佳広, 大橋 伯, 渡邊 潤, 根元琢磨, 川口 正, 藤井幸彦 Posterior quadrantectomy が有効であった難治性てんかんの乳児例 *脳神経外科* 47(3): 349-356, 2019

19. 神保康志, 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窓形成部動脈瘤 脳血管内治療 3(2): 65-71, 2019
20. 平石哲也, 棗田 学, 岡田正康, 大石 誠, 藤井幸彦 悪性髄膜腫における個別化医療の可能性 Precision Medicine 2(1): 54-58, 2019

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
2. 脳腫瘍細胞株に対するドラッグスクリーニングを用いた標的治療開発
新潟大学脳研究所 金沢大学がん進展制御センター

神経内科学分野

I 研究組織（構成員 令和2年3月31日現在）

教授 小野寺 理 准教授 金澤 雅人 講師（病院）石原 智彦
助教（病院）徳武 孝允 助教（病院）佐治 越爾 助教 今野 卓哉
助教（病院）上村 昌寛 特任助教 小池 佑佳 特任助教（病院） 大津 裕
特任助教（死因究明教育センター）畠山 公大
技術職員 金子 三津子、川口 さやか

博士課程大学院生

酒井 直子、笠原 壮、二宮 格、若杉 尚宏、坪口 晋太郎、
樋口 陽、畠野 雄也、安藤 昭一郎、山岸 拓磨、加藤 怜

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)。2017年には、Hans Lassmann教授と佐治越爾はMS脳に浸潤するT細胞の詳細を明らかにした (Acta Neuropathol 2017;133(4):613-627)(Brain 2017;141(7):2066-2082)。さらにMSとNMOの免疫現象と神経変性の関係を検討した。多発性硬化症をはじめとした免疫性神経疾患における妊娠・出産・授乳に関する研究を開始した。

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11件行っており、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。「知ることから始める、多発性硬化症患者が輝く社会への転換」「30歳前後の女性に多い多発性効果症」等のタイトルで取材を受け、京都新聞をはじめとするメディアに病気啓発に関する記事が掲載された。

【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 α antibodies) を発見し、Neurology誌 (Neurology 2016;86(24):2235.) に報告した。

【POEMS症候群のサリドマイド治療に関する検討】

1) 研究の概要

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

【脳梗塞に対する新規治療法の開発】

1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、修復期の新しい細胞療法として、低酸素・低糖刺激を行った末梢血単核球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、発表した (Sci Rep 2019;9:16819)。本論文は、脳卒中学会草野賞を受賞し、米国脳卒中協会年次集会でもLate breaking Sessionに採択された。本知見をもとに、国際特許出願を行った。JSTの支援も受け海外各国移行 (米国、欧州、韓国、中国) 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、血管新生による神経再生の可能性に関して、総説を発表した (Neural Regen Res 2020 Jan;15(1):16-19, クラリベイト・アナリティクスの高頻度引用論文)。

2) 研究の成果

(特許出願)

CELL PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING CELL PREPARATION (US20190216856A1, CN109963573, EP3508207, KR1020190042684)

【脊髄小脳変性症の治療に関する医師主導治験】

1) 研究の概要

小野寺理を中心とする研究グループは脊髄小脳変性症の新規治療開発にむけた、第II相 医師主導治験の準備を進めた。令和2年度 AMED 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化研究分野に申請を行い、これに採択された。同年度からの医師主導治験の実施に向けて準備を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Masato Kanazawa, Tetsuya Takahashi, Masanori Ishikawa, Osamu Onodera, Takayoshi Shimohata and Gregory J del Zoppo Angiogenesis in the ischemic core:A potential treatment target?
Journal of Cerebral Blood Flow&Metabolism. 2019 ; DOI:10.1177/0271678X19834158
2. Masato Kanazawa, Kunio Kawamura, Tetsuya Takahashi and Takayoshi Shimohata
Pleiotropic Protective Effects of Progranulin in the Treatment of Ischemic Stroke
Progranulin and Central Nervous System Disorders 2019: 157-167
3. Funayama K, Shimizu H, Tanaka H, Kawachi I, Nishino I, Matsui K, Takahashi N, Koyama A, Katsuragi-Go R, Higuchi R, Aoyama T, Watanabe H, Kakita A, Takatsuka H. An autopsy case of peliosis hepatis with X-linked myotubular myopathy. Leg Med (Tokyo). 2019 Apr 18;38:77-82. doi: 10.1016/j.legalmed.2019.04.005.
4. Koji Kato, Ryo Maemura, Manabu Wakamatsu, Ayako Yamamori, Motoharu Hamada, Shinsuke Kataoka, Atsushi Narita, Shunsuke Miwata, Yuko Sekiya, Nozomu Kawashima, Kyogo Suzuki, Kotaro Narita, Sayoko Doisaki, Hideki Muramatsu, Hirotohi Sakaguchi, Kimikau Matsumoto, Yuka Koike, Osamu Onodera, Makiko Kaga, Nobuyuki Shimozawa, Nao Yoshida
Allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for patients with adrenoleukodystrophy
Mol Genet Metab Rep 2019; (18): 1-6
5. Akihiro Sugai, Taisuke Kato, Akihito Koyama, Yuka Koike, Takuya Konno, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera.
Non-genetically modified models exhibit TARDBP mRNA increase due to perturbed TDP-43 autoregulation
Neurobiol Dis 2019; (130):104534
6. S Koga, J.Eric Ahlskog, M. A.DeTure, M Baker, S. F. Roemer, T. Konno, R. Rademakers, O. A. Ross, D. W. Dickson Coexistence of Progressive Supranuclear Palsy With Pontocerebellar Atrophy and Myotonic Dystrophy Type 1 J Neuropathol Exp Neurol 2019; DOI:10.1093/jnen/nlz048
7. Izumi Kawachi Neuropathological features of "non-motor" symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica Neuroimmunology 2019;DOI:10.1111/cen3.12533
8. Masahiro Uemura, Hiroaki Nozaki, Akihito Koyama, Naoko Sakai, Shoichiro Ando, Masato Kanazawa, Taisuke Kato, and Osamu Onodera HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade
Front Neurol 2019; (10):DOI:10.3389/fneur.2019.00693
9. Tetsutaro Ozawa, Hiroshi Shimizu, Hideaki Matsui, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
Shrinkage of the myenteric neurons of the small intestine in patients with multiple system atrophy
Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2019;(221):Article 102583
10. Masahiro Hatakeyama, Itaru Ninomiya, Masato Kanazawa Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke NEURAL REGENERATION RESEARCH 2019;15(1):16-19
11. T Kondo, I Kawachi, Y Onizuka, K Hiramatsu, M Hase, J Yun, A Matta and S Torii
Efficacy of dimethyl fumarate in Japanese multiple sclerosis patients: interim analysis of randomized, double-blind

