

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4年3月31日現在）

客員教授 那波 宏之

II 研究活動

分子神経生物学分野では、教授・那波宏之の和歌山県立医科大学への移籍に伴い、脳研究所では客員教授として本分子神経生物学分野の運営を継続した。特任助教とともに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を継続した。妊産婦の胎児羊水中に高濃度で含有される上皮成長因子に着目して、炎症性サイトカインによる脳神経回路障害とその認知行動への影響を調べた。結果、統合失調症患者とおなじく、今後、上皮成長因子投与で作製されたモデル動物では聴覚野の過活動が起きていること、また大脳皮質のシナプス形成が障害されていることが判明した。これらの研究結果は統合失調症の病態解明に繋がるとともに、当該疾患の新薬開発のヒントを与えるかもしれない。

<主な研究テーマ>

- (1) 統合失調症の病態解明の為、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、当該モデル動物のドーパミン活動変化と社会行動変化の関係性を研究した。
- (2) 統合失調症患者とそのモデル動物の聴覚神経活動を遺伝子レベルで調査した。
- (3) 上皮成長因子などの炎症性サイトカインによるシナプス形成阻害の分子メカニズムを探索した。

なお、これらの研究テーマは本学脳研究所の腫瘍病態学分野、病理学分野、動物資源開発研究分野、ならびに東京農業大学、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た。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Sotoyama H, Namba H, Kobayashi Y, Hasegawa T, Watanabe D, Nakatsukasa E, Sakimura K, Furuyashiki T, Nawa H. Resting-state dopaminergic cell firing in the ventral tegmental area negatively regulates affiliative social interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2021 Apr 22;11(1):236. (原著、査読有)
2. Narihara I, Kitajo K, Namba H, Sotoyama H, Inaba H, Watanabe D, Nawa H. Rat call-evoked electrocorticographic responses and intercortical phase synchrony impaired in a cytokine-induced animal model for schizophrenia. *Neurosci Res*. 2022 Feb;175:62-72. (原著、査読有)

3. Takei N, Yokomaku D, Yamada T, Nagano T, Kakita A, Namba H, Ushiki T, Takahashi H, Nawa H. EGF Downregulates Presynaptic Maturation and Suppresses Synapse Formation In Vitro and In Vivo. *Neurochem Res.* 2022 Jan 4 doi: 10.1007/s11064-021-03524-6. Online ahead of print. (原著、査読有)
4. Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, Nawa H. The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. *FASEB J.* 2022 Feb;36(2):e22160. (原著、査読有)

IV 共同研究

- (1) 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
- (2) 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

腫瘍病態学分野

I 研究組織（構成員 令和4年3月31日現在）

准教授 武井 延之
助教 岩倉 百合子

II 研究活動

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応答が、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、脱分化誘導機構の解析。

#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の解析。

#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。

#神経細胞における局所的翻訳機構の解析。

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) Kano T, Tsumagari R, Nakashima A, Kikkawa U, Ueda S, Yamanoue M, **Takei N**, Shirai Y. (2021) RalA, PLD and mTORC1 Are Required for Kinase-Independent Pathways in DGK β -Induced Neurite Outgrowth. *Biomolecules* 11, no. 12: 1814. <https://doi.org/10.3390/biom11121814>
- 2) Togo K, Fukusumi H, Shofuda T, Ohnishi H, Yamazaki H, Hayashi MK, Kawasaki N, **Takei N**, Nakazawa T, Saito Y, Baba K, Hashimoto H, Sekino Y, Shirao T, Mochizuki H, Kanemura Y. (2021) Postsynaptic structure formation of human iPS cell-derived neurons takes longer than presynaptic formation during neural differentiation in vitro. *Mol Brain*. 2021 Oct 11;14(1):149. doi: 10.1186/s13041-021-00851-1.
- 3) **武井延之** (2021) BDNF 概論 和光純薬時報 v89 n3 15-17

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

(3) 研究題目：「成長円錐における局所的翻訳の解明」

研究内容：主にラット後根神経節細胞を用い、成長円錐における局所翻訳/蛋白合成を免疫細胞化学法と超解像度顕微鏡、原子間力顕微鏡を用いて明らかにし、そのシグナル伝達系を解析する。

参加機関：東京医科歯科大学

細胞病態学分野

I 研究組織（構成員 令和4年3月31日現在）

教授 三國 貴康 准教授 内ヶ島 基政 助教 佐藤 大祐
助教（スイングバイ）井口 理沙 学振海外特別研究員 劉 歆儀
特任助手 岡本 友貴 特任助手 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, Futai K. Neuroligin-3: A Circuit-Specific Synapse Organizer That Shapes Normal Function and Autism Spectrum Disorder-Associated Dysfunction. *Front Mol Neurosci*. 2021 Oct 6;14:749164.

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

システム脳病態学分野

I 研究組織（構成員 令和4年3月31日現在）

教授 上野 将紀 助教 佐藤 時春 助教 宮下 聡
特任助手 中村 由香

教授 田井中一貴 助教 内田 仁司
技術職員 榎 祐子、榎 蒼生

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、軸索の再生を阻む内的要因である **Pten**、外的要因のシグナル分子である **Rho** をノックアウトすると、運動回路の1つである皮質脊髄路の再編を劇的に増加させることができること（*J Neurosci*, 2021）、また脳梗塞モデルでは、梗塞の大きさや領域の違いにより皮質脊髄路の再編のパターンが異なることを見出した（*Front Neurosci*, 2021）。これらの成果から、障害後の神経回路の再建へ向け標的となりうる分子や回路網を見出した。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ールの開発に取り組んでいる (Nat Commun, 2020)。本年度は、実験的マウスマラリア脳症における病態 3D イメージング (Int Immunol, 2021) やマウス全身透明化による骨成長の調節機構 (Cell Rep, 2021)、正常なヒト子宮内膜上皮におけるクローン選択と多様化の時空間ダイナミクス (Nat Commun, 2022) を明らかにした。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. Nakamura Y, Ueno M, Niehaus JK, Lang RA, Zheng Y, Yoshida Y. Modulation of both intrinsic and extrinsic factors additively promotes rewiring of corticospinal circuits after spinal cord injury. *J Neurosci* 41(50): 10247-60, 2021
2. Sato T, Nakamura Y, Takeda A, Ueno M. Lesion area in the cerebral cortex determines the patterns of axon rewiring of motor and sensory corticospinal tracts after stroke. *Front Neurosci* 15: 737034, 2021
3. Ueno M. Restoring neuro-immune circuitry after brain and spinal cord injuries. *Int Immunol* 33(6): 311-325, 2021
4. 上野将紀. 中枢神経障害による免疫系の変容. *医学のあゆみ*. 277(13): 1104-7, 2021
5. 上野将紀. 中枢神経の障害がもたらす免疫系の変容と病態. *生体の科学*. 72(5): 409-11, 2021
6. Watanabe-Takano H, Ochi H, Chiba A, Matsuo A, Kanai Y, Fukuhara S, Ito N, Sako K, Miyazaki T, Tainaka K, Harada I, Sato S, Sawada Y, Minamino N, Takeda S, Ueda HR, Yasoda A, Mochizuki N. Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin. *Cell Rep*. 2021, 36(2):109380.
7. Matsuo-Dapaah J, Lee MSJ, Ishii KJ, Tainaka K*, Coban C*. Using a new three-dimensional CUBIC tissue-clearing method to examine the brain during experimental cerebral malaria. *Int Immunol*. 2021, 33(11):587-594. *Co-corresponding author
8. Yamaguchi M, Nakaoka H, Suda K, Yoshihara K, Ishiguro T, Yachida N, Saito K, Ueda

H, Sugino K, Mori Y, Yamawaki K, Tamura R, Revathidevi S, Motoyama T, Tainaka K, Verhaak RGW, Inoue I, Enomoto T. Spatiotemporal dynamics of clonal selection and diversification in normal endometrial epithelium. Nat Commun. 2022, 13(1):943.

