

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3年3月31日現在）

教授	那波 宏之	博士課程大学院生	甲斐 竜太
助教	難波 寿明		小林 雄太朗
特任助教	外山 英和		
特任助教	稲葉 洋芳		

II 研究活動

当分野に所属していた准教授・武井延之、助教・岩倉百合子、並びに特任助手・北山栄子が、年度初めに腫瘍病態学分野の設立とともに、この新設分野に移籍した。それに伴って、分子神経生物学分野の研究内容に修正が生じている。分子神経生物学分野では、今後、統合失調症に代表される精神疾患のモデル動物の作製と解析に重点を絞ることとなった。とくに、未熟な脳は炎症や虚血などの外部環境要因に脆弱で、これらの刺激により脳回路形成が障害されることが知られている。実際、未熟な神経細胞やグリア細胞は、炎症性サイトカインの受容体を有し、感染、炎症や虚血によって末梢に誘導される炎症性サイトカインに反応をする。多くの場合、この炎症性の反応は脱分化方向へ神経細胞やグリア細胞の形質を変化させてしまう。上皮成長因子などの炎症性サイトカインの末梢投与でモデル動物を作製し、その認知行動、脳神経細胞の形質、脳神経回路網を解析することで、よりよい精神疾患モデルの作製を目指している。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、上皮成長因子などの炎症性サイトカイン投与による動物モデルを作成し、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認知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。

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、京都大学大学院医学研究科、福島県立医科大学医学部など多くの研究機関と共同研究で実施されている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Inaba H, Namba H, Sotoyama H, Narihara I, Jodo E, Yabe H, Eifuku S, Nawa H. Sound frequency dependence of duration mismatch negativity recorded from awake rats. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2020 Mar;40(1):96-101. doi: 10.1002/npr2.12090.

2. Namba H, Nawa H. Post-pubertal Difference in Nigral Dopaminergic Cells Firing in the Schizophrenia Model Prepared by Perinatal Challenges of a Cytokine, EGF. *Neuroscience*. 2020 Aug 10;441:22-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.06.003.
3. Nagaoka A, Kunii Y, Hino M, Izumi R, Nagashima C, Takeshima A, Sainouchi M, Nawa H, Kakita A, Yabe H. ALDH4A1 expression levels are elevated in postmortem brains of patients with schizophrenia and are associated with genetic variants in enzymes related to proline metabolism. *J Psychiatr Res*. 2020 Apr;123:119-127. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.001.
4. Kobayashi Y, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Sotoyama H, Murata Y, Iwamoto K, Nawa H. Inter-breeder differences in prepulse inhibition deficits of C57BL/6J mice in a maternal immune activation model. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Sep;41(3):416-421. doi: 10.1002/npr2.12178.

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「GABA仮説に基づいた統合失調症モデルラットの病態解析」
研究内容：GABA合成酵素遺伝子のノックアウトラットの脳波測定を行い、オシレーションの異常性の有無を検出する。
参加機関：群馬大学 柳川 右千夫
- (2) 研究題目：「統合失調症モデル動物の脳波ダイナミック解析」
研究内容：統合失調症モデル動物の脳波信号を各種解析法で分析しヒトデータと比較することで、モデルの妥当性を検討する。
参加機関：岡崎生理学研究所 北城 圭一
- (3) 研究題目：「精神疾患発症の分子メカニズムの解明」
研究内容：炎症によるサイトカインストームと統合失調症の関連性を探求する。
参加機関：北海道大学遺伝子病制御研究所 村上 正晃
- (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
- (5) 研究題目：「イムノトキシンを用いた精神疾患モデルの作製」
研究内容：統合失調症のネットワーク障害をラットを使ってイムノトキシン回路切断法で再現する。
参加機関：福島県立医科大学 小林 和人

腫瘍病態学分野

I 研究組織（構成員 令和3年3月31日現在）

准教授 武井 延之
助教 岩倉 百合子
特任助手 北山 栄子

II 研究活動

腫瘍病態学分野は令和2年度に新設され、実際稼働を始めたのは令和3年に入ってからとなる。分野としての研究課題は以下のようなものになる。

細胞は自律的な活動に加え、外部からの刺激をうけて機能を変容する。我々は脳の正常細胞（神経幹細胞、神経細胞、グリア細胞）や病態細胞（脳腫瘍細胞や病態モデル細胞）の培養系を用い、外部からの刺激（神経伝達物質、ペプチド、神経栄養因子、増殖因子、サイトカイン、栄養素、温度変化 など）によって起こる、細胞内シグナル伝達系の変化や代謝変化という生化学的反応が、増殖や分化といった生物学的応答に変換される過程を研究している。ラット、マウスの初代培養神経細胞やグリア細胞やヒトiPS由来神経幹細胞とそこから分化させたヒト神経細胞を用い神経分化の研究を行う。

#神経栄養因子/増殖因子による分化、脱分化誘導機構。

#神経栄養因子、ガイダンス因子、神経伝達物質の相互作用による突起伸展制御とシナプス形成機構。

#神経栄養因子および栄養素シグナルのクロストークによるmTORシグナル系の解析。

また腫瘍細胞や人為的に遺伝子変異を導入した病態細胞を用い、正常細胞と病態細胞のシグナル系/代謝系の比較から、神経幹細胞の増殖/分化のスイッチ機構を解明し、脳形成異常における異常細胞形成の原因を探り、治療法の開発を目指している。

ドラッグリポジショニングの観点から抗精神病薬の抗腫瘍細胞の作用機序の解析の研究も行う。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1) Nakai H, Tsumagari R, Nakashima A, Kikkawa U, Ueda S, Yamanoue M, Saito N, **Takei N**, Shirai Y
mTORC1 is involved in DGK β -induced neurite outgrowth and spinogenesis. **Neurochem. Int.** 2020 Mar;134:104645 doi: 10.1016/j.neuint.2019.104645

IV 共同研究

(1) 研究題目：「2.5次元共培養系を用いたヒト神経細胞シナプス成熟法の開発」

研究内容：ヒトiPS由来神経幹細胞を用いて十分に分化・成熟したヒト神経細胞を作成し、シナプス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、東京大学など

(2) 研究題目：「脳腫瘍の原因遺伝子変異を特異的に抑制する siRNA 核酸医薬品開発」

研究内容：がんドライバー遺伝子として作用する遺伝子を選定し、変異型遺伝子を正常型遺伝子と区別して特異的に抑制できる siRNA の開発をおこなう。

参加機関：東京大学

細胞病態学分野

I 研究組織（構成員 令和3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
研究員	劉 歆儀
特任助手	岡本 友貴
技術補佐員	磯貝 麻莉

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, Konno K, Demchak E, Cheung A, Watanabe T, Keener DG, Abe M, Le T, Sakimura K, Sasaoka T, Uemura T, Imamura Kawasawa Y, Watanabe M, Futai K. Specific Neuroligin3- α Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus. *Elife*. 2020 Dec 23;9:e59545.
2. Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, Tsuji S, Hazama A, Uchigashima M, Watanabe M, Mizuma H, Cui Y, Onoe H, Hikishima K, Yasoshima Y, Osanai M, Inagaki R, Fukunaga K, Nishijo T, Momiyama T, Benton R, Kobayashi K. Enhanced Retrieval of Taste Associative Memory by Chemogenetic Activation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons. *J Neurosci*. 2020 Oct 21;40(43):8367-8385.
3. Uchigashima M, Leung M, Watanabe T, Cheung A, Le T, Pallat S, Dinis ALM, Watanabe M, Kawasawa YI, Futai K. Neuroligin3 splice isoforms shape inhibitory synaptic function in the mouse hippocampus. *J Biol Chem*. 2020 Jun 19;295(25):8589-8595.

IV 共同研究

- | | | |
|-----|------|----------------------------|
| (1) | 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 |
| (2) | 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 |
| (3) | 研究題目 | 「選択的翻訳解析技術による鬱症状の発現分子機序解明」 |
| | 研究内容 | 神経活動依存的トランスレーム技術の開発 |
| | 参加機関 | 理化学研究所 |

I 研究組織（構成員 令和3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・脊髄の障害は、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ぼしいため、機能を回復する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ることを見出してきた。本研究では、脳・脊髄障害のモデルマウスを用いて、神経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。本年度は、脊髄損傷モデルにおいて、運動回路の1つである皮質脊髄路の再生が、軸索伸長反発因子である Semaphorin のシグナルにより阻害される機序を解明し（Cereb Cortex, 2020）、また脳挫傷モデルにおいて、皮質脊髄路の再編と機能回復を促進するリハビリや分子機序の解明に貢献した（Cell Death Dis, 2020; Neurorehabil Neural Repair, 2020）。本研究の成果から、障害後の神経回路の再建へ向け標的となりうる機序を見出した。今後さらに、中枢神経の障害後、精緻な神経回路網をどのように再建するか、回路網に起こる病態・回復の機序や方法論を見出していく。

（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、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. Fujita Y, Nakanishi T, Ueno M, Itohara S, Yamashita T. Netrin-G1 regulates microglial accumulation along axons and supports the survival of layer V neurons in the postnatal mouse brain. *Cell Rep* 31(4): 107580, 2020
2. Sada N, Fujita Y, Mizuta N, Ueno M, Furukawa T, Yamashita T. Inhibition of HDAC increases BDNF expression and promotes neuronal rewiring and functional recovery after brain injury. *Cell Death Dis* 11: 655, 2020
3. Ueno M, Nakamura Y, Nakagawa H, Niehaus JK, Maezawa M, Gu Z, Kumanogoh A, Takebayashi H, Lu QR, Takada M, Yoshida Y. Olig2-induced semaphorin expression drives corticospinal axon retraction after spinal cord injury. *Cereb Cortex* 30(11): 5702-5716, 2020
4. Tanaka T, Ito T, Sumizono M, Ono M, Kato N, Honma S, Ueno M. Combinational approach of genetic SHP-1 suppression and voluntary exercise promotes corticospinal tract sprouting and motor recovery following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 34(6): 558-70, 2020
5. 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
6. 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
7. 上野将紀. 中枢神経障害による神経回路の再編と機能回復. *新潟医学会雑誌*. 134(1):7-12, 2020
8. 上野将紀. 随意運動をになう神経回路の再建 ～基礎研究の現状と課題～. *新潟県医師会報*. 842:2-7, 2020
9. 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.
10. 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.
11. Kubota SI, Takahashi K, Mano T, Matsumoto K, Katsumata T, Shi S, Tainaka K, Ueda HR, Ehata S, Miyazono K. Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing. *Commun Biol*. 2021, 4(1):294.
12. Yamaguchi M, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Yachida N, Ueda H, Sugino K, Mori Y, Yamawaki K, Tamura R, Ishiguro T, Motoyama T, Watanabe Y, Okuda S, Tainaka K, Enomoto T. Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. *iScience*. 2021, 24(4):102258.