APEX study and its open-label extension

Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical 2019: DOI: 10.1177/2055217319864974"

12. Pietro Cortelli, MD, PhD,* Giovanna Calandra-Buonaura, MD, PhD,* Eduardo E. Benarroch, MD, Giulia Giannini, MD, Alex Iranzo, MD, Phillip A. Low, MD, Paolo Martinelli, MD, Federica Provini, MD, PhD, Niall Quinn, MD, Eduardo Tolosa, MD, PhD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, Giovanni Abbruzzese, MD, Pamela Bower, Enrico Alfonsi, MD, Imad Ghorayeb, MD, PhD, Tetsutaro Ozawa, MD, PhD, Claudio Pacchetti, MD, Nicolò Gabriele Pozzi, MD, Claudio Vicini, MD, Angelo Antonini, MD, PhD, Kailash P. Bhatia, MD, Jacopo Bonavita, MD, Horacio Kaufmann, MD, Maria Teresa Pellecchia, MD, PhD, Nicole Pizzorni, MSc, Antonio Schindler, MD, François Tison, MD, PhD, Luca Vignatelli, MD, PhD, and Wassilios G. Meissner, MD, PhD
Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment
Neurology 2019;93(14):630-639
13. Izumi Kawachi, Shuichi Okamoto, Mariko Sakamoto, Hiroyuki Ohta, Yusuke Nakamura, Kosuke Iwasaki, Manami Yoshida, Shinzo Hiroi and Mieko Ogino
Recent transition of medical cost and relapse rate of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database *BMC Neurology* 2019;19(324):doi/10.1186/s12883-019-1534-9
14. Shoichiro Ando, Masato Kanazawa, Osamu Onodera Progressive Supranuclear Palsy with Predominant Cerebellar Ataxia *J Mov Disord* 2019 doi: 10.14802/jmd.19061.
15. Hatakeyama M, Kanazawa M, Ninomiya I, Omae K, Kimura Y, Takahashi T, Onodera O, Fukushima M, Shimohata T. A novel therapeutic approach using peripheral blood mononuclear cells preconditioned by oxygen-glucose deprivation *Sci Rep* 2019-Nov ; 9(1):16819.
16. Shinji Ohara, Taka-aki Miyahira, Kenya Oguchi, Yo-ichi Takei, Fumihiro Yanagimura, Izumi Kawachi, Kiyomitsu Oyanagi and Akiyoshi Kakita Neuromyelitis optica spectrum disorder with massive basal ganglia involvement: a case report *BMC Neurology* 2019.12;19(1):351
17. Ando S, Konno T, Ishihara T, Hayashi H, Saito N, Nishioka K, Hattori N, Wszolek ZK, Onodera O. A patient clinically diagnosed as multiple system atrophy harboring LRRK2 p.G2019S. *Clin Parkinsonism Relat Disord* 2019;1:100-101
18. Hara Kenju, Ishihara Tomohiko, Onodera Osamu, Ishiguro Hideaki A new Japanese amyotrophic lateral sclerosis family with TARDBP (TDP-43) mutation *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019;7(2):101-102
19. Fumiaki Mori, Mari Tada, Tomoya Kon, Yasuo Miki, Kunikazu Tanji, Hidekachi Kurotaki, Masahiko Tomiyama, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita, Koichi Wakabayashi
Phosphorylated TDP-43 aggregates in skeletal and cardiac muscle are a marker of myogenic degeneration in amyotrophic lateral sclerosis and various conditions *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):165
20. Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Mezaki N, Higuchi Y, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Oculopharyngodistal Myopathy With Coexisting Histology of Systemic Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: Clinicopathologic Features of an Autopsied Patient Harboring CGG Repeat Expansions in LRP12. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Jun 3;8(1):75. doi: 10.1186/s40478-020-00945-2.
21. 河内泉、その他. 日本パーチャット病学会監修. パーチャット病診療ガイドライン2020.