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4年3月31日現在）

I - 1 病理学分野

教授 柿田 明美 准教授 清水 宏 特任准教授 北浦 弘樹
特任助教 田中 英智
技術職員 丹田 智恵子、濁川 慎吾、高崎 順子、田中 優子、砂塚 眞子
事務職員 吉田 真理子、武石 佳子
博士課程大学院生 齊ノ内 信、Ramil Gabdulkaev、林 秀樹（脳神経内科）
高橋 陽彦（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. Ito Y, Fukuda M, Matsuzawa H, Masuda H, Kobayashi Y, Hasegawa N, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y (2021) Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: an MRI study. *Epilepsy Res* 178: 106815
2. Natsumeda M, Igarashi H, Gabdulkaev R, Takahashi H, Motohashi K, Ogura R, Watanabe J, Tsukamoto Y, Okamoto K, Kakita A, Nakada T, Fujii Y (2021) Detection of 2-hydroxyglutarate by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy in gliomas with rare IDH mutations: making sense of “false-positive” cases. *Diagnostics* 11 (11): 2129
3. Kimura A, Kato S, Takekoshi A, Yoshikura N, Yanagida N, Kitaguchi H, Kakita A, Shimohata T (2021) Autoimmune GFAP astrocytopathy diagnosed as isolated central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *J Neuroimmunol* 361: 577748
4. Koike Y, Sugai K, Hara N, Ito J, Yokoseki A, Ishihara T, Yamagishi T, Tsuboguchi S, Tada M, Ikeuchi T, Kakita A, Onodera O (2021) Age-related demethylation of the TDP-43 autoregulatory region in the human motor cortex. *Commun Biol* 4 (1): 1107
5. Kato T, Manabe R, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O (2021) Candesartan prevents the progression of arteriopathy in

CARASIL model mice. *J Clin Invest* 131 (22): e140555

6. Toyoshima Y, Takahashi H, Katada S, Kojima N, Tada M, Nani T, Koike R, Nozawa T, Aida I, Nakajima T, Onodera O, Kakita A (2021) Parkinson's disease and parkinsonism: clinicopathologic discrepancies on diagnosis in three patients. *Neuropathology* 41 (6): 450-456
7. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Mann DMA, Kovacs GG, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Sheres SHW (2021) Structure-based classification of tauopathies. *Nature* 598 (7880): 359-363
8. Kitaura H, Itoh Y, Hiraishi T, Fujii Y, Fukuda M, Kakita A (2021) Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma. *Epilepsy Res* 176: 106732
9. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y, Japan Rare Epilepsy Syndrome Resistry Group JRESG (2021) Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23 (4): 579-589
10. Kunii Y, Matsumoto J, Izumi R, Nagaoka A, Hino M, Akatsu H, Hashizume Y, Kakita A, Yabe H (2021) Evidence for altered phosphoinositide signaling-associated molecules in the postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci* 22 (15): 8280
11. Sasahara T, Satomura K, Tada M, Kakita A, Hoshi M (2021) Alzheimer's A β assembly binds sodium pump and blocks endothelial NOS activity via ROS-PKC pathway. *iScience* 24 (9): 102936
12. Natsumeda M, Kanemaru Y, Kawaguchi Y, Umezumi H, Kakita A, Fujii Y (2021) Less-invasive diagnosis of disseminated epithelioid glioblastoma harboring BRAF V600E mutation by cerebrospinal fluid analysis – a case report. *Clin Case Rep* 9 (7): e04551
13. 北浦弘樹、柿田明美 (2021) 海馬硬化症のてんかん原性. *Epilepsy* 15 (2): 74-77
14. Sugita Y, Takahashi K, Fukuda K, Kimura Y, Furuta T, Arakawa F, Ohshima K, Nakamura H, Miyata H, Watanabe M, Kakita A (2021) Primary non-dural central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type mimicking CNS inflammatory diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 80 (8): 789-799
15. Natsumeda M, Chang M, Gabdulkaev R, Takahashi H, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Okada M, Oishi M, Okamoto K, Rodriguez FJ, Kakita A, Fujii Y, Schreck KC (2021) Predicting BRAF V600E mutation in glioblastoma-utility of radiographic features. *Brain Tumor Pathol* 38 (3): 228-233
16. Mori F, Miki Y, Tanji K, Kon T, Tomiyama M, Kakita A, Wakabayashi K (2021) Role of VAPB and vesicular profiles in α -synuclein aggregates in multiple system atrophy. *Brain Pathol* 31 (6): e13001

17. Miura T, Iwasaki T, Mezaki N, Sato T, Saito S, Saito R, Ajioka Y, Kakita A, Mashima T (2021) Long spinal cord lesion caused by venous congestive myelopathy associated with intravascular large B-cell lymphoma. *Intern Med* 60 (23): 3809-3816
18. Sainouchi M, Tanaka H, Shimizu H, Mashima T, Fukushima T, Ishihara T, Makino K, Onodera O, Kakita A (2021) Hemiplegic type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92 (9): 1014-1016
19. Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matumoro R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A (2021) Genetic variations and neuropathologic features of patients with PARK2. *Mov Disord* 36 (7): 1634-1643
20. Li J, Wisessmith W, Ito J, Kakita A, Kunisawa K, Shimizu T, Ikenaka K (2021) Exploring the factors underlying remyelination arrest by studying the post-transcriptional regulatory mechanisms of Cystatin F gene. *J Neurochem* 157(6): 2070-2090
21. Zhang L, Toyoshima Y, Takeshima A, Shimizu H, Tomita I, Onocera O, Takahashi H, Kakita A (2021) Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death. *Neuropathology* 41(3): 174-182
22. 豊島靖子、岡本浩一郎、小野寺理、柿田明美 (2021) 中毒・代謝障害の白質脳症の画像と病理. *Annual Review 神経2021*. 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 pp. 21-29 (total 376 pages)
23. Sainouchi M, Hatano Y, Tada M, Ishihara T, Ando S, Kato T, Tokunaga J, Ito G, Miyahara H, Toyoshima Y, Yokoseki A, Ozawa T, Akazawa K, Onodera O, Kakita A (2021) A novel splicing variant of *ANXA11* in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: histologic and biochemical features. *Acta Neuropathol Commun* 9 (1): 106
24. Matsui H, Ito J, Matsui N, Uechi T, Onodera O, Kakita A (2021) Cytosolic dsDNA of mitochondrial origin induces cytotoxicity and neurodegeneration in cellular and zebrafish models of Parkinson's disease. *Nat Commun* 12 (1): 3101
25. Yoshihara S, Jiang X, Morikawa M, Ogawa T, Ichinose S, Yabe H, Kakita A, Toyoshima M, Kunii Y, Yoshikawa T, Tanaka Y, Hirokawa N (2021) Betaine ameliorates schizophrenic traits by functionally compensating KIF3-based CRMP2 transport. *Cell Rep* 35 (2): 108971
26. Miyahara H, Natsumeda M, Kanemura Y, Yamazaki K, Riku Y, Akagi A, Oohashi W, Shofuda T, Yoshioka E, Sato Y, Taga T, Naruke Y, Hasegawa D, Yoshida M, Sakaida T, Okada N, Watanabe H, Ozeki M, Arakawa Y, Yoshimura J, Fujii Y, Suenobu S, Ihara K, Hara J, Kakita A, Yoshida M, Iwasaki Y (2021) Topoisomerase II β immunoreactivity (IR) co-localizes with neuronal marker-IR but not glial fibrillary acidic protein-IR in Gli3-positive medulloblastomas: an immunohistochemical analysis of 124 medulloblastomas from the Japan Children's Cancer Group. *Brain Tumor Pathol* 38 (2): 109-121
27. On J, Natsumeda M, Watanabe J, Saito S, Kanemaru Y, Abe H, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M,