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

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3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
特任助教	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
		大学院博士課程	齊ノ内 信
			Ramil Gabdulkaev
			温 城太郎
			（脳神経外科）

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. Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2020; 133 (6): 1850-1862. doi: 10.3171/2019.6.JNS191058.
2. 柿田明美. てんかん原性の病理. てんかん専門医ガイドブック 改訂第2版—てんかんにかかわる医師のための基礎知識—. 編集: 日本てんかん学会. 診断と治療者, 東京. 2020年, pp. 26-29(total 433p).
3. Kazama M, Kato Y, Kakita A, Noguchi N, Urano Y, Masui K, Niida-Kawaguchi M, Yamamoto T, Watabe K, Kitagawa K, Shibata N. Astrocytes release glutamate via cysteine/glutamate antiporter upregulated in response to increased oxidative stress related to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2020; 40 (6): 587-598. doi: 10.1111/neup.12716.
4. Watabe K, Kato Y, Sakuma M, Murata M, Niida-Kawaguchi M, Takemura T, Hanagata N, Tada M, Kakita

- A, Shibata N. Prajal RING-finger E3 ubiquitin ligase suppresses neuronal cytoplasmic TDP-43 aggregate formation. *Neuropathology* 2020; 40(6): 570-586. DOI:10.1111/neup.12694.
5. 豊島靖子、柿田明美. 神経系 (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7版. (監修) 赤城忠厚、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. 507-539 (total 740 pages).
 6. Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A. Proteomic profile differentiating between mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2020; 168: 106502. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106502.
 7. Komatsu H, Takeuchi H, Kikuchi T, Ono C, Yu Z, Iizuka K, Takano Y, Kakuto Y, Funakoshi S, Ono T, Ito J, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Iwasaki Y, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Kudo N, Hashimoto R, Yabe H, Yoshida M, Saito Y, Kakita A, Fuse N, Kawashima R, Taki Y, Tomita H. Ethnicity-dependent effects of schizophrenia risk variants of the OLIG2 gene on OLIG2 transcription and white matter integrity. *Schizophr Bull* 2020; 46 (6): 1619-1628. doi: 10.1093/schbul/sbaa049.
 8. 坂本峰至、柿田明美、中村政明. メチル水銀. In 脳の発生とその異常. *Clin Neurosci* 2020; 38 (12): 1594-1597.
 9. Igarashi H, Ueki S, Kitaura H, Kera T, Ohno K, Ohkubo M, Terumitsu-Tsujita M, Kakita A, Kwee IL. Longitudinal change in gluCEST MRI and their relationship to cerebral blood flow in a 5xFAD mouse. *Contrast Medial Mol Imaging* 2020; 8831936. doi.org/10.1155/2020/8831936.
 10. Kametani F, Yoshida M, Matsubara T, Murayama S, Saito Y, Kawakami I, Onaya M, Tanaka H, Kakita A, Robinson AC, Mann DMA, Hasegawa M. Comparison of common and disease-specific post-translational modifications of pathological tau. *Frontier Neurosci* 2020; 14: 581936. doi: 10.3389/fnins.2020.581936.
 11. Prudencio M, Garcia-Moreno H, Jansen-West KR, Al-Shaikh RH, Gendron TF, Heckman MG, Spiegel MR, Carlomagno Y, Daugherty LM, Song Y, Dunmore JA, Byron N, Oskarsson B, Nicholson KA, Staff NP, Gorcenco S, Puschmann A, Lemos J, Januário C, LeDoux MS, Friedman JH, Polke J, Labrum R, Shakkottai V, McLoughlin HS, Paulson HL, Kanno T, Onodera O, Ikeuchi T, Tada M, Kakita A, Fryer JD, Karremo C, Gomes I, Carviness JN, Pitterlkow MR, Aasly J, Pfeiffer RF, Veerappan V, Eggenberger ER, Freeman WD, Huang JF, Uitti RJ, Wierenga KJ, Marin Collazo IV, Tipton PW, van Gerpen JA, van Blitterswijk M, Bu G, Wszolec ZK, Giunti P, Petrucelli L. Towards allele-specific targeting therapy and pharmacodynamics biomarker for spinocerebellar ataxia 3. *Science Transl Med* 2020; 12 (566): eabb7086. doi: 10.1126/scitranslmed.abb7086.
 12. 齊ノ内 信、Gabdulkaev Ramil、小野寺 理、柿田明美. 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの神経病理. *脳神経内科* 2020; 93 (3): 305-309.
 13. Kasahara T, Imamura M, Shin C, Shimizu H, Utsumi J, Hosokai R, Iwabuchi H, Takachi T, Kakita A, Kanegane H, Saitoh A, Imai C. Fatal progressive meningoencephalitis diagnosed in two members of a family with X-linked agammaglobulinemia. *Frontiers Pediatrics* 2020; 8: 579. doi: 10.3389/fped.2020.00579.

14. Sakamoto M, Kakita A, Sakai K, Yamamoto M, Nakamura M. Cerebral neuronal degeneration and declined selenoenzyme activity associated with methylmercury-induced neurobehavioral deficits in developing rats. *Environ Res* 2020; 188: 109776. doi: 10.1016/j.envres.2020.109776.
15. Saito R, Hara N, Tada M, Honma Y, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Novel *CHP1* mutation in autosomal-recessive cerebellar ataxia: autopsy features of two siblings. *Acta Neuropathol Commum* 2020;8 (1): 134. doi. 10.1186/s40478-020-01008-2.
16. Takahashi M, Uchihara T, Yoshida M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Clinical and pathological features affecting sympathetic denervation in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2020; 27 (7): 1155-1163. doi: 10.1111/ene.14240.
17. Terumitsu –Tsujita M, Kitaura H, Miura I, Kiyama Y, Goto F, Muraki Y, Ominato S, Hara N, Simankova A, Bizen N, Kashiwagi K, Itoh 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* 2020; 154 (1): 25-40. doi: 10.1111/jnc.14887.
18. Kurita H, Yabe S, Ueda T, Inden M, Kakita A, Hozumi I. MicorRNA-5572 is a novel microRNA regulating SLC30A3 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Med Sci* 2020; 21 (12): E4482. doi: 10.3390/ijms21124482.
19. Muta H, Sugita Y, Furuta T, Ohshima K, Kensaku S, Morioka M, Abe H, Fujii Y, Kakita A. Expression of the Ghrelin/ GHS-R axis and its functional role in promoting tumor growth in primary CNS lymphomas. *Neuropathology* 2020; 40 (3): 232-239. doi:10.1111/neup.12634.
20. Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, 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; 8: 75. doi: 10.1186/s40478-020-00945-2.
21. Tanaka H, Toyoshima Y, Kawakatsu S, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Morphological characterization of glial and neuronal tau pathology in globular glial tauopathy (types II and III). *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46 (4): 344-358. doi: 10.1111/nan.12581.
22. Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Oda 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: 1982. doi: 10.1038/s41467-020-15906-5.
23. 岡本浩一郎、高橋陽彦、鈴木倫明、小野寺理、柿田明美、阿部博史. 脳神経領域のまれな感染症：画像診断のポイント. まれな感染症の画像診断. *臨床放射線* 2020; 65 (4): 317-324.
24. 田中英智、柿田明美. Globular glial tauopathy. *Annual Review神経* 2020. 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭（編集）. 中外医学社、2020年4月15日. pp. 16-22 (total 367 pages).
25. Niida-Kawaguchi M, Kakita A, Noguchi N, Kazama M, Masui K, Kato Y, Yamamoto T, Sawada T,