- 2020年1月27発行. 140-147. 診断と治療社. 東京.
22. 河内泉. 可逆性の脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症. 『今日の疾患辞典』 デジタル版 (Current Decision Support). 2019. https://www.cds.ai/docs/detail/d09420_indd
 23. 河内泉. 白質脳症 (総論). 『今日の疾患辞典』 デジタル版 (Current Decision Support). 2019. https://www.cds.ai/docs/detail/d09425_indd
 24. 河内泉. 横断性脊髄炎. 『今日の疾患辞典』 デジタル版 (Current Decision Support). 2019. https://www.cds.ai/docs/detail/d09434_indd
 25. 河内泉. 放射線脊髄症. 『今日の疾患辞典』 デジタル版 (Current Decision Support). 2019. https://www.cds.ai/docs/detail/d09435_indd
 26. 河内泉. 放射線治療後の神経叢障害. 『今日の疾患辞典』 デジタル版 (Current Decision Support). 2019. https://www.cds.ai/docs/detail/d09436_indd
 27. 勇垂衣子、内山純花、島岡雄一、鈴木重明、河内泉、藤田信也 抗横紋筋抗体陽性の重症筋無力症合併ニボルマブ関連壊死性ミオパチーの1例 臨床神経、59 : 431-435, 2019
 28. 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? Friedreich 失調症と鉄代謝 CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊 2019.3 37(3):308-310
 29. 今野卓哉、野崎洋明、池内健、小野寺理 II. 本年の動向 3.成人発症遺伝性白質脳症の医療基盤 Annual Review神経2019,2019.3:82-88
 30. 河内泉 Charcot's concept から見る視神経脊髄炎 BIO Clinica 2019.5 34(5):101-104
 31. 安藤昭一朗、金澤雅人、小野寺理 各論：主な神経疾患の嚙下障害の臨床 多系統萎縮症 CLINICAL NEUROSCIENCE 2019.5,37(5):555-557
 32. 小池佑佳、石原智彦、小野寺理 ALS病態における液-液相分離と非膜性構造の異常 実験医学 2019,37(9):1416-1420
 33. 河内泉 多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎(NMOSD) 日本医事新報 2019,4967:42-43
 34. 上村昌寛、小野寺理 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) [指定難病124] 指定難病ペディア2019 2019,148巻特別号 (1) :111
 35. 今野卓哉・小野寺理 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 [指定難病125] 指定難病ペディア2019 2019, 148巻特別号 (1) :115-116
 36. 中村航世、金澤雅人、小野寺理 新潟大学脳研究所神経内科 オリーブ橋小脳萎縮症 CLINICAL NEUROSCIENCE 2019.9 37(9) 1057-1058
 37. 勇垂衣子、河内泉 肥厚性硬膜炎の歴史と概念—新たな診断基準 脳神経内科 2019;91(3):340-351
 38. 小澤鉄太郎 シヌクレイノパチーにおける腸脳軸の障害 Medical Science Digest 2019;45(12):58-61
 39. 鳥谷部 真史、金澤 雅人、下畑 享良 血管保護を目指した脳梗塞急性期治療の創薬アプローチ 血栓止血誌2019 2019;30(6):845-849
 40. 金澤雅人、高橋哲哉、川村邦雄、下畑享良 総説 VEGF-t-PA治療後の脳出血合併を抑える治療標的 臨床神経学 2019;59(11):699-70
 41. 畠野雄也、石原智彦、小野寺理 脆弱X症候群および脆弱X関連振戦/運動失調症候群の臨床 脳神経内科 2019;91(4):443-450
 42. 穂苅万李子、河内泉 多発性硬化症・視神経脊髄炎 CLINICAL NEUROSCIENCE 2019.11;37(11):1332-1334
 43. 坪口晋太郎、石原智彦、須貝章弘、横関明男、小野寺理 TDP-43封入体から解くALSの分子病態 BRAIN and NERVE 2019.11;71(11):1183-1189
 44. 山岸拓磨、小野寺理 脳の排泄系と、その関連疾患 医学のあゆみ 2019.9;270(13):1183-1187

45. 加藤怜、石原 智彦、小野寺理 【ジストニア診療のupdate】 ジストニア 遺伝子診断からのアプローチ 脳神経内科 2019;91(6):727-738
46. 穂苅万李子、河内泉. 神経疾患と神経障害性疼痛. 各論1: 中枢神経障害による神経障害性疼痛 病態と治療. 多発性硬化症と視神経脊髄炎. *Clinical Neuroscience* 2019;37(11):1332-1334.
47. 河内泉. 視神経脊髄炎の病態と治療の UP- TO- DATE; アクアポリン4抗体の発見で何が変わったのか? 神経治療 2019;36(3)217-219.
48. 中島章博、河内泉. 肥厚性硬膜炎の診断と治療. 脊髄外科 (日本脊髄外科学会機関誌) 2020;34(1):25-31.

IV 共同研究

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 脳梗塞に対する機能回復促進させる細胞療法の開発 (学外共同研究)
 - (概要) 金澤雅人らは、岐阜大学大学院医学部脳神経内科分野下畑享良教授、医療イノベーション推進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脳神経内科分野、医療イノベーション推進センター
 - (特許) CELL PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING CELL PREPARATION (WO 2018043596, US20190216856A1, CN109963573, EP3508207, KR102019004268)
- (4) 脊髄小脳変性症3型のバイオマーカー探索 (国際共同研究)
 - (概要) 今野卓哉らは、Mayo Clinic FloridaのZbigniew Wszolek教授との共同研究により、脊髄小脳変性症3型のバイオマーカー探索を行った。
 - (参加機関) 新潟大学脳研究所脳神経内科、Mayo Clinic Florida

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 令和2年3月31日現在）

教授	五十嵐 博中	センター長
特任専門職員	西澤 正豊	
特任専門職員	杉浦 真	
特任専門職員	永澤 清	
客員教授	イングリッド・クウィー	
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	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	
実験助手	上村 柊太	
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を進めている。