Yoshimura J, Kakita A, Fujii Y (2021) Low detection rate of H3K27M mutations in cerebrospinal fluid taken by lumbar puncture in newly diagnosed diffuse midline gliomas. *Diagnostics* 11(4): 681

28. Izumi R, Hino M, Wada A, Nagaoka A, Kawamura T, Mori T, Sainouchi M, Kakita A, Kasai K, Kunii Y, Yabe H (2021) Detailed postmortem profiling of inflammatory mediators expression revealed dpost-inflammatory alteration in the superior temporal gyrus of schizophrenia. *Front Psychiatry* 12: 653821
29. 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, Rodrigues FJ, Takahashi H, Hovestadt V, Suva ML, Taylor MD, Eberhart CG, Fujii Y, Kakita A (2021) Gli3 induces neuronal differentiation in SHH-activated and WNT-activated medulloblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 80 (2): 129-136
30. Tanji K, Mori F, Shirai F, Fukami T, Seimiya H, Utsumi J, Kakita A, Wakabayashi K (2021) Novel tankyrase inhibitors suppress TDP-43 aggregate formation. *Biochem Biophys Res Commun* 537: 85-92
31. Sugimoto K, Ichikawa-Tomikawa N, Nishiura K, Sano Y, Kakita A, Kanda T, Chiba H (2021) Serotonin/5-HT1A signaling in the neurovascular unit regulates endothelial CLDN5 expression. *Int J Mol Sci* 22 (1): E254

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4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. Mori F, Miki Y, Tanji K, Kon T, Tomiyama M, Kakita A, Wakabayashi K. Role of VAPB and vesicular profiles in α -synuclein aggregates in multiple system atrophy. *Brain Pathology* 2021; 31: e13001.
2. 鹿戸将史、佐藤裕康、太田康之、若林孝一. 神経核内封入体病. *画像診断* 2021; 41(9): 916-917.
3. Nishijima H, Kimura T, Mori F, Wakabayashi K, Kinoshita I, Nakamura T, Kon T, Suzuki C, Tomiyama M. Effects of aging on levo-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2021; 13: 650350.
4. Miki Y, Kamata K, Akemoto Y, Tsushima F, Sakuraba H, Yamagata K, Kurose A, Fukuda S, Wakabayashi K. Leptomeningeal and intraventricular myelomatosis manifesting an aggressive form of communicating hydrocephalus. *Neuropathology* 2021; 41(3): 243-249.
5. Miki Y, Tsushima E, Foti SC, Strand KM, Asi YT, Yamamoto AK, Hoskote C, Bettencourt C, Oliveira MCB, De Pablo-Fernández E, Jaunmuktane Z, Lees AJ, Wakabayashi K, Warner TT, Quinn N, Holton JL, Ling H. Identification of multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease or progressive supranuclear palsy. *Brain* 2021; 144(4): 1138-1151.
6. Tanji K, Mori F, Shirai F, Fukami T, Seimiya H, Utsumi J, Kakita A, Wakabayashi K. Novel tankyrase inhibitors suppress TDP-43 aggregate formation. *Biochem Biophys Res Comm* 2021; 537: 85-92.
7. 若林孝一、三木康生. 病理形態学から見た脳の老化. *Clinical Neuroscience* 2021; 39(1): 30-33.

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4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	温城太郎、斎藤 祥二、安藤和弘、澁谷航平、高橋陽彦

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ジジョンメディシン確立の試み
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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) –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
- ・ 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
- ・ 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新潟県悉皆調査
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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)
- ・ 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遗体解剖実習
- ・ 低悪性度神経膠腫における分子分類と予後についての後方視的研究
- ・ 「厚生労働省がん研究助成金による胚細胞腫に対する多施設共同臨床研究」の後方視的長期フォローアップ研究

- 多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明
- 石灰化を有する神経膠腫の臨床病理学的検討

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Takanori Nozawa, Kouichirou Okamoto, Shinji Nakazato, Kunio Motohashi, Tomoaki Suzuki, Kotaro Morita, Hideki Tashi, Kei Watanabe, Hitoshi Hasegawa, Masato Watanabe, Hiroyuki Kawashima, Yukihiro Fujii, 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), 2021
2. Tomoaki Suzuki, Hitoshi Hasegawa, Kazuhiro Ando, Kohei Shibuya, Haruhiko Takahashi, Shoji Saito, Jotaro On, Makoto Oishi, Yukihiro Fujii. Hemodynamic features of an intracranial aneurysm rupture predicted by perianeurysmal edema: A case report *Surgical Neurology International*. 12:49.2021Feb 10
3. Klionsky DJ, Natsumeda M, 他、 2922 authors. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 17(1):1-382, 2021
4. Igarashi H, Takeda M, Natsumeda M, Fujii Y. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS). *No Shinkei Geka* 49(2):438-444, 2021
5. Fukuda M. Diagnosing status epilepticus. *No Shinkei Geka* 49(2):335-341, 2021
6. Yoneoka Y, Okada M. Pituitary Hypertrophy. *No Shinkei Geka* 49(2):301-315, 2021
7. Suzuki T. Computational fluid dynamics (CFD) *No Shinkei Geka* 49(2):425-431, 2021
8. Okamoto K, Natsumeda M, Oishi M, Fujii Y. Dysplastic Cerebellar Gangliocytoma (Lhermitte Duclos Disease). *No Shinkei Geka* 49(2):395-399, 2021
9. Okamoto K, Natsumeda M, Oishi M, Fujii Y. Melanocytic Tumors. *No Shinkei Geka* 49(2):389-394, 2021
10. Okamoto K, Natsumeda M, Oishi M, Fujii Y. Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumor of the Cerebellum (MVNT). *No Shinkei Geka* 49(2):383-387, 2021
11. Miyahara H, Natsumeda M, Kanemura Y, Yamasaki K, Riku Y, Akagi A, Oohashi W, Shofuda T, Yoshioka E, Sato Y, Taga T, Naruke Y, Ando R, Hasegawa D, Yoshida M, Sakaida T, Okada N, Watanabe H, Ozeki M, Arakawa Y, Yoshimura J, Fujii Y, Suenobu S, Ihara K, Hara J, Kakita A, Yoshida M, Iwasaki Y. Topoisomerase II β immunoreactivity (IR) co-localizes with neuronal marker-IR but not glial fibrillary acidic protein-IR in GLI3-positive medulloblastomas: an immunohistochemical analysis of 124 medulloblastomas from the Japan Children's Cancer Group. *Brain Tumor Pathology* 38(2):109- 121, 2021
12. Masayasu Okada, Yosuke Kawagoe, Yuta Sato, Motohiro Nozumi, Yuya Ishikawa, Atsushi Tamada, Hiroyuki Yamazaki, Yuko Sekino, Yonehiro Kanemura, Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto, Yukihiro Fujii and Michihiro Igarashi. Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. *Molecular Brain* 8;14(1):66, 2021
13. Tomoaki Suzuki, Hitoshi Hasegawa, Kouichirou Okamoto, Kazuhiro Ando, Kohei Shibuya, Haruhiko Takahashi, Shoji Saito, Makoto Oishi, and Yukihiro Fujii. Development and natural