- Kitagawa K, Watabe K, Shibata N. Soluble iron accumulation induces microglial glutamate release in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2020; 40 (2): 152-166. doi: 10.1111/neup.12632.
26. 齋藤祥二、柿田明美. 中枢神経原発メラノサイト腫瘍. *臨床医のための神経病理 再入門*. *Clinical Neuroscience* 2020; 38 (4): 404-406.
27. Nagaoka A, Kunii Y, Hino M, Izumi R, Nagashima C, Takeshima A, Sainouchi M, Nawa H, Kakita A, Yabe H. ALDH4A1 expression levels are elevated in postmortem brains of patients with schizophrenia and are associated with genetic variants in enzymes related to proline metabolism. *JPsychiatr Res* 2020; 123: 119-127. doi. 10.1016/j.jpsychires.2020.02.001.
28. 畠野雄也、須貝章弘、山岸拓磨、中島章博、柿田明美、小野寺理. 出血性病変が検出されずに広範な脳病変に至ったアミロイドβ関連血管炎の1例. *臨床神経* 2020; 60 (3): 187-192. doi: 10.5692/clinicalneuro.001340.
29. Ito J, Shimizu H, Ohta K, Idezuka J, Tanaka H, Kondo H, Nakajima T, Takahashi H, Onodera O, Kakita A. ALS with pallido-nigro-Luysian degeneration: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2020; 87 (2): 302-312. doi: 10.1002/ana.25652.
30. Noda Y, Tanaka M, Nakamura S, Ito J, Kakita A, Hara H, Shimazawa M. Identification of VGF nerve growth factor inducible-producing cells in human spinal cords and expression change in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Med Sci* 2020; 17 (4): 480-489. doi: 10.7150/ijms.39101.
31. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Kitaura H, Kakita A, Huber VJ, Capozzoli N, Kwee IL, Nakada T. Skull diploë is rich in aquaporin-4. *Heliyon* 2020; 6 (1): e03259. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03259.
32. Zhou Y, Song WM, Andhey PS, Swain A, Levy T, Miller KR, Poliani PL, Cominelli M, Grover S, Gilfillan S, Cella M, Ulland TK, Zaitsev K, Miyashita A, Ikeuchi T, Sainouchi M, Kakita A, Bennett DA, Schneider JA, Nichols MR, Beausoleil SA, Ulrich J, Holtzman DM, Artyomov M, Colonna M. Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and -independent cellular responses in Alzheimer's disease. *Nat Med* 2020; 26 (1): 131-142. doi: 10.1038/s41591-019-0695-9.
33. Abe H, Natsumeda M, Tsukamoto Y, Okada M, Kobayashi D, Sou E, Kanemaru Y, Watanabe J, Shibuma S, Nishino K, Yoshimura J, Oishi M, Hashizume Y, Kakita A, Fujii Y. MGMT expression contributes to temozolomide resistance in H3K27M-mutant diffuse midline gliomas. *Front Oncol* 2020; 9: 1568. doi: 10.3389/fonc.2019.01568.
34. Shimada M, Miyagawa T, Takeshima A, Kakita A, Toyoda H, Niizato K, Oshima K, Tokunaga K, Honda M. Epigenome-wide association study of narcolepsy-affected lateral hypothalamic brain and overlapping DNA methylation profiles between narcolepsy and multiple sclerosis. *Sleep* 2020; 43 (1): 1-13. doi: 10.1093/sleep/zsz198.
35. Arao Y, Kamimura K, Ikemi M, Hayashi K, Takaki M, Takahashi S, Seino S, Abe H, Tsuboguchi S, Otsu Y, Sanpei K, Kohisa J, Kondo S, Tani Y, Ito J, Toyoshima Y, Kakita A, Ajioka Y, Terai S. Rare brain metastasis from a pancreastobiliary subtype of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas* 2020;

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、杏林大学、東京都医学研、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3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を病理学分野や脳疾患標本資源解析学分野と共同で進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Kon T, Nagawa D, Nakata M, Abe N, Haga T, Kijima H, Tomiyama M, Wakabayashi K. Cerebral ring hemorrhages and a massive hematoma in a patient with infectious endocarditis. *Neuropathology* 2020; 40(5): 526-527.
2. Nishijima H, Mori F, Arai A, Zhu G, Wakabayashi K, Okada M, Ueno S, Ichinohe N, Suzuki S, Kon T, Tomiyama M. GABA storage and release in the medial globus pallidus in L-DOPA-induced dyskinesia priming. *Neurobiol Dis* 2020; 143: 104979.
3. 若林孝一. パーキンソン病の病理学. *Clinical Neuroscience* 2020; 38(7): 819-822.
4. Wakabayashi K. Where and how alpha-synuclein pathology spreads in Parkinson's disease? *Neuropathology* 2020; 40(5): 415-425.
5. Takahashi M, Uchihara T, Yoshida M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Clinical and pathological features affecting cardiac sympathetic denervation in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2020; 27(7): 1155-1163.
6. Nakamura T, Kon T, Kawarabayashi T, Wakabayashi K, Ikeda Y, Shoji M. An autopsy case of primary lateral sclerosis with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116792.
7. Yamazaki H, Kasai S, Mimura J, Ye P, Inose-Maruyama A, Tanji K, Wakabayashi K, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Sato T, Ozaki T, Cavener DR, Yamamoto M, Itoh K. Ribosome binding protein GCN1 regulates the cell cycle and cell proliferation and is essential for the embryonic development of mice. *PLoS Genet* 2020; 16(4): e1008693.
8. Kon T, Tomiyama M, Wakabayashi K. Neuropathology of Lewy body disease: clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases. *Neuropathology* 2020; 40(1): 30-39.

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3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	本橋 邦夫、三橋 大樹、温城太郎、斎藤 祥二、安藤和弘、 澁谷航平、高橋陽彦、伊藤 陽祐
修士課程大学院生	高橋和幹

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)

- ・ 7T-MRIおよび3次元組織透明化技術を駆使した悪性神経膠腫の微小環境の可視化
- ・ 脳腫瘍培養細胞株・マウスモデルを用いたプレシ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
- ・ 霊長類神経成長マーカー開発と神経再生機序解析
- ・ 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) –Pipeline Flex フローダイバーターシステム–Pipeline Flex PREMIER
- ・ FRED を用いた脳動脈瘤に対するフローダイバーター留置術の市販後初期経験に関する多施設共同登録研究

Multi center registry of flow diverter treatment for intracranial aneurysms using FRED, initial post market surveillance in Japan (JAPAN FRED PMS)

- ・ 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
- ・ Carotid artery stenting (CAS)長期成績に関する多施設共同研究
- ・ 脳卒中中の急性期診療提供体制の変革に係る実態把握及び有効性等の検証のための研究
- ・ 動脈硬化性の急性頭蓋内主幹動脈閉塞に対する血管内治療に関する後ろ向き登録研究
- ・ Spinal extradural arteriovenous fistula の分類と各疾患群における臨床症状、血管構築、治療成績の検討：全国調査
- ・ 覚醒下手術における悪心・嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性
- ・ 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-κB 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

- ・ JCOG1910：高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療に関するランダム化比較第 III 相試験
- ・ 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
- ・ 膠芽腫病勢診断マーカーの開発 (AMED)
- ・ BRAF V600E 変異を有する脳腫瘍の臨床病理学的検討
- ・ 脳腫瘍における SLFN11 発現および DNA 障害型抗がん剤への感受性の検討
- ・ 脳腫瘍における体液（血液、尿、髄液）を利用した液体診断
- ・ 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
- ・ 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
- ・ CFD (Computational fluid dynamics)を用いた脳動脈瘤の破裂や術後再発に関する血流解析

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Igarashi, M., Kawasaki, A., Ishikawa, Y., Honda, A., Okada, M., & Okuda, S. (2020). Phosphoproteomic and bioinformatic methods for analyzing signaling in vertebrate axon growth and regeneration. *Journal of neuroscience methods*, 339, 108723. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108723>
2. Imamura, H., Sakai, N., Matsumoto, Y., Yamagami, H., Terada, T., Fujinaka, T., Yoshimura, S., Sugiu, K., Ishii, A., Matsumaru, Y., Izumi, T., Oishi, H., Higashi, T., Iihara, K., Kuwayama, N., Ito, Y., Nakamura, M., Hyodo, A., & Ogasawara, K. (2021). Clinical trial of carotid artery stenting using dual-layer CASPER stent for carotid endarterectomy in patients at high and normal risk in the Japanese population. *Journal of neurointerventional surgery*, 13(6), 524–529. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016250>
3. Kanamori M, Takami H, Suzuki T, Tominaga T, Kurihara J, Tanaka S, Hatazaki S, Nagane M, Matsuda M, Yoshino A, Natsumeda M, Yamaoka M, Kagawa N, Akiyama Y, Fukai J, Negoto T, Shibahara I, Tanaka K, Inoue A, Mase M, Tomita T, Kuga D, Kijima N, Fukami T, Nakahara Y, Natsume A, Yoshimoto K, Keino D, Tokuyama T, Asano K, Ujifuku K, Abe H, Nakada M, Matsuda KI, Arakawa Y, Ikeda N, Narita Y, Shinojima N, Kambe A, Nonaka M, Izumoto S, Kawanishi Y, Kanaya K, Nomura S, Nakajima K, Yamamoto S, Terashima K, Ichimura K, & Nishikawa R. Necessity for craniospinal irradiation of germinoma with positive cytology without spinal lesion on MR imaging- a controversy. (2021.) *Neurooncology Advances*, 3(1):vdab086.
4. Kanai, T., Kondo, N., Okada, M., Sano, H., Okumura, G., Kijima, Y., Ogose, A., Kawashima, H., & Endo, N. (2020). The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 15(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01595-9>
5. Klionsky, DJ., Natsumeda, M., 2922 other authors. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 17(1), 1-382, 2021
6. Natsumeda, M., Miyahara, H., Yoshimura, J., Nakata, S., Nozawa, T., Ito, J., Kanemaru, Y., Watanabe, J., Tsukamoto, Y., Okada, M., Oishi, M., Hirato, J., Wataya, T., Ahsan, S., Tateishi, K., Yamamoto, T., Rodriguez, F. J., Takahashi, H., Hovestadt, V., Suva, M. L., ... Kakita, A. (2021). GLI3 Is Associated With Neuronal Differentiation in SHH-Activated and WNT-Activated Medulloblastoma. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 80(2), 129–136. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa141>
7. Nozawa, T., Okamoto K., Nakazato S., Motohashi, K., Suzuki, T., Morita, K., Tashi, H., Watanabe, K.,