それと共に、もう一つの柱である画像診断技術の開発においては、脳の水動態を無侵襲に測定する手法を開発し、モデル動物、更にポジトロンCT、MRIを用いたヒトへの臨床応用を進めるとともに、先端画像技術開発において国内・国際共同研究を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. 伊藤浩介 「音楽と共感覚」 生体の科学 70(6), 504-508, 2019. 12. 15 (査読なし)
2. Terumitsu-Tsujita M, Kitaura H, Miura I, Kiyama Y, Goto F, Muraki Y, Ominato S, Hara N, Simankova A, Bizen N, Kashiwagi K, Ito T, Toyoshima Y, Kakita A, Manabe T, Wakana S, Takebayashi H, Igarashi H. Glial pathology in a novel spontaneous mutant mouse of the Eif2b5 gene: a vanishing white matter disease model. *J Neurochem*. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31587290.
3. 伊藤浩介 「音階が言葉に聞こえる — 脳から見る絶対音感と言語の関係」 *academist Journal* (オンライン誌 <https://academist-cf.com/journal/?p=11587>) 2019. 9. 4 (査読なし)
4. Matsuda M, Igarashi H, Itoh K. Auditory T-complex reveals reduced neural activities in the right auditory cortex in musicians with absolute pitch. *Front. Neurosci*. 2019 Aug 6;13:809. doi: 10.3389/fnins.2019.00809.
5. Honami Sakata, Yuri Kim, Masafumi Nejime, Naho Konoike, Shigehiro Miyachi, Katsuki Nakamura. Laminar pattern of projections indicates the hierarchical organization of the anterior cingulate-temporal lobe emotion system. *Frontiers in Neuroanatomy* 2019 July volume 13, article 74
6. Itoh K, Nejime M, Konoike N, Nakamura K, Nakada T. Evolutionary Elongation of the Time Window of Integration in Auditory Cortex: Macaque vs. Human Comparison of the Effects of Sound Duration on Auditory Evoked Potentials. *Front. Neurosci*. 2019 Jun 24;13:630. doi: 10.3389/fnins.2019.00630.
7. Itoh K, Sakata H, Igarashi H, Nakada T. Automaticity of pitch class-color synesthesia as revealed by a Stroop-like effect. *Conscious Cogn*. 2019 May;71:86-91. doi: 10.1016/j.concog.2019.04.001.
8. 松澤 等 「画像診断 MRI の最新情報」 最新主要文献でみる脳神経外科レビュー 56:251-356, 2019 (査読なし)
9. 植木智志. 臨床像と病態から考える抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の治療. *神経眼科* 36 : 149-152, 2019 (査読なし)
10. 植木智志. 視路疾患の視野の診かた. *眼科グラフィック* 8 : 428-433, 2019 (査読なし)
11. 植木智志. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎. *眼科* 61 : 1165-1167, 2019 (査読なし)
12. 鈴木雄治: 「Glymphatic system の機能画像」 *Clinical Neuroscience* 2019;37:46-48 (査読なし)
13. 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.
14. 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.

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 高磁場MRIを用いた発達障害に伴う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 令和2年3月31日現在）

教授	池内 健	技術補佐員（続き）	佐藤 美代子
准教授	宮下 哲典		工藤 結子
助教	春日 健作	事務補佐員	桑山 恵美子
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		樋口 陽（神経内科）
特任助手	長谷川 舞衣		劉 李歆
技術職員	月江 珠緒		朱 斌
技術補佐員	大日方 藍		Ady Fitrah Yusran
	佐藤 康平		

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900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。本学において取得された本邦の認知症ゲノム情報はAMEDが支援するMGeNDにおいて非制限公開している。これらの実績をふまえ、令和元年からAMED「網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析」の代表機関として、本邦の認知症ゲノム研究を牽引している。

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. Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, Hone E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Nakaya T, Meijer L, Maeda M, Yamamoto T, Masters CL, Rowe CC, Ames D, Yamamoto K, Martins RN, Gandy S, Suzuki T. Decrease in p3-Alcβ37 and p3-Alcβ40, products of Alcadin β generated by γ-secretase cleavages, in aged monkeys and patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019 Nov 7;5:740-750.

2. Dube U, Del-Aguila JL, Li Z, Budde JP, Jiang S, Hsu S, Ibanez L, Fernandez MV, Farias F, Norton J, Gentsch J, Wang F; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)*, Salloway S, Masters CL, Lee JH, Graff-Radford NR, Chhatwal JP, Bateman RJ, Morris JC, Karch CM, Harari O, Cruchaga C. An atlas of cortical circular RNA expression in Alzheimer disease brains demonstrates clinical and pathological associations. *Nat Neurosci*. 2019 Nov;22(11):1903-1912. (*, including Kasuga K and Ikeuchi T)
3. Miyashita A, Liu L, Hara N. Genetic Analysis of Alzheimer's Disease: The Impact of Rare Variants and Their Significance. *Brain Nerve*. 2019 Oct;71(10):1071-1079. (Japanese)
4. Ikeuchi T. Exploring Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease by Comprehensive Genetic Analysis. *Brain Nerve*. 2019 Oct;71(10):1081-1088. (Japanese)
5. Nakamura M, Shiozawa S, Tsuboi D, Amano M, Watanabe H, Maeda S, Kimura T, Yoshimatsu S, Kisa F, Karch CM, Miyasaka T, Takashima A, Sahara N, Hisanaga SI, Ikeuchi T, Kaibuchi K, Okano H. Pathological Progression Induced by the Frontotemporal Dementia-Associated R406W Tau Mutation in Patient-Derived iPSCs. *Stem Cell Reports*. 2019 Oct 8;13(4):684-699.
6. Kikuchi M, Hara N, Hasegawa M, Miyashita A, Kuwano R, Ikeuchi T, Nakaya A. Enhancer variants associated with Alzheimer's disease affect gene expression via chromatin looping. *BMC Med Genomics*. 2019 Sep 9;12(1):128.
7. Choi KY, Lee JJ, Gunasekaran TI, Kang S, Lee W, Jeong J, Lim HJ, Zhang X, Zhu C, Won SY, Choi YY, Seo EH, Lee SC, Gim J, Chung JY, Chong A, Byun MS, Seo S, Ko PW, Han JW, McLean C, Farrell J, Lunetta KL, Miyashita A, Hara N, Won S, Choi SM, Ha JM, Jeong JH, Kuwano R, Song MK, An SSA, Lee YM, Park KW, Lee HW, Choi SH, Rhee S, Song WK, Lee JS, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Choo ILH, Nho K, Kim KW, Lee DY, Kim S, Kim BC, Kim H, Jun GR, Schellenberg GD, Ikeuchi T, Farrer LA, Lee KH, Neuroimaging Initiative AD. APOE Promoter Polymorphism-219T/G is an Effect Modifier of the Influence of APOE ϵ 4 on Alzheimer's Disease Risk in a Multiracial Sample. *J Clin Med*. 2019 Aug 16;8(8):1236.
8. Piatnitskaia S, Takahashi M, Kitaura H, Katsuragi Y, Kakihana T, Zhang L, Kakita A, Iwakura Y, Nawa H, Miura T, Ikeuchi T, Hara T, Fujii M. USP10 is a critical factor for Tau-positive stress granule formation in neuronal cells. *Sci Rep*. 2019 Jul 22;9(1):10591.
9. Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, Mitsumori R, Mori T, Hara N, Ito K, Niida S, Ikeuchi T, Ozaki K. A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *Mol Med*. 2019 Jun 20;25(1):20.
10. Murakami H, Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ohmichi T, Miki A, Ohashi H, Owan Y, Saito Y, Yano S, Tsukie T, Ikeuchi T, Ono K. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2019 Jun 4;19(1):113.
11. Miki T, Yokota O, Haraguchi T, Ikeuchi T, Zhu B, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Young adult-onset, very slowly progressive cognitive decline with spastic paraparesis in Alzheimer's disease with cotton wool plaques due to a novel presenilin1 G417S mutation. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Feb 12;7(1):19.
12. Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Semizu Y, Kitamura K, Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T. Molecular Network Analysis of the Urinary Proteome of Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019 Feb 8;9(1):53-65.
13. Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral

hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci.* 2019 Apr 15;399:3-5.

14. Tanaka H, Kawakatsu S, Toyoshima Y, Miura T, Mezaki N, Mano A, Sanpei K, Kobayashi R, Hayashi H, Otani K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases. *Neuropathology.* 2019 Apr;39(2):111-119.
15. Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101957.
16. Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):777-788.
17. Yano K, Hirayama S, Misawa N, Furuta A, Ueno T, Motoi Y, Seino U, Ebinuma H, Ikeuchi T, Schneider WJ, Bujo H, Miida T. Soluble LR11 competes with amyloid β in binding to cerebrospinal fluid-high-density lipoprotein. *Clin Chim Acta.* 2019 Feb;489:29-34.
18. Funayama M, Sugihara M, Takata T, Mimura M, Ikeuchi T. Remarkable behavioural signs and progressive non-fluent aphasia in a patient with adult-onset leucoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Psychogeriatrics.* 2019 May;19(3):282-285.
19. 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.
20. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, Gräber S, Kuder-Bulletta E, LaFougere C, Laske C, Vöglein J, Levin J, Masters CL, Martins R, Schofield PR, Rossor MN, Graff-Radford NR, Salloway S, Ghetti B, Ringman JM, Noble JM, Chhatwal J, Goate AM, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Wang G, Fagan AM, McDade EM, Gordon BA, Jucker M; Dominantly Inherited Alzheimer Network*. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):277-283. (*, including Kasuga K and Ikeuchi T)
21. Kawazoe T, Abe K, Ikeuchi T, Miura T, Mezaki N, Tsukamoto T, Takahashi Y. Sporadic case of young-onset rapidly progressive dementia with a novel frameshift mutation in exon 3 of CSF1R. *Neurol Clin Neurosci.* 2019;7(2): 103-104.
22. Vollstedt EJ, Kasten M, Klein C; MJFF Global Genetic Parkinson's Disease Study Group*. Using global team science to identify genetic parkinson's disease worldwide. *Ann Neurol.* 2019 Aug;86(2):153-157. (*, including Ikeuchi T)
23. Nakamura S, Hara T, Yamazaki A, Kobayashi A, Maeda S, Kasuga K, Aii J, Nakano A, Goto H, Hirayama M, Watanabe K, Koide T, Yamaguchi O, Nagamine T, Ito M, Tanaka H, Ikeuchi T, Ohtsubo K. Potential for Preventing Diabetes and Dementia by Consuming Unpolished Rice Blended with Black Unpolished Rice and Super-Hard Rice. *Biomed J Sci Tech Res.* 2019;20(4):15213-15226.

24. 池内健, 朱斌. ミクログリアの機能破綻を原因とする一次性ミクログリオパチー. 実験医学 37(17): 2926-2930, 2019.
25. 池内健. 老年科・認知症の実臨床におけるクリニカルシーケンスの実情と遺伝カウンセリングについて 【症例の蓄積は重要だが, 遺伝子診断は慎重に行うべき】. 日本医事新報 (4944): 55-56, 2019.
26. 春日健作. 診断・アルツハイマー病のCSFバイオマーカー. CLINICIAN 674:42-47, 2019.
27. 宮下哲典, 原範和, 劉李歆, 春日健作, 池内健. アルツハイマー病に関与する遺伝子ーゲノムワイド関連解析で見いだされた感受性遺伝子ー. 老年精神医学雑誌 30(11): 1226-1235, 2019.
28. 伊藤陽, 吉田浩樹, 清水敬三, 長谷川まこと, 今野公和, 中原亜紗, 原 範和, 宮下哲典, 池内健, 豊島靖子, 柿田明美. 統合失調症として長期入院していた特発性基底核石灰化症 (Fahr 病) の臨床病理学的特徴. 精神医学 61(5): 595-603, 2019.
29. 池内 健. 神経変性タウオパチーの分子遺伝学と臨床病理. 非定型パーキンソニズムー基礎と臨床ー pp157-161. 2019年5月18日発刊.
30. 池内 健. 認知症治療薬. 医薬ジャーナル・新薬展望 2019. 55(13): 445-452, 2019.
31. 池内 健. 学会印象・AAIC 2018-Alzheimer's Association International Conference 2018 (2018年7月22~26日, シカゴ). BRAIN & NERVE 71(1): 83-85, 2019.
32. 池内 健. インスリンシグナルからみたアルツハイマー病. 月刊糖尿病 11(2): 28-32, 2019.
33. 池内 健. 特集: 認知症の早期発見と進展防止. 遺伝要因とバイオマーカー. カレントセラピー 37(8): 761-766, 2019.
34. 池内 健. 最前線・アルツハイマー病治療薬の開発の現状と展望 (新しい薬について). ファルマシア 55(9): 848-853, 2019.