- course of lateral posterior choroidal artery aneurysms arising from fragile choroidal collaterals in moyamoya disease: illustrative cases. *Journal of neurosurgery: Case Lessons* 1(15), 2021
14. Jotaro On, Manabu Natsumeda, Jun Watanabe, Shoji Saito, Yu Kanemaru, Hideaki Abe, Yoshihiro Tsukamoto, Masayasu Okada, Makoto Oishi, Junichi Yoshimura, Akiyoshi Kakita and Yukihiko Fujii. Low Detection Rate of H3K27M Mutations in Cerebrospinal Fluid Obtained from Lumbar Puncture in Newly Diagnosed Diffuse Midline Gliomas. *Diagnostics* 11(4):681, 2021
 15. Kazuhiro Ando, Hitoshi Hasegawa, Tomoaki Suzuki, Shoji Saito, Kohei Shibuya, Haruhiko Takahashi, Makoto Oishi, Yukihiko Fujii. Delayed Bleeding of Unruptured Intracranial Aneurysms After Coil Embolization: A Retrospective Case Series, *World neurosurgery*, Vol. 149, May 2021, e135-145
 16. Nobuyuki Genkai, Kouichirou Okamoto, Toshiharu Nomura, Hiroshi Abe. Endovascular treatment of a ruptured aneurysm arising from the proximal end of a partial vertebrobasilar duplication with a contralateral prominent persistent primitive hypoglossal artery: Illustrative Case. *Journal of neurosurgery: Case Lessons*, 1(19), 2021
 17. Natsumeda M, On J, Watanabe J, Tsukamoto Y, Okada M, Fujii Y, Adachi J, Nishikawa R. The Present and Future of Less-invasive Liquid Biopsy for the Diagnosis of Gliomas and Brain Tumors. *No Shinkei Geka* 49 (3):527-534, 2021
 18. Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Naoko Kaneko, Manabu Natsumeda, Makoto Oishi, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi, Phosphorylated T172 in GAP-43: A novel molecular marker of axonal growth and regeneration in primate neurons identified by phosphoproteomics (Review Article), *Cytometry Research* 31(1):1 - 7, 2021
 19. Kohei Shibuya, Hitoshi Hasegawa, Tomoaki Suzuki, Shoji Saito, Kazuhiro Ando, Haruhiko Takahashi, Toru Takino, Ryota Ohkura, and Yukihiko Fujii, Retrograde T-Stent Technique for Large, Wide- Necked Internal Carotid-Posterior Communicating Artery Aneurysm, *JNET Journal of Neuroendovascular Therapy*. 15 (6) , (2021).
 20. Natsumeda, M., Kanemaru, Y., Kawaguchi, Y., Umezu, H., Kakita, A., & Fujii, Y. Less-invasive diagnosis of disseminated epithelioid glioblastoma harboring BRAF V600E mutation by cerebrospinal fluid analysis-A case report. *Clinical case reports*, 9(7), e04551. (2021).
<https://doi.org/10.1002/ccr3.4551>
 21. Natsumeda M, Chang M, Gabdul Khaev R, Takahashi H, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Okada M, Oishi M, Okamoto K, Rodriguez FJ, Kakita A, Fujii Y, Schreck KC. Predicting BRAF V600E mutation in glioblastoma: utility of radiographic features, *Brain Tumor Pathology*, 38(3):228-233, (2021)
 22. Nao Shibata, Hiromi Nyuzuki, Sunao Sasaki, Yohei Ogawa, Masayasu Okada, Keisuke Nagasaki, Peripheral precocious puberty in a girl with an intracranial hCG-producing tumor: case report and literature review, *Endocrine Journal*, Article ID EJ21-0117, (2021).
<https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0117>
 23. 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, *Neurooncology Advances*, 3(1):vdab086
24. Mineharu Y., Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi ,JC, Kuroda S, Houkin K, Miyamoto S. *Journal of Neurosurgery* 10:1-10, 2021
 25. Kamimura H, Sano M, Tsujimura T, Takeda Y, Komoro Y, Yokoyama J, Terai S, Rapid Onset of Weight Gain and Liver Dysfunction Successfully Treated With Nutrition and Exercise. *Cureus* 13(7):e16530 2021
 26. Nakayama Y, Kawaguchi T, Fukuda M, Oishi M, Intraoperative findings of abnormal muscle response for hemifacial spasm following botulinum neurotoxin treatment, *Acta Neurochirurgica*, Published online:09 October 2021, <https://doi.org/10.1007/s00701-021-05017-5>
 27. Taiki Saito, Yasushi Jimbo, Tetsuro Takao, Manabu Natsumeda, Tadashi Kawaguchi. Choroid Plexus PapillomaintheFourthVentricleAssociatedwithPheochromocytoma:ACaseReport, *NMCCase Report Journal* 8 (1) :727-731 2021
 28. Yasuko Toyoshima, Yasuko Toyoshima, Hitoshi Takahashi, Shinnichi Katada, Naoyuki Kojima, Mari Tada, Takashi Tani, Ryoko Koike, Takanori Nozawa, Izumi Aida, Takashi Nakajima, Osamu Onodera and Akiyoshi Kakita. Parkinson’s disease and parkinsonism: Clinicopathological discrepancies on diagnosis in three patients. 2021 Nov 14. doi: 10.1111/neup.12777. Online ahead of print.
 29. M Natsumeda, H Igarashi, R Gabdulkaev, H Takahashi, K Motohashi, R Ogura, J Watanabe, Y Tsukamoto, K Okamoto, A Kakita, T Nakada, Y Fujii. Detection of 2-Hydroxyglutarate by 3.0-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy in Gliomas with Rare IDH Mutations: Making Sense of “False-Positive” Cases. *Diagnostics*. 11(11), 2129, 2021
 30. Akihiko Saito, Naoki Yajima, Kimihiko Nakamura, Yukihiko Fujii. Acute neurological deterioration after surgical interruption of spinal dural arteriovenous fistulas: clinical characteristics, possible predictors, and treatment. *Patient series. JNS: Case Lessons. Vol.2(25)*, 2021. DOI: 10.3171/CASE21548
 31. Iihara K, Saito N, Suzuki M, Date I, Fujii Y, Houkin K, Inoue T, Iwama T, Kawamata T, Kim P, Kinouchi H, Kishima H, Kohmura E, Kurisu K, Maruyama K, Matsumaru Y, Mikuni N, Miyamoto S, Morita A, Nakase H, Narita Y, Nishikawa R, Nozaki K, Ogasawara K, Ohata K, Sakai N, Sakamoto H, Shiokawa Y, Takahashi JC, Ueki K, Wakabayashi T, Yoshimoto K, Arai H, Tominaga T; Japan Neurosurgical Society. The Japan Neurosurgical Database: Statistics Update 2018 and 2019. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 61(12):675-710.2021
 32. Mizobuchi Y, Nagahiro S, Kondo A, Arita K, Date I, Fujii Y, Fujimaki T, Hanaya R, Hasegawa M, Hatayama T, Inoue T, Kasuya H, Kobayashi M, Kohmura E, Matsushima T, Masuoka J, Morita A, Nishizawa S, Okayama Y, Shigeno T, Shimano H, Takeshima H, Yamakami I. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: A Prospective, Multicenter Study. *Neurosurgery*. 89(4):557-564.2021
 33. Mizobuchi Y, Nagahiro S, Kondo A, Arita K, Date I, Fujii Y, Fujimaki T, Hanaya R, Hasegawa M, Hatayama T, Hongo K, Inoue T, Kasuya H, Kobayashi M, Kohmura E, Matsushima T, Masuoka J, Morita A, Munemoto S, Nishizawa S, Okayama Y, Sato K, Shigeno T, Shimano H, Takeshima H, Tanabe H, Yamakami I. Prospective, Multicenter Clinical Study of Microvascular Decompression for Hemifacial Spasm. *Neurosurgery*. 88(4):846-854.2021
 34. Kitaura H, Hiraishi T, Itoh Y, Oishi M, Fujii Y, Fukuda M, Kakita A. Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma. *Epilepsy Res*. 176:106732.2021