- Hasegawa, H., Watanabe, M., Kawashima H., & Fujii, Y. (2021). Repeated cerebellar infarction in the affected non-dominant vertebral artery distribution with reversible vertebral artery occlusion elicited by head tilt: Illustrative case, *Journal of Neurosurgery Case Lessons*, 1(8).
8. Ogura, R., Hasegawa, H., Kumagai, S., Takahashi, H., Fujiwara, H., Yoshimura, J., & Fujii, Y. (2020). A Case of Curative Onyx Embolization for Tentorial dAVF via Low-flow Feeders with Temporary Balloon Occlusion of High-flow Feeders. *Journal of Neuroendovascular Therapy*, 14(3), 112-117.
 9. Ogura, R., Oishi, M., Hiraishi, T., Takahashi, H., Shibuya, K., Suzuki, T., ... & Fujii, Y. (2021). Four-dimensional multifusion imaging for assessment of meningioma hemodynamics. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 24, 101118.
 10. Ono, T., Sasajima, T., Shimizu, H., Natsumeda, M., Kanamori, M., Asano, K., Beppu, T., Matsuda, K., Ichikawa, M., Fujii, Y., Ohkuma, H., Ogasawara, K., Sonoda, Y., Saito, K., Nobusawa, S., Nakazato, Y., Kitanaka, C., Kayama, T., Tominaga, T., & Tohoku Brain Tumor Study Group (2020). Molecular Features and Prognostic Factors of Pleomorphic Xanthoastrocytoma: A Collaborative Investigation of the Tohoku Brain Tumor Study Group. *Neurologia medico-chirurgica*, 60(11), 543–552. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2020-0155>
 11. Saito, S., Hasegawa, H., Takino, T., Ando, K., Shibuya, K., Takahashi, H., On, J., Suzuki, T., Oishi, M., & Fujii, Y. (2021). Unilateral oculomotor nerve palsy caused by arterial compression accompanying subarachnoid hemorrhage: a case report. *Acta neurochirurgica*, 163(3), 813–816. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04633-x>
 12. Saito, S., Hasegawa, H., Ota, T., Takino, T., Yoshida, Y., Ando, K., Shibuya, K., Takahashi, H., Suzuki, T., Oishi, M., & Fujii, Y. (2020). Safety and feasibility of the distal transradial approach: A novel technique for diagnostic cerebral angiography. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 26(6), 713–718. <https://doi.org/10.1177/1591019920925709>
 13. Suzuki, T., Hasegawa, H., Ando, K., Shibuya, K., Takahashi, H., Saito, S., Oishi, M., & Fujii, Y. (2020). Possibility of Worsening Flow Diversion Effect Due to Morphological Changes of a Stented Artery With Multiple Overlapping Stents for Partially Thrombosed Vertebral Artery Aneurysms. *Frontiers in neurology*, 11, 611124. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.611124>
 14. Suzuki, T., Genkai, N., Nomura, T., & Abe, H. (2020). Assessing the Hemodynamics in Residual Cavities of Intracranial Aneurysm after Coil Embolization with Combined Computational Flow Dynamics and Silent Magnetic Resonance Angiography. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105290. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105290>
 15. Tateishi, K., Miyake, Y., Kawazu, M., Sasaki, N., Nakamura, T., Sasame, J., Yoshii, Y., Ueno, T., Miyake, A., Watanabe, J., Matsushita, Y., Shiba, N., Udaka, N., Ohki, K., Fink, A. L., Tummala, S. S., Natsumeda, M., Ikegaya, N., Nishi, M., Ohtake, M., ... Yamamoto, T. (2020). A Hyperactive RelA/p65-Hexokinase 2 Signaling Axis Drives Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer research*, 80(23), 5330–5343. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2425>
 16. Tsuchiya, N., Fujiwara, H., Takahashi, H., Ogura, R., Yoshimura, J., & Fujii, Y. Overlapping Stents and Coil Embolization of Ruptured Anterior Cerebral Artery Dissecting Aneurysms in the Acute Phase. *Journal of Neuroendovascular Therapy*. 2020; 14: 435–440
 17. Yoneoka, Y., Akiyama, K., & Seki, Y. (2020). Glass Fragment Injury to the Craniocervical Junction with Interatlantooccipital Penetration to the Subarachnoid Space: Not-To-Be-Missed Important Aspects of Craniocervical Trauma Even in the Middle of the COVID-19 Pandemic: Case Report and

- Review of Literature. World neurosurgery, 141, 402–405. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.06.065>
18. Yoneoka, Y., Aizawa, N., Nonomura, Y., Ogi, M., Seki, Y., & Akiyama, K. (2020). Traumatic Nonmissile Penetrating Transnasal Anterior Skull Base Fracture and Brain Injury with Cerebrospinal Fluid Leak: Intraoperative Leak Detection and an Effective Reconstruction Procedure for a Localized Skull Base Defect Especially After Coronavirus Disease 2019 Outbreak. World neurosurgery, 140, 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.236>
19. 伊藤靖：完成してからでは遅い・完成してからも間に合うアンギオ室レイアウトの工夫，脳血管内治療の進歩-ブラッシュアップセミナー2019-，診断と治療社，P1 - 5, 2020
20. 五十嵐博中，武田基秀，棗田学，藤井幸彦． Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)．脳神経外科 49(2):438-444, 2021
21. 河辺啓太，長谷川 仁，菊池 文平，伊藤 靖，神保 康志，大石 誠，藤井 幸彦．顔面静脈経路による経静脈的塞栓術で治療した眼症状を有する Anterior Condylar Confluence 近傍硬膜動静脈瘻の1例．脳血管内治療 5:86-92, 2020
22. 岡本浩一郎，棗田学，大石誠，藤井幸彦．脳神経外科 異形成性小脳神経節細胞腫（レルミット・ダクロス病）脳神経外科 49(2):395-399, 2021
23. 岡本浩一郎，棗田学，大石誠，藤井幸彦．黒色腫（メラニン細胞）系腫瘍．脳神経外科 49(2):389-394, 2021
24. 岡本浩一郎，棗田学，大石誠，藤井幸彦．大脳多結節空胞状神経細胞腫瘍（MVNT）．脳神経外科 49(2):383-387, 2021
25. 齋藤祥二，柿田明美．臨床医のための神経病理 再入門 中枢神経原発 メラノサイト腫瘍，CLINICAL NEUROSCIENCE, vol.38 no.4, p404-406, 2020
26. 齋藤祥二，長谷川仁，佐藤大輔，安藤和弘，本橋邦夫，棗田学，菊池文平，大石誠，藤井幸彦．血管内再開通療法が奏効した鈍的頸動脈損傷による急性期脳梗塞の1例．脳神経外科 48 (6), p 527-532, 2020
27. 鈴木倫明．数値流体力学（CFD） 脳神経外科 49(2):425-431, 2021
28. 棗田学，藤井幸彦，五十嵐博中．脳腫瘍におけるMRSの利用，臨床画像36（5）：557-562, 2020
29. 長谷川仁．脳動静脈奇形に対する塞栓術－術前塞栓術のプラクティカル理論と最近のトピックス－，日本脳神経血管内治療学会学術総会CEPテキスト2020, P197-220, 2020
30. 長谷川仁．安全なOnyx塞栓術に必要なセットアップ，脳血管内治療の進歩-ブラッシュアップセミナー2019-，診断と治療社，P88 - 95, 2020
31. 平石哲也，藤井幸彦．医療用ナビゲーションシステム-実臨床でのトリセツ-，LiSA 27(6), p648-652, 2020
32. 福多真史．てんかん重積の評価．脳神経外科 49(2):335-341, 2021
33. 米岡有一郎，岡田正康．下垂体の腫大．脳神経外科 49(2):301-315, 2021
34. 吉田至誠，岡本浩一郎，齋藤昭彦，河辺啓太，塚本佳広，森田健一，渡部正俊．腫瘍内辺縁部に急速に増大する多発性結節を認めた髄膜腫内癌転移の一例．CI研究 Vol.42(1)：59-64, 2020
35. 吉村淳一，森川愛美，熊谷駿介，齋藤太希，高橋陽彦，藤原秀元，小倉良介，土屋尚人．中村のI型乳児急性硬膜下血腫の手術例—Big Black Brain と過灌流について—No Shinkei Geka, 48(9)：841 - 847, 2020
36. 渡辺慶大，田村俊暁，飯塚真由美，相澤直孝，米岡有一郎．干渉波刺激療法の導入を契機に経口摂取を確立した脳梗塞慢性期の重度嚥下障害の1例．嚥下医学 9(2): 213-220, 2020.