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: 「網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析」
 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: 国立長寿医療センター、大阪大学、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、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：「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」
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。
参画機関：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。
参画機関：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 令和2年3月31日現在）

教授	笹岡 俊邦
講師	福田 七穂
助教	藤澤 信義
助教	小田 佳奈子
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
特任助手	阿部 紗也香
事務補佐員	野澤 佳世
事務補佐員	久住 真由美

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の運動障害に着目し、そ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。私たちもマーモセットを用いたモデル動物開発にかかる課題解決のための方法を検討している。

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. Shioda N, Imai Y, Yabuki Y, Sugimoto W, Yamaguchi K, Wang Y, Hikida T, Sasaoka T, Mieda M, Fukunaga K. Dopamine D(2L) Receptor Deficiency Causes Stress Vulnerability through 5-HT(1A) Receptor Dysfunction in Serotonergic Neurons. *Journal of Neuroscience*. 2019 Sep 18;39(38):7551-7563.
2. Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered Ca(V)3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiology of Diseases*. 2019 Oct;130:104516.
3. Nakamura T, Rios LC, Yagi T, Sasaoka T, Kitsukawa T. Dopamine D1 and muscarinic acetylcholine receptors in dorsal striatum are required for high speed running. *Neuroscience Research* 2019 Dec 5. pii: S0168-0102(19)30654-6.
4. Wilar G, Shinoda Y, Sasaoka T, Fukunaga K. Crucial Role of Dopamine D2 Receptor Signaling in Nicotine-Induced Conditioned Place Preference. *Molecular Neurobiology* 2019 Dec;56(12):7911-7928.

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31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
Experimental autoimmune encephalomyelitisマウスの作成およびそれを用いた治療法開発
研究代表者：鈴木元 教授（藤田医科大学）
- (2) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
ストレス応答におけるドーパミン受容体の役割の解明
研究代表者：板倉誠 准教授（北里大学医学部）
- (3) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
疾患モデル動物の作製に関する最先端技術の開発
研究代表者：竹尾透 講師（熊本大学生命資源研究・支援センター）
- (4) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
睡眠覚醒と記憶制御に関わる視床下部神経の動作原理解明

- 研究代表者：山中章弘 教授（名古屋大学環境医学研究所）
- (5) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
遺伝子改変マウスを用いた大脳基底核疾患の病態生理の解析
研究代表者：知見聡美 助教（生理学研究所）
- (6) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
遺伝子改変技術による生体リズム中枢の分子機構の解析
研究代表者：岡村均 特任教授（京都大学大学院薬学研究科）
- (7) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
新規疼痛関連分子の脳および脊髄後角での神経可塑性における機能の解析
研究代表者：片野泰代 准教授（関西医科大学）
- (8) 平成31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）
- (9) 平成31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（横浜市立大学医学部）
- (10) 平成31年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
視床特殊核におけるグルタミン酸受容体GluD1による入力選択的回路形成機構の解析
研究代表者：渡辺雅彦 教授（北海道大学大学院医学研究院）
- (11) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
脳疾患ゲノム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研究センター）
- (12) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
歩行運動の大脳基底核ドーパミン制御機構の解明
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）
- (13) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
モノアミン神経伝達物質合成関連遺伝子の組織特異的破壊による生理機能変化の解析
研究代表者：一瀬 宏 教授（東京工業大学生命理工学院）
- (14) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
神経組織特異的Scrapperノックアウトマウスの作出と神経変性に関する解析
研究代表者：矢尾 育子 准教授（浜松医科大学）
- (15) 平成31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 教授（北陸大学医療保健学部）
- (16) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ジストロフィン結合タンパク質複合体の代謝回転に関する研究
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）
- (17) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
脳・神経回路におけるドーパミンの機能解析
研究代表者：小山内 実 准教授（東北大学大学院医学系研究科）
- (18) 平成31年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
TDP-43細胞内局在スイッチ制御による筋萎縮性側索硬化症モデルの作成
研究代表者：佐藤 俊哉 教授（北里大学医学部）
- (19) 平成31年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究
マウスモデルを用いた、エピゲノム修飾による神経恒常性維持機構の解明

研究代表者：二井健介 助教 (アメリカ合衆国 Univ. of Massachusetts Medical School, Brudnick Neuropsychiatry Research Institute)

(20) 平成31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および報酬学習行動の解析

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)

(21) 平成31年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究

先天性眼球振盪モデルマウスの作出と視覚機能解析

研究代表者：米原圭祐 准教授 (デンマーク オーフス大学)

(22) 平成31年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究

Lister-hooded 系統由来の胚性幹細胞より作成した遺伝子改変ラットを用いた新奇性による記憶増強の分子機構解明

研究代表者：竹内倫徳 准教授 (デンマーク オーフス大学)