35. Ito Y, Fukuda M, Matsuzawa H, Masuda H, Kobayashi Y, Hasegawa N, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y. Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: An MRI study. *Epilepsy Res.* 178:106815.2021
36. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Kimura K, Takeuchi M, Yazawa Y, Kimura N, Shigeta K, Imamura H, Suzuki I, Enomoto Y, Tokunaga S, Morita K, Sakakibara F, Kinjo N, Saito T, Ishikura R, Inoue M, Morimoto T. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med.* 2022 Feb 9. doi: 10.1056/NEJMoa2118191. Epub ahead of print.
37. Nobuyuki Sakai, Masataka Takeuchi, Hirotochi Imamura, Norihito Shimamura, Shinichi Yoshimura, Hiromichi Naito, Naoto Kimura, Osamu Masuo, Nobuyuki Hirotsune, Kenichi Morita, Kazunori Toyoda, Hiroshi Yamagami, Hideyuki Ishihara, Takafumi Nakatsu, Naoki Miyoshi, Miharuru Suda, Shigeru Fujimoto. Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of DS-1040, in Combination with Thrombectomy, in Japanese Patients with Acute Ischemic Stroke. *Clin Drug Investig.* 2022 Feb;42(2):137-149. doi: 10.1007/s40261-021-01112-8.
38. T Eda, M Okada, R Ogura, Y Tsukamoto, Y Kanemaru, J Watanabe, J On, H Aoki, M Oishi, N Takei, Y Fujii, M Natsumeda, Novel repositioning therapy for drug-resistant glioblastoma: In vivo validation study of clindamycin treatment targeting the mTOR pathway and combination therapy with temozolomide, *Cancers (Basel)*, 14(3): 770, 2022
39. D Mitsuhashi, R Hishida, M Oishi, T Hiraishi, M Natsumeda, K Shibuki, and Y Fujii, Visualization of cortical activation in human brain by flavoprotein fluorescence imaging, *Journal of Neurosurgery* 1.aop:1-9,2022
40. 長谷川仁. 前交通動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術 - ステント留置血管の選択とテクニックの詳細 - 脳血管内治療の進歩, 診断と治療社, P28-36, 2021
41. 長谷川仁. dAVF に対する Onyx TAE におけるバルーンカテーテル活用法. 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー 2021 テキスト
42. 源甲斐信行, 長谷川仁, 岡本浩一郎, 小林 勉, 竹内茂和, 宮川照夫, 山崎一徳, 恩田 清. ステント支援下コイル 塞栓術で治療に成功した動脈瘤破裂による直接型内頸動脈海綿静脈洞瘻例における MRA 元画像・再構成画像の 初期診断・評価としての有用性, 脳血管内治療 6(1): 49-57, 2021
43. 森田健一, Trousseau 症候群の治療戦略 3 ステントリトリーバーと吸引カテーテルの併用療法, 脳神経外科速報, 31 (5) 818-823, 2021.9
44. 田村哲郎, 山下慎也, 菊池文平, 渡邊潤, 瀧野透, 青木悟. トルコ鞍内に存在する内頸動脈間吻合動脈. *Folia Endocrinologica Japonica* Volume 97 : 63-65 (2021)

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4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 北原 匠
特任助教（死因究明教育センター）畠山 公大
病院専任助教 坪口 晋太郎、石黒 敬信
技術職員 川口 さやか、保科 加奈

博士課程大学院生

酒井 直子、山岸 拓磨、加藤 怜、大津 裕、永井 貴大、中島 章博、山田 友美、
金山 武史、森 秀樹

II 研究活動

【多発性硬化症・視神経脊髄炎に関する研究】

1) 研究の概要

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica: NMO）は中枢神経系炎症性自己免疫疾患である。これまでに河内泉を中心とする研究グループは、本邦のNMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた（Neurology 2009;73:1628）。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的・心理学的・病理学的特徴を解析し、その発症機序を世界に先駆けて発表した（Annals of Neurology 2013;73:65）。さらにNMOのミトコンドリア蓄積を伴う神経変性の詳細を明らかにした（Annals of Neurology 2016;79:605）。これらをまとめた総説をオーストリア・ウィーン大学・Hans Lassmann教授と報告した（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137）。またMSに関しては、新規治療薬フィンゴリモドによる髄腔内免疫細胞動態を可視化し、服用早期におけるMS再発のリスク因子を解析した（Multiple Sclerosis Journal 2013;19(9):1230-1233）。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气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、群馬大学の鳥居征司教授らとの共同研究により、2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (TEMPO)ガスが酸化ストレスを軽減され、細胞死フェロトーシスを抑制する効果があることを示した。さらに、ガス吸入で脳梗塞マウスの梗塞病変を縮小することを見出した。その成果を*Journal of Biochemistry*, <https://doi.org/10.1093/jb/mvac044>に報告した。

2) 研究の成果

(特許出願)