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

脳神経内科学分野

I 研究組織（構成員 令和3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（病院）二宮 格 特任助教 林 秀樹
特任助教（死因究明教育センター）畠山 公大
病院専任助教 笠原 壮、若杉 尚宏
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、坪口 晋太郎、樋口 陽、畠野 雄也、安藤 昭一郎、山岸 拓磨、加藤 怜
大津 裕、永井 貴大、中島 章博

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硬化症」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。細胞療法の機序、応用につき、総説で発表した (Int J Mol Sci 2020;21:6194) 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。さらに新規特許申請を共同研究の結果行った。

【進行型脳梗塞病型のBADの新規診断バイオマーカーの探索】

1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、進行型の脳梗塞一病型Branch atheromatous disease (BAD) の早期診断を可能にする診断マーカーを検討した。動脈局所の炎症に注目し、炎症マーカーペントラキン3がBADの早期診断マーカーとなることを明らかにした (Eur J Neurol 2020;27:1279-1284)。本知見をもとに、国内特許出願を行い、多施設共同研究に発展させた。

2) 研究の成果

(特許出願)

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

特開 2020-153767 被検動物における急性期のBADの発症可能性の評価方法及び急性期の分岐粥腫型梗塞の診断薬

【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 医師主導治験を計画し、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採用された。本年度より、本学臨床研究推進センターおよび共同実施期間の協力のもと、「脊髄小脳変性症を対象としたAJA030の有効性と安全性を評価するプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験」を開始している。本治験は脊髄小脳変性症のうちSCA6を対象とする。当施設を含めた4施設で症例登録を開始しており、令和3年9月末までに40人の登録を行い、治験薬AJA030の有効性を解析する予定である。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1 Prudencio M, Garcia-Moreno H, Jansen-West KR, Al-Shaikh RH, Gendron TF, Heckman MG, Spiegel MR, Carlomagno Y, Daugherty LM, Song Y, Dunmore JA, Byron N, Oskarsson B, Nicholson KA, Staff NP, Gorcenco S, Puschmann A, Lemos J, Januário C, LeDoux MS, Friedman JH, Polke J, Labrum R, Shakkottai V, McLoughlin HS, Paulson HL, Konno T, Onodera O, Ikeuchi T, Tada M, Kakita A, Fryer JD, Karremo C, Gomes I, Caviness JN, Pittelkow MR, Aasly J, Pfeiffer RF, Veerappan V, Eggenberger ER, Freeman WD, Huang JF, Uitti RJ, Wierenga KJ, Collazo IVM, Tipton PW, van Gerpen JA, van Blitterswijk M, Bu G, Wszolek ZK, Giunti P, Petrucelli L. Toward allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic marker for spinocerebellar ataxia type 3. *Sci Transl Med* 2020.1 12(566)eabb7086.
- 2 Naoko Sakai,*, Masahiro Uemura,*, Taisuke Kato, Hiroaki Nozaki, Shouichirou Ando, Hiroyuki Kamei, Motohiro Kato, and Osamu Onodera Hemorrhagic cerebral small vessel disease caused by a novel mutation in 3'UTR of collagen type IV alpha 1 *Neurology Genetics* 2020 6 DOI:10.1212/NXG.0000000000000383
- 3 Kosei Nakamura, Akihiro Sugai, Etsuji Saji, Kensaku Kasuga, Osamu Onodera Refractory Myositis Affecting the Intrinsic Muscles of the Hand: A Case Report *Internal Medicine* 2020 Jan 17 DOI:10.2169/internalmedicine.3773-19
- 4 笠原 壮、石原 智彦、小池 佑佳、須貝 章弘、小野寺 理
Transactive response DNA-binding protein 43kDa(TDP-43) 凝集体の形成と分解からみた amyotrophic lateral sclerosis(ALS)の分子機構 *臨床神経学* 2020.2 2 109-116
- 5 Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera, Akihiro Hirakawa, Yoshitaka Shimizu, Masayuki Yamada Effect of rovatirelin in patients with cerebellar ataxia: two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trials *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 Mar 91(3) 254-262
- 6 畠野雄也、須貝章弘、山岸拓磨、中島章博、柿田明美、小野寺理
出血性病変が検出されずに広範な脳病変に至ったアミロイドβ関連血管炎の1例 *臨床神経学* 2020.3 60(3) 187-192
- 7 I.Ninomiya, M.Kanazawa, M.Uemura, O.Onodera
Elevated serum pentraxin 3 levels might predict the diagnosis of branch atheromatous disease at a very

early stage EuropeanJournal of Neurology 2020.4 DOI:10.1111/ene.14249

- 8 小出眞悟、畠山公大、上村昌寛、菊池文平、長谷川仁、小野寺理 一側視野に局限した複雑幻視を呈した硬膜動静脈瘻の一例 臨床神経学 2020.6 60(6) 425-428
- 9 Taisuke Kato, Yumi Sekine, Hiroaki Nozaki, Masahiro Uemura, Shoichiro Ando, Sachiko Hirokawa and Osamu Onodera Excessive Production of Transforming Growth Factor β 1 Causes Mural Cell Depletion From Cerebral Small Vessels Frontiers in Aging Neuroscience 2020.6 12(151)
- 10 Eiko N. Minakawa, Helena Akiko Popiel, Masayoshi Tada, Toshiaki Takahashi, Hiroshi Yamane, Yuji Saitoh, Yasuo Takahashi, Daisaku Ozawa, Akiko Takeda, Toshihide Takeuchi, Yuma Okamoto, Kazuhiro Yamamoto, Mari Suzuki, Hiromi Fujita, Chiyomi Ito, Hiroko Yagihara, Yuko Saito, KeiWatase, Hiroaki Adachi, Masahisa Katsuno, Hideki Mochizuki, Kentaro Shiraki, Gen Sobue, Tatsushi Toda, KeijiWada, Osamu Onodera and Yoshitaka Nagai Arginine is a disease modifier for polyQ disease models that stabilizes polyQ protein conformation BRAIN 2020.5 DOI:10.1093/brain/awaa115
- 11 中島章博、河内泉 肥厚性硬膜炎の診断と治療 脊髄外科 2020.4 34 (1) 5-31
- 12 Masahiro Uemura, Hiroaki Nozaki, Taisuke Kato, Akihideo Koyama, Naoko Sakai, Shoichiro Ando, Masato Kanazawa, Nozomi Hishikawa, Yoshinori Nishimoto, Kiran Polavarapu, Atchayaram Nalini, Akira Hanazono, Daisuke Kuzume, Akihiro Shindo, Mohammad El-Ghanem, Arata Abe, Mari Yoshida, Takeshi Ikeuchi, Ikuko Mizuta, Toshiki Mizuno, and Osamu Onodera HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature Frontiers in Neurology 2020.7 11(545) DOI:10.3389/fneur.2020.00545
- 13 Deutschlander AB, Konno T, Soto-Beasley AI, Walton RL, van Gerpen JA, Uitti RJ, Heckman MG, Wszolek ZK, Ross OA. Association of MAPT subhaplotypes with clinical and demographic features in Parkinson's disease. Ann Clin Transl Neurol 2020 7(9) 1557-1563.
- 14 安藤昭一郎、加藤泰介、小野寺理 DNA,RNAを標的としたポリグルタミン病の新規治療戦略 実験医学 2020.8 38(13) 2191-2196
- 15 Masahiro Hatakeyama, Itaru Ninomiya, Yutaka Otsu, Kaoru Omae, Yasuko Kimura, Osamu Onodera, Masanori Fukushima, Takayoshi Shimohata and Masato Kanazawa Cell Therapies under Clinical Trials and Polarized Cell Therapies in Pre-Clinical Studies to Treat Ischemic Stroke and Neurological Diseases: A Literature Review International Journal of Morecular Sciences 2020.8 21(17) 6194
- 16 小池佑佳、小野寺理 副腎白質ジストロフィー 生体の科学 2020 71(5) 410-411
- 17 畠山公大、二宮格、小野寺理、下畑享良、金澤雅人 脳梗塞に対する低酸素低糖刺激末梢血単核球療法 BRAIN and NERVE 2020 72(10) 1097-1103

- 18 Maria Teresa Pellecchia, Iva Stankovic, Alessandra Fanciulli, Florian Krismer, Wassilios G. Meissner, Jose-Alberto Palma, Jalesh N. Panicker, Klaus Seppi, and Gregor K. Wenning, Members of the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group are listed in the Appendix "Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group" *MOVEMENT DISORDERS CLINICAL PRACTICE* 2020 7(7) 750–762
- 19 Mercedes Prudencio, Hector Garcia-Moreno, Karen R Jansen-West, Rana Hanna Al-Shaikh, Tania F Gendron, Michael G Heckman, Matthew R Spiegel, Yari Carlomagno, Lillian M Daugherty, Yuping Song, Judith A Dunmore, Natalie Byron, Björn Oskarsson, Katharine A Nicholson, Nathan P Staff, Sorina Gorcenco, Andreas Puschmann, João Lemos, Cristina Januário, Mark S LeDoux, Joseph H Friedman, James Polke, Robin Labrum, Vikram Shakkottai, Hayley S McLoughlin, Henry L Paulson, Takuya Konno, Osamu Onodera, Takeshi Ikeuchi, Mari Tada, Akiyoshi Kakita, John D Fryer, Christin Karremo, Inês Gomes, John N Caviness, Mark R Pittelkow, Jan Aasly, Ronald F Pfeiffer, Venka Veerappan, Eric R Eggenberger, William D Freeman, Josephine F Huang, Ryan J Uitti, Klaas J Wierenga, Iris V Marin Collazo, Philip W Tipton, Jay A van Gerpen, Marka van Blitterswijk, Guojun Bu, Zbigniew K Wszolek, Paola Giunti, Leonard Petrucelli
Toward allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic marker for spinocerebellar ataxia type 3 *Science Translational Medicine* 2020.1 12(566) DOI: 10.1126/s.citranslmed.abb7086
- 20 Ryoichi Nakamura, Kazuharu Misawa, Genki Tohnai, Masahiro Nakatochi, Sho Furuhashi, Naoki Atsuta, Naoki Hayashi, Daichi Yokoi, Hazuki Watanabe, Hirohisa Watanabe, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Kazuaki Kanai, Nobutaka Hattori, Mitsuya Morita, Akira Taniguchi, Osamu Kano, Masaya Oda, Kazumoto Shibuya, Satoshi Kuwabara, Naoki Suzuki, Masashi Aoki, Yasuyuki Ohta, Toru Yamashita, Koji Abe, Rina Hashimoto, Ikuko Aiba, Koichi Okamoto, Kouichi Mizoguchi, Kazuko Hasegawa, Yohei Okada, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Kenji Nakashima, Ryuji Kaji, Yoichiro Kamatani, Shiro Ikegawa, Yukihide Momozawa, Michiaki Kubo, Noriko Ishida, Naoko Minegishi, Masao Nagasaki, Gen Sobue
A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis *Commun Biol* 2020.9 23;3(1) 526
- 21 河内泉、小野純花 特集：免疫性神経疾患update-基礎・臨床研究の最新知見 - III. 診断と治療 開発中の治療と今後の展望 *日本臨牀* 2020.11 78(11) 1851-1861
- 22 Yutaka Otsua, Masaki Namekawa, Masafumi Toriyabeab, Itaru Ninomiya, Masahiro Hatakeyama, Masahiro Uemura, Osamu Onodera, Takayoshi Shimohata, Masato Kanazawa
Strategies to prevent hemorrhagic transformation after reperfusion therapies for acute ischemic stroke: A literature review *Journal of the Neurological Sciences* 2020.10419
- 23 齊ノ内信、Gabdulkhaev Ramil、小野寺理、柿田明美
良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの神経病理 *脳神経内科* 2020 93(3) 305-309
- 24 大津裕、今野卓哉、石原智彦、小野寺理