モデル動物開発分野

I 研究組織（構成員 令和2年3月31日現在）

教授（兼）	笹岡 俊邦	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	石本 菜穂子
特任助教	川村 名子	実験補助	早川 香織
技術職員	夏目 里恵	実験補助	小幡 桃子
フェロー	崎村 建司	実験補助	小林 智子
非常勤講師	田中 恵子	実験補助	渡邊 ユリ
実験補助	矢部 恵稚子		

II 研究活動

本分野では脳機能の分子機構解明を目的として、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。

- 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9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142件（平成31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81件（平成31年度、9件）の支援をおこなった。

以上、この9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161編（平成31年度、11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 Chowdhury, S. *et al.* Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice. *Elife* **8**, doi:10.7554/eLife.44927 (2019).
- 2 Chowdhury, S. *et al.* GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice. *Elife* **8**, doi:10.7554/eLife.44928 (2019).
- 3 Doi, M. *et al.* Non-coding cis-element of Period2 is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nat Commun* **10**, 2563, doi:10.1038/s41467-019-10532-2 (2019).
- 4 Durose, W. W. *et al.* Cathepsin C modulates myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem* **148**, 413-425, doi:10.1111/jnc.14581 (2019).
- 5 Inoue, M. *et al.* Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. *Cell* **177**, 1346-1360.e1324, doi:10.1016/j.cell.2019.04.007 (2019).
- 6 Itoh, M. *et al.* Perturbed expression pattern of the immediate early gene Arc in the dentate gyrus of GluA1 C-terminal palmitoylation-deficient mice. *Neuropsychopharmacol Rep* **39**, 61-66, doi:10.1002/npr2.12044 (2019).
- 7 Kakizaki, M. *et al.* Differential Roles of Each Orexin Receptor Signaling in Obesity. *iScience* **20**, 1-13, doi:10.1016/j.isci.2019.09.003 (2019).

- 8 Kim, K. *et al.* Autophosphorylation of F-actin binding domain of CaMKIIbeta is required for fear learning. *Neurobiol Learn Mem* **157**, 86-95, doi:10.1016/j.nlm.2018.12.003 (2019).
- 9 Nishino, K. *et al.* Mice deficient in the C-terminal domain of TAR DNA-binding protein 43 develop age-dependent motor dysfunction associated with impaired Notch1-Akt signaling pathway. *Acta Neuropathol Commun* **7**, 118, doi:10.1186/s40478-019-0776-5 (2019).
- 10 Ohara-Imaizumi, M. *et al.* ELKS/Voltage-Dependent Ca(2+) Channel-beta Subunit Module Regulates Polarized Ca(2+) Influx in Pancreatic beta Cells. *Cell Rep* **26**, 1213-1226.e1217, doi:10.1016/j.celrep.2018.12.106 (2019).
- 11 Shimizu, T. *et al.* Mechanical regulation of oligodendrocyte morphology and maturation by the mechanosensor p130Cas. *J Neurochem* **150**, 158-172, doi:10.1111/jnc.14657 (2019).
- 12 Sugiyama, E. *et al.* Detection of a High-Turnover Serotonin Circuit in the Mouse Brain Using Mass Spectrometry Imaging. *iScience* **20**, 359-372, doi:10.1016/j.isci.2019.09.036 (2019).

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 | 東京大学、東北大学、北海道大学、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 令和2年3月31日現在）

教授 小野寺 理（兼任）
助教 須貝 章弘
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。

脳小血管の異常で引き起こされる病態である脳小血管病は、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、原著論文を発表した。また、Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL) の原因遺伝子であるthree-prime repair exonuclease-1 (*TREX1*) の毒性機能獲得メカニズムを研究に取り組んでいる。遺伝子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、エクソーム解析、分子病態機序の解析、臨床症状との対応を検討し、論文発表も行った。日本における遺伝性脳小血管病についての調査を行っている。

運動ニューロンが選択的に変性する難治性の神経変性疾患である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。当施設では、TDP-43の病態機序、発現調整機構の解明に取り組み、原著論文、総説を発表した。さらに、これを発展させた治療薬開発を目指している。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。

常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症であるDRPLA（歯状核赤核・淡蒼球レイ体委縮症）に対して、ゲノム編集技術を用いた治療法の開発を行っており、国際学会で発表した。また、脊髄小脳変性症の原因タンパク質に関連するエクソソームの研究を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Sakai N, Uemura M, Kato T, Nozaki H, Koyama A, Ando S, Kamei H, Kato M, Onodera O. Hemorrhagic cerebral small vessel disease caused by a novel mutation in 3' UTR of collagen type IV alpha 1. *Neurol Genet.* 2019 Dec 26;6(1):e383.
2. Tsuboguchi S, Ishihara T, Sugai A, Yokoseki A, Onodera O. [Molecular Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis]. *Brain Nerve.* 2019 Nov;71(11):1183-1189.
3. Sugai A, Kato T, Koyama A, Koike Y, Konno T, Ishihara T, Onodera O. Non-genetically modified models

exhibit TARDBP mRNA increase due to perturbed TDP-43 autoregulation. Neurobiol Dis. 2019 Oct;130:104534.

4. Uemura M, Nozaki H, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Kato T, Onodera O. HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade. Front Neurol. 2019 Jun 28;10:693.