特願2021-56280、PCT/JP2022/13766 細胞培養バッグ

【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。昨年度に続き、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」を実施している。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5施設で症例登録を行い、年度中に目標症例 40例の登録を行った。次年度に治験薬AJA030の安全性・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 畠山公大、二宮格、小野寺理、下畑享良、金澤雅人, 脳梗塞に対する細胞療法の最前線, 日本内科学会, 2021.110 (1) 117-123.
- 2 Ryutaro Hanyu, Masahiro Hatakeyama*, Masaki Namekawa, Yutaka Otsu, Mayura Sukegawa, Hiromi Hashida, Izumi Kawachi, Masato Kanazawa, Osamu Onodera. Progressive micrographia without parkinsonism caused by autoimmune brainstem encephalitis: A case report
Clinical Neurology and Neurosurgery. 2021.1. 202. 106496
- 3 Naohiko Seike, Akio Yokoseki, Ryoko Takeuchi, Kento Saito, Hiroaki Miyahara, Akinori Miyashita, Tetsuhiko Ikeda, Izumi Aida, Takashi Nakajima, Masato Kanazawa, Masatoshi Wakabayashi, Yasuko Toyoshima, Hitoshi Takahashi, Riki Matsumoto, Tatsushi Toda, Osamu Onodera, Atsushi Ishikawa, Takeshi Ikeuchi, Akiyoshi Kakita.
Genetic Variations and Neuropathologic Features of Patients With PRKN Mutations.
Movement Disorders. 2021.2 DOI:10.1002/mds.28521
- 4 Iva Stankovic, Alessandra Fanciulli, Vladimir S. Kostic, Florian Krismer, Wassilios G. Meissner, Jose Alberto Palma, Jalesh N. Panicker, Klaus Seppi, and Gregor K. Wenning, The MoDiMSA Study Group
Laboratory-supported Multiple System Atrophy beyond Autonomic Function Testing and Imaging : A Systematic Review by the MoDiMSA Study Group. Movement Disorders Clinical Practice. 2021.3 DOI:10.1002/mdc3.13158
- 5 小澤鉄太郎、延髄と消化管ペプチド：シヌクレイノパチーでの考察
脳神経内科 2021.3 94(1) 166-171
- 6 中島章博、河内 泉 Tumefactive demyelinating lesion(TDL)
脳神経外科, 2021 49(2) 376-382
- 7 Giulia Giannini, Alex Iranzo, Phillip A. Low, Paolo Martinelli, Federica Provini, Niall Quinn, Eduardo Tolosa, Gregor K. Wenning, Giovanni Abbruzzese, Pamela Bower, Angelo Antonini, Kailash P. Bhatia, Jacopo Bonavita, Maria Teresa Pellecchia, Nicole Pizzorni, François Tison, Imad Ghorayeb, Wassilios G. Meissner, Tetsutaro Ozawa, Claudio Pacchetti, Nicol' o Gabriele Pozzi, Claudio Vicini, Antonio Schindler, Pietro Cortelli,1, Horacio Kaufmann
Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment
Parkinsonism and Related Disorders 2021.3 DOI:10.1016/j.parkreldis.2021.03.027
- 8 Makoto Sainouchi, Hidetomo Tanaka, Hiroshi Shimizu, Takuya Mashima, Takao Fukushima, Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara, Kunihiro Makino, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita

Hemiplegic-type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021 doi:10.1136/jnnp-2021-326257

- 9 中島章博、河内 泉 IgG4関連疾患
BRAIN and NERVE 2021.5 73(5) 584-594

- 10 Makoto Sainouch, Yuya Hatano, Mari Tada, Tomohiko Ishihara, Shoichiro Ando, Taisuke Kato,
Jun Tokunaga, Gaku Ito, Hiroaki Miyahara, Yasuko Toyoshima, Akio Yokoseki, Tetsutaro Ozawa,
Kohei Akazawa, Osamu Onodera and Akiyoshi Kakita
A novel splicing variant of ANXA11 in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: histologic and
biochemical features
Acta Neuropathologica Communications 2021 9(106) DOI:10.1186/s40478-021-01202-w

- 11 林秀樹、上村昌寛、小野寺理 白質脳症を呈する遺伝性脳小血管病
脳神経内科 2021 94(5) 656-661

- 12 Satoshi Ueki, Tetsuhisa Hatase, Megumi Kiyokawa, Izumi Kawachi, Etsuji Saji, Osamu Onodera, Takeo
Fukuchi, Hironaka Igarashi
Visual outcome of aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with maintenance therapy
Japanese Journal of Ophthalmology 2021 19 DOI: 10.1007/s10384-021-00858-0

- 13 上村昌寛、小野寺理 那須・ハコラ病 [PLOSL または OMIM221770 : Polycystic
lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy] Care Net 2021

- 14 種田朝音、今野卓哉、小野純花、徳武考允、小野寺理
発熱と白血球増多を伴わず、脳出血で発症した *Staphylococcus warneri* による感染性心内膜炎の
1 例 臨床神経 2021 61 563-566

- 15 Jaroslaw Dulski, Takuya Konno, Zbigniew Wszolek. DCTN1-Related Neurodegeneration
GeneReviews 2021

- 16 小野寺理、上村昌寛、安藤昭一朗、林秀樹、金澤雅人 ラクナ梗塞の再考 - フィッシャーの
呪縛を超えて BRAIN and NERVE 2021 73(9) 991-998

- 17 山岸拓磨、須貝章弘、小野寺理 神経変性疾患
CLINICAL NEUROSCIENCE 2021 39(9) 1163-1167

- 18 Yusuke Sakata, Masato Kanazawa, Masahiro Hatakeyama, Takuya Konno, Tetsutaro Ozawa & Osamu
Onodera Do patients with multiple system atrophy have the decreased nocturnal urinary
concentration? Clinical Autonomic Research 2021
"DOI: <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00826-1>"

- 19 Yuka Koike, Akihiro Sugai, Norikazu Hara, Junko Ito, Akio Yokoseki, Tomohiko Ishihara,
Takuma Yamagishi, Shintaro Tsuboguchi, Mari Tada, Takeshi Ikeuchi, Akiyoshi Kakita &

Osamu Onodera

"Age-related demethylation of the TDP-43 autoregulatory region in the human motor cortex"
communications biology 2021 DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02621-0>

- 20 河内 泉 "特集：多発性硬化症と視神経脊髄炎update ー基礎・臨床研究の最新知見ー
II. 脱髄性疾患の診断update 視神経脊髄炎の臨床像と自然経過"
日本臨牀 2021 79(10) 1521-1527
- 21 上村昌寛 HTRA1へテロ変異で脳症血管病を発症する臨床的特徴は？
日本医事新報 2021 5084 48
- 22 石原智彦、小野寺理 新規医療開発におけるAMEDおよび医師主導治験
Urology Today 2021 28(3) 4-8
- 23 河内泉 A.モノクローナル抗体の基礎 モノクローナル抗体の意義
CLINICAL NEUROSCIENCE 2021.1239(12) 1472-1476
- 24 Tomone Taneda, Masato Kanazawa, Yo Higuchi, Hironori Baba, Aiko Isami, Masahiro Uemura, Takuya
Konno, Arata Horii, Takeshi Ikeuchi and Osamu Onodera
Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Presenting with Voice Tremor
Movement Disorders clinical practice 2021.12 doi:10.1002/mdc3.13382
- 25 坪口晋太郎、石原智彦、小野寺理 Seminar 7.高齢者の神経疾患における遺伝子診断
Geriatric Medicine 2021.1259(12) 1189-1192
- 26 河内泉 3-1. 肥厚性硬膜炎 脳神経内科診断ハンドブック 編著：下畑享良
2021.12 257-262
- 27 大津裕、金澤雅人 第3節 脳血管疾患モデル動物ーげっ歯類と霊長類
モデル動物の作製と利用 循環器疾患2021下巻 2021 219-226
- 28 Emi Nomura, Yuko Kawahara, Yoshio Omote, Yoshiaki Takahashi, Namiko Matsumoto, Ken Ikegami,
Mami Takemoto, Nozomi Hishikawa, Yumiko Nakano, Taijun Yunoki, Ryuta Morihara, Masahiro
Uemura, Koji Abe, Toru Ymashita
A case of a heterozygous ABCC6 mutation showing recurrent ischemic strokes and intracranial
hemorrhages Neurology and Clinical Neuroscience 2021.12 DOI:10.1111/ncn3.12575