- 25 山岸拓磨、須貝章弘 相分離メガネをかけて見直す神経変性疾患 2020 68-71
- 26 河内泉、西澤正豊 免疫・炎症疾患のすべて VI. 免疫・炎症疾患各論
病原微生物・新生物にされる免疫疾患
傍腫瘍性神経症候群 (PNS) 日本医師会雑誌 2020.10.149特別号(2) 330-333
- 27 河内泉 多発性硬化症診療の最前線～患者さんと共に歩む～
難病と在宅ケア 2020.12 26(9) 56-60

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川本篤彦センター長、LHS研究所福島雅典代表理事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。新規特許申請を行った。
(参加機関) 新潟大学脳研究所脳神経内科、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、LHS研究所
(特許) CELL PREPARATION AND METHOD FOR PRODUCING CELL PREPARATION (WO 2018043596, US20190216856A1, CN109963573, EP3508207, KR102019004268)
- (4) 進行性脳梗塞病型BADの新規診断バイオマーカーの探索 (学外共同研究)
(概要) 金澤雅人らは、新潟市民病院脳卒中科、国立循環器研究センター脳神経内科服部頼都医長らとの共同研究を行い、進行性脳梗塞病型BADの新規診断バイオマーカーの探索研究を行った。
(参加機関) 新潟大学脳研究所脳神経内科、新潟市民病院脳卒中科、国立循環器研究センター脳神経内科

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 令和3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	
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 雄治	臨床機能脳神経科学分野
准教授	伊藤 浩介	生体磁気共鳴学分野
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
助教	中村 ゆきみ	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
特任助手	松田 豪	臨床機能脳神経科学分野
実験助手	富士 淑恵	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	上村 柊太	
大学院生	武田 基秀	
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さらにはアメリカ・EUに特許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. Yamada K, Suzuki Y, Ueki S, Itoh K, Watanabe M, Suzuki K, Igarashi H. Participant-driven Simulation Protocol With a Mock Scanner for Pediatric Magnetic Resonance Neuroimaging Preparation Without Sedation Clinical Simulation in Nursing 47:40-47, DOI: 10.1016/j.ecns.2020.07.002
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. 2020 Jul;154(1):25-40. doi: 10.1111/jnc.14887.
3. Kenichi Yamada, Masaki Watanabe, Kiyotaka Suzuki, Yuji Suzuki. Cerebellar Volumes Associate with Behavioral Phenotypes in Prader-Willi Syndrome. Cerebellum (London, England) 1-10.[Published online,13 July 2020]
4. 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. 2020 Jul;154(1):25-40. doi: 10.1111/jnc.14887. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31587290.
5. Igarashi H, Ueki S, Kera T, Ohno K, Ohkubo M, Terumitsu-Tsujita M, Kakita A, Kwee IL. Longitudinal GluCEST MRI Changes and Cerebral Blood Flow in 5xFAD Mice Contrast Media Mol Imaging. 2020 Nov DOI: 10.1155/2020/8831936
6. 伊藤浩介 「共感覚とは本当は何か？」基礎心理学研究 39 巻 1 号（2020）.

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）を用いて自閉症、学習障害をはじめとした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 |

遺伝子機能解析学分野

I 研究組織（構成員 令和3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		佐久間 香織
特任助教	原 範和	事務補佐員	桑山 恵美子
特任助手	荒木 亜希	大学院生（博士）	黒羽 泰子
特任助手	長谷川 舞衣		樋口 陽（脳神経内科）
技術職員	月江 珠緒		劉 李歆
技術補佐員	大日方 藍		朱 斌
	佐藤 康平		Ady Fitrah Yusran

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等の認知症性疾患ゲノム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遺伝学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1,000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公的データベースであるMGeND（Medical Genomics Japan Variant Database）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を運営している。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、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、認知症性疾患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. Hayakawa H, Baba K, Ikenaka K, Aguirre C, Nakatani R, Choong CJ, Tsuda H, Nagano S, Koide M, **Ikeuchi T**, Hasegawa M, Papa SM, Nagai Y, Mochizuki H. Structurally distinct G51D α -synuclein pathology, progressive neuronal loss, and motor impairment in mice. *Movement Disorder* 35:256-267, 2020 / doi: 10.1002/mds.27887

2. Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Perrin R, Goate AM, Morris JC, Karch C, Xiong C, Allegri R, Berman SB, **Ikeuchi T**, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Chhatwal J, Graff-Radford NR, Salloway S, Shofield PR, Masters C, Martins R, Rossor NM, Fox NC, Levin J, Jucker M, Sato C, Bateman RJ, McDade E, **Dominantly Inherited Alzheimer Network***. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 26, 398-407, 2020 / doi: org/10.1038/s41591-020-0781-z (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)
3. Tanaka H, Toyoshima Y, Kawakatsu S, Kobayashi R, Yokota O, Terada S, Kuroda S, Miura T, Higuchi Y, Otsu H, Sanpei K, Otani K, **Ikeuchi T**, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Morphological characterization of glial and neuronal tau pathology in globular glial tauopathy (type II and III). *Neuropathology Applied Neurobiology* 46:344-358, 2020 / doi: 10.1111/nan.12581
4. Tamhankar PM, Zhu B, Tamhankar VP, Withbawkar SM, Seabra L, Livingston J, **Ikeuchi T**, Crow YJ. Biallelic hypomorphic mutations in CSF1R associated with fatal childhood neurodegeneration. *Neuropediatrics* 51:302-306, 2020 / doi: 10.1055/s-0040-1702161
5. Zhou Y, Song WM, Andhey PS, Swain A, Levy T, Miller KR, Poliani PL, Cominelli M, Grover S, Gilfillan S, Cella M, Ulland TK, Zaitsev K, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Sainouchi M, Kakita A, Bennett DA, Schneider JA, Nichols MR, Beausoleil SA, Ulrich J, Holtzman DM, Artyomov M, Colonna M. Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 26:131-142, 2020 / doi: 10.1038/s41591-019-0695-9
6. Kikuchi M, Sekiya M, **Hara N**, **Miyashita A**, Kuwano R, **Ikeuchi T**, Iijima KM, Nakaya A. Disruption of a RAC1-centred network is associated with Alzheimer's disease pathology and causes age-dependent neurodegeneration. *Human Molecular Genetics* 29:817-833, 2020 / doi: 10.1093/hmg/ddz320
7. Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, **Ikeuchi T**, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SGW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration, a four-repeat tauopathy. *Nature* 580: 283–287, 2020 / doi: 10.1038/s41586-020-2043-0
8. Chiu YW, Hori Y, Ebinuma I, Sato H, **Hara N**, **Ikeuchi T**, Tomita T. Identification of calcium and integrin-binding protein 1 as a novel 1 regulator of production of amyloid β peptide using CRISPR/Cas9-based 2 screening system. *FASEB Journal* 34(6):7661-7674 / doi: 10.1096/fj.201902966RR
9. Senzaki S, Miura S, Ochi M, Kato T, Okada T, Matsumoto S, Shiraoka A, Ochi H, Igase M, Kitazawa R, Zhu B, **Ikeuchi T**, Ohya Y. Sporadic Japanese case of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia caused by a de novo p.Phe849del mutation in *CSF1R*. *Neurology Clinical Neuroscience* 8:96-98, 2020 / doi: 10.1111/ncn3.12367
10. Ohta Y, Hishikawa N, Ikegami K, Sato K, Osakada Y, Takemoto M, Yamashita T, Omote Y, **Ikeuchi T**, Abe K. Different clinical and neuroimaging features between Japanese dementia siblings with a new N-terminal mutation (Val225Ala) of APP gene. *Journal of Clinical Neuroscience* 72:482-484, 2020 / doi: 10.1016/j.jocn.2019.11.009
11. Saito R, **Hara N**, Tada M, Homma Y, **Miyashita A**, Onodera O, **Ikeuchi T**, Kakita A. Novel CHP1 mutation in autosomal-recessive cerebellar ataxia: autopsy features of two siblings. *Acta*