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
3. 研究題目 「ゲノム編集を介した遺伝子サイレンシングによるDRPLA治療法の開発」
研究内容 ウィルスベクター投与による変異ヒトATN1遺伝子ゲノム編集
参加機関 生理学研究所、東京大学

I 研究組織（構成員 令和2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
特任助手	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
実験補助	野上 彩子

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）血管障害や外傷など脳・脊髄の疾患は、神経回路を破綻させ重篤な機能障害をもたらすが、神経は再生する能力にとほしいため、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、障害後に残存した神経回路が接続様式を変えて再編する能力を有し、運動や自律神経の機能を変容させうることを見出してきた。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、運動回路の1つである皮質脊髄路が発達の段階で精緻な回路を作り出す分子メカニズムを解明し（*J Neurosci*, 2019）、また肝-腸-脳をつなぐ自律神経経路を可視化し、この経路が肝障害を誘導するメカニズムの解明に貢献した（*Neurogastroenterol Motil*, 2020）。本研究成果から、再建すべき神経回路の接続様式やその形成メカニズムの手がかりが得られた。今後さらに、中枢神経の障害後、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していく。

（研究2）これまでヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの2D染色画像の観察に基づいて行われてきた。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の3D画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できる。私たちはこれまでに、マウスの組織を高度に透明化する手法およびシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の3Dイメージング技術CUBICを開発した（*Cell* (2014a), *Cell* (2014b)）。本研究グループでは、脂質含量の豊富なヒト脳組織を高度に透明化する新規手法の開発と共に、種々のケミカルプローブや抗体を深部まで均一に浸透させる染色プロトコルの開発に取り組んでいる。本年度は特に、ヒト脳組織の高効率な透明化手法（*Bioorg Med Chem Lett*, 2019）や、脱脂処理組織の物理化学的性質に基づくホールマウント免疫染色によるげっ歯類脳組織の3D-IHC技術（*Nat Commun*, 2020）を確立した。今後は引き続き、大きなヒト脳病理組織検体に適用可能な3Dホールマウント免疫染色技術や3D in situ hybridization技術の開発を通じて、新たな3D神経病理学的确立を目指す。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Nagoya T, Kamimura K, Inoue R, Ko M, Owaki T, Niwa Y, Sakai N, Setsu T, Sakamaki A, Yokoo T, Kamimura H, Nakamura Y, Ueno M, Terai S. Ghrelin-insulin-like growth factor-1 axis is activated via autonomic neural circuits in the non-alcoholic fatty liver disease. *Neurogastroenterol Motil* 32(5): e13799, 2020
2. Sato T, Homma R, Nagayama S. Direct comparison of odor responses of homologous glomeruli in the medial and lateral maps of the mouse olfactory bulb. *eNeuro* 0449-19, 2020
3. Gu Z, Ueno M, Klinefelter K, Mamidi M, Yagi T, Yoshida Y. Skilled movements in mice require inhibition of corticospinal axon collateral formation in the spinal cord by semaphorin signaling. *J Neurosci* 39: 8885-99, 2019
4. Dual functions of microglia in the formation and refinement of neural circuits during development. Konishi H, Kiyama H, Ueno M. *Int J Dev Neurosci* 77: 18-25, 2019
5. 上野将紀. 脊髄損傷と自律神経-臓器-免疫連関. *実験医学*. 羊土社. 37(13): 2122-8, 2019
6. Inoue M, Saito R, Kakita A, Tainaka K. Rapid chemical clearing of white matter in the post-mortem human brain by 1,2-hexanediol delipidation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019, 29(15):1886-1890.
7. Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Ode KL, Saeki Y, Miyamichi K, Isa K, Yokoyama C, Kitaura H, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Saito T, Saido TC, Fukayama M, Onoe H, Touhara K, Isa T, Kakita A, Shibayama M, Ueda HR. Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues. *Nat Commun*. 2020, 11(1):1982.
8. Saito N, Tainaka K, Macpherson T, Hikida T, Yamaguchi S, Sasaoka T. Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. *Neurosci Res*. 2020, 156:58-65.

IV 共同研究

(1) 研究題目：「皮質脊髄路の再生メカニズムの解明」

研究内容： 皮質脊髄路の神経軸索の再生を誘導するメカニズムを解明する。

参加機関： Burke Neurological Institute 吉田 富

(2) 研究題目：「ラット全脳神経活動マッピング技術の開発」

研究内容： ラットの全脳における神経活動の履歴の包括的な解析技術を開発する。

参加機関： Dandrite, Aarhus University 竹内倫徳

脳病態解析分野

I 研究組織（構成員 令和2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 小林 科野
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: Ozawa, T., Shimizu, H., **Matsui, H.**, Onodera, O., Kakita, A. Shrinkage of the myenteric neurons of the small intestine in patients with multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 221:102583, 2019.

2: Nitta Y., Matsui S., Kato Y., Kaga Y., Sugimoto K., **Sugie A.** Analysing the evolutionary and functional differentiation of four types of *Daphnia magna* cryptochrome in *Drosophila* circadian clock. *Sci Rep.* 20;9(1):8857, 2019.

3: **Matsui, H.**, Kenmochi, N., Kazuhiko, N. Age- and α -Synuclein-Dependent Degeneration of Dopamine and Noradrenaline Neurons in the Annual Killifish *Nothobranchius furzeri*. *Cell Rep.* 26(7):1727-1733, 2019.

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：「生理生態学」と「脳科学」の融合による新しい生物時計の分子機構の解明（新潟大学 U-go グラント）

研究内容：クサフグの持つ生物時計のメカニズムを脳科学の面から解明する。

参加機関：新潟大学佐渡自然共生科学センター、安東宏徳教授

(4) 研究題目：「シヌクレイノパチーにおける病態伝播マスター遺伝子の網羅的探索」

研究内容： α シヌクレインによる病態伝播に関わる因子を特定し、伝播機序を明らかにする。

参加機関：大阪大学 永井義隆教授、東京都医学総合研究所 鈴木マリ主任研究員

(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：未診断疾患の原因となる可能性のある遺伝子変異の効果を評価し、確定診断につなげる。

参加機関：国立遺伝学研究所 井ノ上逸朗教授