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
- (4) 脳梗塞に対するTEMPOガス治療効果の探索（学外共同研究）
（概要） 金澤雅人らは、群馬大学食健康科学教育研究センター鳥居征司教授らとの共同研究を行い、抗酸化ガスTEMPOの脳梗塞に対する治療効果の研究を行った。
（参加機関）新潟大学脳研究所脳神経内科、群馬大学食健康科学教育研究センター、群馬大学脳神経外科

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 令和4年3月31日現在）

生体磁気共鳴学分野

教授 五十嵐博中 准教授 伊藤 浩介 助教 渡辺 将樹

臨床機能脳神経科学分野

教授 島田 斉 准教授 村上 佳裕
特任助手 村木 美子 特任助手 大湊 詩保 特任助手 松田 豪

脳機能解析学分野

准教授 鈴木 雄治 助教 中村ゆきみ

客員教授 イングリッド・クウィー

技術職員 計良 妙

実験助手 富士 淑恵、大杉 勇輝

大学院生 大野 健、武田 基秀、虻川 直人

医局秘書 佐藤 直子、松崎 励奈、遠藤 智代、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、生体脳病理イメージングなどの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. Itoh K, Iwaoki H, Konoike N, Igarashi H, Nakamura K. Noninvasive scalp recording of the middle latency responses and cortical auditory evoked potentials in the alert common marmoset. *Hear Res.* 2021 Jun;405:108229.

2. Ueki S, Hatase T, Kiyokawa M, Kawachi I, Saji E, Onodera O, Fukuchi T, Igarashi H. Visual outcome of aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with maintenance therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Sep;65(5):699-703.
3. Kubota M, Seki C, Kimura Y, Takahata K, Shimada H, Takado Y, Matsuoka K, Tagai K, Sano Y, Yamamoto Y, Okada M, Kikuchi T, Ichise M, Kawamura K, Zhang MR, Higuchi M. A first-in-human study of ¹¹C-MTP38, a novel PET ligand for phosphodiesterase 7. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Aug;48(9):2846-2855.
4. Moriguchi S, Takahata K, Shimada H, Kubota M, Kitamura S, Kimura Y, Tagai K, Tarumi R, Tabuchi H, Meyer JH, Mimura M, Kawamura K, Zhang MR, Murayama S, Suhara T, Higuchi M. Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2021 Oct;26(10):5856-5863.
5. Ueki S, Suzuki Y, Kiyokawa M, Hanyu T, Fukuchi T. Hyperopic anisometropia with a shorter axial length ipsilateral to the ptotic eye in children with congenital ptosis. *BMC Ophthalmology*. 2021 Oct 9;21(1):358
6. Kubota M, Kimura Y, Shimojo M, Takado Y, Duarte JM, Takuwa H, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Tagai K, Obata T, Nakahara J, Tomita Y, Tokunaga M, Maeda J, Kawamura K, Zhang MR, Ichise M, Suhara T, Higuchi M. Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: in vivo multimodal assessments in humans and animal models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Nov;41(11):2928-2943.
7. Kato T, Manabe RI, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J Clin Invest*. 2021 Nov 15;131(22):e140555.
8. Natsumeda M, Igarashi H, Gabdulkaev R, Takahashi H, Motohashi K, Ogura R, Watanabe J, Tsukamoto Y, Okamoto K, Kakita A, Nakada T, Fujii Y. Detection of 2-Hydroxyglutarate by 3.0-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy in Gliomas with Rare IDH Mutations: Making Sense of "False-Positive" Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 16;11(11):2129.
9. Yamada K, Watanabe M, Suzuki K. Reduced pituitary volume with relative T1 shortening correlates with behavior in Prader-Willi syndrome. *Biomarkers in Neuropsychiatry* Volume 5, December 2021, 100039. doi:10.1016/j.bionps.2021.100039.
10. Yamada K, Yoshimura J, Watanabe M, Suzuki K. Application of 7 tesla magnetic resonance imaging for pediatric neurological disorders: Early clinical experience. *Journal of clinical imaging science*. 2021 Dec 2;11:65.
11. Ohno K, Ohkubo M, Zheng B, Watanabe M, Matsuda T, Kwee IL, Igarashi H. GlyCEST: Magnetic Resonance Imaging of Glycine-Distribution in the Normal Murine Brain and Alterations in 5xFAD Mice. *Contrast media & molecular imaging*. 2021 Dec 30;2021:8988762. doi: 10.1155/2021/8988762. eCollection 2021.
12. Itoh K, Konoike N, Nejime M, Iwaoki H, Igarashi H, Hirata S, Nakamura K. Cerebral cortical processing time is elongated in human brain evolution. *Sci Rep*. 2022 Jan 20;12(1):1103.
13. Yamada K, Watanabe M, Suzuki K. Differential volume reductions in the subcortical,

- limbic, and brainstem structures associated with behavior in Prader-Willi syndrome. Scientific reports. 2022 Mar 23;12(1):4978.
14. Yamada K, Suzuki K, Watanabe M. Altered Functional Network Architecture of the Brain in Prader-Willi Syndrome. Brain connectivity. 2022 Mar;12(2):174-179.
 15. 互健二, 島田斉. 非アルツハイマー病性タウオパチーのタウ PET イメージング. 臨床放射線. 2021;4:335-341.
 16. 遠藤浩信, 島田斉. 臨床に役立つ Q&A 1. AD の早期診断におけるバイオマーカーの役割はどのようなことか. 2021;59(2):191-194.
 17. 島田斉. タウ PET による認知症病態解明. 脳神経内科. 2021;10:465-475.
 18. 島田斉. 画像バイオマーカー. 医学と薬学. 2021;79(1):25-34.
 19. 島田斉. 80 歳以上で発症の認知機能低下では Alzheimer 病を筆頭鑑別としない方が良い. 臨床雑誌内科. 2021;128(3):604-607.
 20. 島田斉. 認知症分子イメージングの進歩. Dementia Japan. 2021;35:320.
 21. 島田斉. 脳機能イメージング研究の足跡と新たな展開. 2022;54(6):85-90.
 22. 島田斉. 脳病態はどこまで見えたか? -神経変性疾患の脳病態イメージング. 2022;862:1-6.
 23. 島田斉. 汎用型タウ PET イメージングリガンド ¹⁸F-PM-PBB3 の開発. Isotope News. 2022;779:2-6.
 24. 酒多穂波, 松田将門, 伊藤浩介. 心理学実験における事象関連電位記録の基本とコツ. 基礎心理学研究 2022 Mar;40(2):234-246.