12. 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 Neuropathologica Communications* 8:75, 2020 / doi: 10.1186/s40478-020-00945-2
13. Suzuki K, Hirakawa A, Ihara R, Iwata A, Ishii K, **Ikeuchi T**, Sun CK, Donohue M, Iwatsubo T; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of apolipoprotein E ϵ 4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 6:e12007, 2020 / doi: 10.1002/trc2.12007
14. Prudencio M, Garcia-Moreno H, Jansen-West KR, AL-Shaikh RH, Gendron TF, Heckman MG, Spiegel MR, Carlomagno Y, Daugherty LM, Song Y, Dunmore JA, Byron N, Oskarsson B, Nicholson KA, Staff NP, Gorcenco S, Puschmann A, Lemos J, Januário C, LeDoux MS, Friedman JH, Polke J, Labrum R, Shakkottai V, McLoughlin HS, Paulson HL, Konno T, Onodera O, **Ikeuchi T**, Tada M, Kakita A, John FD, Ataxia Study Group, Wszolek ZK, Giunti P, Petrucelli L. Towards allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic biomarker for spinocerebellar ataxia 3. *Science Translational Medicine* 12(566):eabb7086, 2020 / doi: 10.1126/scitranslmed.abb7086
15. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Hishikawa N, Nishimoto Y, Kiran Polavarapu P, Nalini A, Hanazono A, D, Shindo A, El-Ghanem M, Abe A, Sato A, Yoshida M, **Ikeuchi T**, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O. HTRA1-related cerebral small vessel disease: a review of the literature. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11:545, 2020 / doi: 10.3389/fneur.2020.00545. *eCollection 2020*.
16. Awata S, Edahiro A, Arai T, Ikeda M, **Ikeuchi T**, Kawakatsu S, Konagaya Y, Miyanaga K, Ota H, Suzuki K, Tanimukai S, Utsumi K, Kakuma T. Prevalence and subtype distribution of young-onset dementia in Japan. *Psychogeriatrics* 20:817-823, 2020 / doi: 10.1111/psyg.12596
17. Watanabe Y, Hirao Y, **Kasuga K**, Tokutake T, Kitamura K, Niida S, **Ikeuchi T**, Nakamura K, Yamamoto T. Urinary Apolipoprotein C3 Is a potential biomarker for Alzheimer's disease. *Dementia Geriatrics Cognition Disease Extra* 10:94-104, 2020 / doi: 10.1159/000509561
18. Hirano M, Iritani S, Fujishiro H, Torii Y, Kawashima K, Sekiguchi H, Habuchi C, Yamada K, Ikeda T, Hasegawa M, **Ikeuchi T**, Yoshida M, Ozaki N. Globular glial tauopathy Type I presenting with bvFTD. *Neuropathology* 40:515-525, 2020 / doi: 10.1111/neup.12457
19. Ohashi R, Umezu H, Sato A, Daigo K, Sato S, **Hara N**, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Motoyama T, Kishi M, Nagaoka T, Otsubo A, Ichikawa K, Kagamu H, Kikuchi T, Watanabe S, Hamakubo T, Tsuchida M, and Ajioka Y. Potential prognostic implications of germline rDNA promoter single nucleotide variants in lung adenocarcinoma patients. *Cells* 9:2409, 2020 / doi: 10.3390/cells9112409.
20. Yamasaki M, Makino T, Khor SS, Toyoda H, Miyagawa T, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, **Miyashita A**, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Sasaki T, Honda M, Tokunaga K. Sensitivity to gene dosage and gene expression affects genes with copy number variants observed among neuropsychiatric diseases. *BMC Med*

Genomics. 2020 Mar 29;13(1):55. doi: 10.1186/s12920-020-0699-9.

21. 池内 健. 認知症医療におけるバイオマーカーの必要性. 神経心理学 36:20-24, 2020
22. 池内 健. 神経変性疾患の疾患コホート研究. 医学のあゆみ 273:105-109, 2020
23. 樋口 陽, Yusran Adyfitrah, 池内 健. 大脳皮質基底核変性症「難病研究の進歩」生体の科学 71:388-389, 2020
24. 樋口 陽, 池内 健. 遺伝情報を活用した認知症予防. 老年内科 2:441-446, 2020
25. 池内 健, 荒木亜希. 遺伝が関与する若年性認知症. 精神医学62:1481-1491, 2020
26. 春日健作. アルツハイマー病の診断における脳脊髄液バイオマーカー. 老年精神医学雑誌 31 : 14-24, 2020.
27. 春日健作, 吉田卓, 島田斉, 藤城弘樹. 症例提示ーこの2症例をあなたはどうか診るか. 老年精神医学雑誌 31 : 22-35, 2020.
28. 宮下哲典, 原範和, 尾崎浩一. 日本人におけるアルツハイマー病感受性遺伝子. 医学のあゆみ 274(8) : 675-676, 2020.
29. 宮下哲典, 原範和, 春日健作, 池内健. アルツハイマー病の原因遺伝子と感受性遺伝子 : 我々の取り組みと国内外の最新事情. 新潟医学会雑誌 134(1) : 13-18, 2020.

IV 共同研究

- (1) 研究題目 : 「国際共同研究ネットワークによる家族性アルツハイマー病に関する多元的臨床データ収集とトランスレーショナル研究」
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国際的なトランスレーショナル研究。
参加機関 : 東京大学、神戸市立医療センター中央市民病院、東京都健康長寿医療センター、ワシントン大学など
- (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。
参加機関 : 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

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 令和3年3月31日現在）

教授	笹岡 俊邦
講師	福田 七穂
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
技術職員	平澤 克哉
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	鈴木 康浩
特任助手	足立 周子
特任助手	阿部 紗也香
特任助手	佐々木 綾音
特任助手	桑原 沙耶香
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。本分野では、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ている。これらのモデル動物を用いて、大脳基底核回路の「直接路」「間接路」における標的分子の発現解析や、神経回路の働きの解析、運動や学習・記憶の行動解析を行い、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。その要因は、飼育の設備、経費面に加えて、個体作製のために十分な数の受精卵を入手することが難しいという課題が挙げられる。その解決法として、当分野ではマーモセット卵巢を免疫不全マウスに移植し、マウス体内で成熟させることによって卵子を得る方法を開発している。これまでに共同研究機関の協力でマーモセット卵巢の分与を受け、免疫不全マウスに移植の後、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得ることに成功している。
- (3) RNA結合タンパク質は、神経細胞の形成や機能に重要な働きを担っており、多種の神経変性疾患においてRNA結合タンパク質の遺伝子変異が関連付けられている。当分野では神経細胞において重要な働きを担うRNA結合タンパク質の探索と解析を進めている。
- (4) 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、胚盤胞補完法などの発生・生殖工学技術について、先進的な実験方法の開発に努めている。

(5) 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ゲノム編集法を活用した遺伝子改変動物作製についても、実験条件を整え、利用者からの依頼を受託している。

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. Uchigashima M, Konno K, Demchak E, Cheung A, Watanabe T, Keener D G, Abe M, Sakimura K, Sasaoka T, Uemura T, Imamura Karasawa Y, Watanabe M, Futai K.
Specific Neuroligin3- α Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus. *Elife* 2020 Dec 23;9:e59545. doi: 10.7554/eLife.59545.
2. Ran Q, Zhou Q, Oda K, Yasue A, Abe M, Ye X, Li Y, Sasaoka T, Sakimura K, Ajioka Y, Saijo Y.
Generation of thyroid tissues from embryonic stem cells via blastocyst complementation in vivo. *Frontiers in Endocrinology, section Thyroid Endocrinology*, 2020 *Frontiers in Endocrinology* 14 December 2020 <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.609697>
3. 齊藤 奈英, 笹岡 俊邦
ドーパミンおよびNMDA受容体と大脳基底核回路の機能解析 *BRAIN and NERVE* 72巻11号 1135-1142 (2020年11月) DOI <https://doi.org/10.11477/mf.1416201666>
4. Yamaguchi T, Sumida T, Nomura S, Satoh M, Higo T, Ito M, Ko T, Fujita K, Haywood M, Sanbe A, Yoshimi K, Manabe I, Sasaoka T, Taylor M, Toko H, Takimoto E, Naito A, Komuro I.
Cardiac Dopamine D1 Receptor Triggers Ventricular Arrhythmia in Chronic Heart Failure. *Nature Communications*, 2020 Aug 31; 11(1):4364. doi: 10.1038/s41467-020-18128-x.
5. Saito N, Tainaka K, Macpherson T, Hikida T, Yamaguchi S, Sasaoka T.
Neurotransmission through dopamine D1 receptor is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. *Neuroscience Research* 2020 Jul; 156:58-65. doi: 10.1016/j.neures.2020.04.006.
6. Kitahara A, Ran Q, Oda K, Yasue A, Abe M, Ye X, Sasaoka T, Tsuchida M, Sakimura K, Ajioka Y, Saijo Y, Zhou Q.
Generation of Lungs by Blastocyst Complementation in Apneumatic Fgf10-Deficient Mice. *Cell Reports* 2020 May 12;31(6):107626. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107626.

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) 令和2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）
- (2) 令和2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）
- (3) 令和2年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
脳研究に必須な遺伝子改変マウスの系統保存に重要な培養条件の検討
研究代表者：久慈 直昭 教授（東京医科大学）

他17件

モデル動物開発分野

I 研究組織（構成員 令和3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	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
特任助手	望月 雪絵		

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ーに供与してきた。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10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161件（令和2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86件（令和2年度、5件）の支援をおこなった。

以上、この10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176編（令和2年度、15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. Yamashiro, K., Hori, K., Lai, E.S.K., Aoki, R., Shimaoka, K., Arimura, N., Egusa, S.F., Sakamoto, A., Abe, M., Sakimura, K., et al. (2020). AUTS2 Governs Cerebellar Development, Purkinje Cell Maturation, Motor Function and Social Communication. *iScience* 23, 101820.
2. Uchigashima, M., Konno, K., Demchak, E., Cheung, A., Watanabe, T., Keener, D.G., Abe, M., Le, T., Sakimura, K., Sasaoka, T., et al. (2020). Specific Neuroligin3- α Neurexin1 signaling regulates GABAergic synaptic function in mouse hippocampus. *eLife* 9, e59545.
3. Takahashi, T.M., Sunagawa, G.A., Soya, S., Abe, M., Sakurai, K., Ishikawa, K., Yanagisawa, M., Hama, H., Hasegawa, E., Miyawaki, A., et al. (2020). A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature* 583, 109-114.
4. Ran, Q., Zhou, Q., Oda, K., Yasue, A., Abe, M., Ye, X., Li, Y., Sasaoka, T., Sakimura, K., Ajioka, Y., et al. (2020). Generation of Thyroid Tissues From Embryonic Stem Cells via Blastocyst Complementation In Vivo. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11, 609697.
5. Nakamoto, C., Konno, K., Miyazaki, T., Nakatsukasa, E., Natsume, R., Abe, M., Kawamura, M., Fukazawa,

- Y., Shigemoto, R., Yamasaki, M., et al. (2020). Expression mapping, quantification, and complex formation of GluD1 and GluD2 glutamate receptors in adult mouse brain. *The Journal of comparative neurology* 528, 1003-1027.
6. Nakamoto, C., Kawamura, M., Nakatsukasa, E., Natsume, R., Takao, K., Watanabe, M., Abe, M., Takeuchi, T., and Sakimura, K. (2020). GluD1 knockout mice with a pure C57BL/6N background show impaired fear memory, social interaction, and enhanced depressive-like behavior. *PloS one* 15, e0229288.
 7. Luo, L., Ambrozkiwicz, M.C., Benseler, F., Chen, C., Dumontier, E., Falkner, S., Furlanis, E., Gomez, A.M., Hoshina, N., Huang, W.H., et al. (2020). Optimizing Nervous System-Specific Gene Targeting with Cre Driver Lines: Prevalence of Germline Recombination and Influencing Factors. *Neuron* 106, 37-65.e35.
 8. Kitahara, A., Ran, Q., Oda, K., Yasue, A., Abe, M., Ye, X., Sasaoka, T., Tsuchida, M., Sakimura, K., Ajioka, Y., et al. (2020). Generation of Lungs by Blastocyst Complementation in Apneumatic Fgf10-Deficient Mice. *Cell reports* 31, 107626.
 9. Kiguchi, N., Uta, D., Ding, H., Uchida, H., Saika, F., Matsuzaki, S., Fukazawa, Y., Abe, M., Sakimura, K., Ko, M.C., et al. (2020). GRP receptor and AMPA receptor cooperatively regulate itch-responsive neurons in the spinal dorsal horn. *Neuropharmacology* 170, 108025.
 10. Kawai, T., Kayama, K., Tatsumi, S., Akter, S., Miyawaki, N., Okochi, Y., Abe, M., Sakimura, K., Yamamoto, H., Kihara, S., et al. (2020). Regulation of hepatic oxidative stress by voltage-gated proton channels (Hv1/VSOP) in Kupffer cells and its potential relationship with glucose metabolism. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 34, 15805-15821.
 11. Ikegaya, S., Iga, Y., Mikawa, S., Zhou, L., Abe, M., Sakimura, K., Sato, K., and Yamagishi, S. (2020). Decreased Proliferation in the Neurogenic Niche, Disorganized Neuroblast Migration, and Increased Oligodendrogenesis in Adult Netrin-5-Deficient Mice. *Frontiers in neuroscience* 14, 570974.
 12. Ikeda, H., Yonemochi, N., Mikami, R., Abe, M., Kawamura, M., Natsume, R., Sakimura, K., Waddington, J.L., and Kamei, J. (2020). Central dopamine D(2) receptors regulate plasma glucose levels in mice through autonomic nerves. *Scientific reports* 10, 22347.
 13. Horie, M., Yoshioka, N., Kusumi, S., Sano, H., Kurose, M., Watanabe-Iida, I., Hossain, I., Chiken, S., Abe, M., Yamamura, K., et al. (2020). Disruption of dystonin in Schwann cells results in late-onset neuropathy and sensory ataxia. *Glia* 68, 2330-2344.
 14. Hori, K., Yamashiro, K., Nagai, T., Shan, W., Egusa, S.F., Shimaoka, K., Kuniishi, H., Sekiguchi, M., Go, Y., Tatsumoto, S., et al. (2020). AUTS2 Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication. *iScience* 23, 101183.
 15. Hirose, Y., Kitazono, T., Sezaki, M., Abe, M., Sakimura, K., Funato, H., Handa, H., Vogt, K.E., and Yanagisawa, M. (2020). Hypnotic effect of thalidomide is independent of teratogenic ubiquitin/proteasome

pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 117, 23106-23112. *metry 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3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ており、原著論文と総説を発表した。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ている。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に対しては、その病態の主体であるTDP-43を中心に研究を進めている。TDP-43発現調整機構の解明から、ALS病態における意義、これを踏まえた治療戦略を研究している。臨床から基礎、基礎から臨床への応用という両方からの視点をもった研究を展開している。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・淡蒼球ルイ体委縮症）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いる。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. Masahiro Uemura, Hiroaki Nozaki, Taisuke Kato, Akihide Koyama, Naoko Sakai, Shoichiro Ando, Masato Kanazawa, Nozomi Hishikawa, Yoshinori Nishimoto, Kiran Polavarapu, Atchayaram Nalini, Akira Hanazono, Daisuke Kuzume, Akihiro Shindo, Mohammad El-Ghanem, Arata Abe, Aki Sato, Mari Yoshida, Takeshi Ikeuchi, Ikuko Mizuta, Toshiki Mizuno, Osamu Onodera. HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in neurology* 2020. 11 545-545.
2. Taisuke Kato, Yumi Sekine, Hiroaki Nozaki, Masahiro Uemura, Shoichiro Ando, Sachiko Hirokawa,

Osamu Onodera. Excessive Production of Transforming Growth Factor β 1 Causes Mural Cell Depletion From Cerebral Small Vessels. *Frontiers in aging neuroscience* 2020. 12 151-151.

3. Kosei Nakamura, Akihiro Sugai, Etsuji Saji, Kensaku Kasuga, Osamu Onodera. Refractory Myositis Affecting the Intrinsic Muscles of the Hand. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2020. 59(9) 1211-1214.
4. Yuya Hatano, Akihiro Sugai, Takuma Yamagishi, Akihiro Nakajima, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera. [Amyloid β -related angiitis presenting extensive brain involvement without detection of hemorrhagic lesions: A case report]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 2020. 60(3) 187-192.
5. Sou Kasahara, Tomohiko Ishihara, Yuka Koike, Akihiro Sugai, Osamu Onodera. [Molecular mechanism of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from the viewpoint of the formation and degeneration of transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) inclusions]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 2020. 60(2) 109-116.

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

脳病態解析分野

I 研究組織（構成員 令和3年3月31日現在）

教授	松井 秀彰
准教授	菱田 竜一
准教授	杉江 淳
助教	土肥 栄祐
学振PD特別研究員	新田 陽平
遺伝医療支援センター医員	入月 浩美
小児科博士課程	古寺 一樹
脳神経内科博士課程	加藤 怜
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、培養細胞、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、全身の老化および加齢関連疾患である。我々人類は系統図において魚類を経て進化してきた。確かにヒトにしかない構造物もあるにはある。しかし実はほとんどの脳・神経の構造や機能は既に魚の段階から存在する。さらに小型魚類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。私達の研究室では小型魚類を中心に様々な研究材料を駆使し、そこにおいて再現されるヒト疾患の病態を解明しさらに治療することで、これまで難しかったヒト神経精神疾患・障害・加齢関連の難治性疾患等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: Sato, H., Kamimura, K., **Matsui, H.**, Owaki, T., Morita, S., Tanaka, Y., Ishikawa, N., Shimada, Y., Yokoyama, J., Wakai, T., Terai, S. Esophageal High-resolution Manometry for Diagnosing the Severity of the Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Case Series. *Digest. Dis. Sci.*

2: Nyuzuki, H., Ito, S., Nagasaki, K., Nitta, Y., Matsui, N., Saitoh, A., **Matsui, H.*** Degeneration of dopaminergic neurons and impaired intracellular trafficking in Atp13a2 deficient zebrafish. *IBRO Rep.* 9:1-8, 2020.

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：「自律神経調節による非アルコール性脂肪性肝疾患の治療への基盤研究」

研究内容：肝臓、神経、腸管などの臓器連関に注目し、非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明を行う。

参加機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 寺井崇二教授、新潟大学医学部医学科 総合診療学講座 上村顕也特任教授

(4) 研究題目：「シヌクレイン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