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4年3月31日現在）

教授	池内 健	准教授	宮下 哲典	助教	春日 健作
特任助教	原 範和	特任助手	荒木 亜希	特任助手	長谷川 舞衣
特任助手	大滝 悠莉				
技術職員	月江 珠緒				
技術補佐員	大日方 藍、佐藤 康平、工藤 結子、佐久間 香織、小竹 葵				
事務補佐員	桑山 恵美子				
博士課程大学院生	劉 李歆、朱 斌、Ady Fitriah Yusran				
修士課程大学院生	番匠 涼雅				

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クエ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

Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, **Miyashita A**, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Toda T, Matsumoto R, Onodera O, Ishikawa A, **Ikeuchi T**, Kakita A. A Comprehensive study of genetic variations and neuropathologic features of patients with PARK2. *Movement Disorders* 36:1634-1643, 2021 / doi: 10.1002/mds.28521

Shigemizu D, Mitsumori R, Akiyama S, **Miyashita A**, Morizono T, Higaki S, Asanomi Y, **Hara N**, Tamiya G,

Kinoshita K, **Ikeuchi T**, Niida S, Ozaki K. Ethnic and trans-ethnic genome-wide association studies identify new loci influencing Alzheimer's disease risk in Japanese. *Translational Psychiatry* 11:151, 2021 / doi: 10.1038/s41398-021-01684-1

Ishida C, Kato-Motozaki Y, Noto D, Komai K, Hasegawa M, **Ikeuchi T**, Yamada M: An autopsy case of corticobasal degeneration with the inferior olivary hypertrophy. *Neuropathology* 41:226-235, 2021 / doi: 10.1111/neup.12725

Futamura A, Hieda S, Mori Y, Sugimoto A, Kasai H, Kuroda T, Yano S, **Kasuga K**, Murakami H, **Ikeuchi T**, Ono K. Cingulate Island Sign in single photon emission computed tomography: clinical-biomarker correlation in Lewy body Disease and Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's disease* 79:1003-1008, 2021 / doi: 10.3233/JAD-201145

Futamura A, Hieda S, Mori Y, **Kasuga K**, Sugimoto A, Kasai H, Kurora T, Yano S, **Ikeuchi T**, Tsuji M, Kiuchi Y, Irie K, Ono K. Toxic amyloid β 42 conformer may accelerate the onset of Alzheimer's disease in the preclinical stage. *Journal of Alzheimer's Disease* 80:639-646, 2021 / doi: 10.3233/JAD-201407

Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, Watanabe N, Hibino E, Hata S, Saito T, Saido TC, Murayama S, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Suzuki T, Nishimura M. Extracellular release of ILE1/FAM3C and amyloid- β is associated with the activation of distinct synapse and subpopulations. *Journal of Alzheimer's Disease* 80:159-174, 2021 / doi: 10.3233/JAD-201174

Mori Y, Tsuji M, Oguchi T, **Kasuga K**, Kimura A, Futamura A, Sugimoto A, Kasai H, Kuroda T, Yano S, Hieda S, Kiuchi, **Ikeuchi T**, Ono K. Serum BDNF as a potential biomarker of Alzheimer's disease: verification through assessment of serum, cerebrospinal fluid, and medial temporal lobe atrophy. *Frontiers Neurology* 12:653267, 2021 / doi: 10.3389/fneur.2021.653267

Kakuda N, Takami M, Okochi M, **Kasuga K**, Ihara Y, **Ikeuchi T**. Switched A β 43 generation in familial Alzheimer's disease with presenilin 1 mutation. *Translational Psychiatry* 11, 558, 2021 / doi: 10.1038/s41398-021-01684-1

Watanabe R, Kawakami I, **Ikeuchi T**, Murayama S, Arai T, Akiyama H, Onaya M, Hasegawa M. An autopsied FTDP-17 case with *MAPT* IVS 10+14 mutation presenting with frontotemporal dementia. *eNeurologicalSci* 24, 100363, 2021 / doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100363

Senda M, Ishii K, Ito K, **Ikeuchi T**, Matsuda H, Iwatsubo T, Iwata A, Ihara R, Suzuki K, **Kasuga K**, Ikari Y, Niimi Y, Arai H, Tamaoka A, Arahata Y, Itoh Y, Tachibana H, Ichimiya Y, Washizuka S, Odawara T, Ishii K, Ono K, Yokata T, Nakanishi A, Matsubara E, Mori H, Shimada H. A Japanese multicenter study on PET and other biomarkers for subjects with potential preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 8:495-502, 2021 / doi: 10.14283/jpad.2021.37

Mano T, Sato K, **Ikeuchi T**, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A. Peripheral blood BRCA1 methylation positively correlates with major Alzheimer's disease risk factors. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 8:477-482, 2021 / doi: 10.14283/jpad.2021.31

Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, **Ikeuchi T**, Mann DMA, Kovacs GG, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. A structure-based classification of tauopathies. *Nature* 598:359-363, 2021 / doi: 10.1038/s41586-021-03911-7

Koike Y, Sugai A, Hara N, Ito J, Yokoseki A, Ishihara T, Yamagishi T, Tsuboguchi S, Tada M, **Ikeuchi T**, Kakita A, Onodera O. Age-related demethylation of the TDP-43 autoregulatory region in the 2 human motor cortex. *Communications Biology* 4: 1107, 2021 / doi: 10.1038/s42003-021-02621-0

Wabanabe Y, **Kasuga K**, Tokutake T, Kitamura K, **Ikeuchi T**, Nakamura K. Alterations in glycerolipid and fatty acid metabolic pathways in Alzheimer's disease identified by urinary metabolic profiling: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology* 12:719159, 2021 / doi: 10.3389/fneur.2021.719159

Nan H, Kim YJ, Tsuchiya M, Fukao T, Hara N, Hagihara A, Nishioka K, Hattori N, **Hara N**, **Ikeuchi T**, Ohtsuka T, Takiyama Y. A novel heterozygous missense variant in the CIAO1 gene in a family with Alzheimer's disease: The Val67Ile variant promotes the interaction of CIAO1 and amyloid- β protein precursor. *Journal of Alzheimer's Disease* 84:599-605, 2021 / doi: 10.3233/JAD-210706

Taneda T, Kanazawa M, Higuchi Y, Baba H, Isami A, Uemura M, Konno T, **Ikeuchi T**, Onodera O. Neuronal intranuclear inclusion disease presented with spasmodic dysphonia as the initial symptom. *Movement Disorders Clinical Practice* 9:404-406, 2021 / doi: 10.1002/mdc3.13382

Watanabe N, Nakano M, Mitsuishi Y, **Hara N**, Murayama S, Iwata A, Suzuki T, **Ikeuchi T**, Nishimura M. Transcriptional downregulation of FAM3C/ILEI in Alzheimer's brain. *Human Molecular Genetics* 31:122-132, 2021 / doi: 10.1093/hmg/ddab226

Gonneaud J, Baria AT, Pichet Binette A, Gordon BA, Chhatwal JP, Cruchaga C, Jucker M, Levin J, Salloway S, Farlow M, Gauthier S, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Breitner JCS, Poirier J, Vachon-Preseau E, Villeneuve S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) Study Group*; Pre-symptomatic Evaluation of Experimental or Novel Treatments for Alzheimer's Disease (PREVENT-AD) Research Group. Accelerated functional brain aging in pre-clinical familial Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2021 9;12:5346. doi: 10.1038/s41467-021-25492-9. (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)

Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, Alcolea D, Arisi I, Amar EB, Beaume A, Bedel A, Bellomo G, Bigot-Corbel E, Bjerke M, Blanc-Quintin MC, Boada M, Bousiges O, Chapman MD, DeMarco ML, D'Onofrio M, Dumurgier J, Dufour-Rainfray D, Engelborghs S, Esselmann H, Fogli A, Gabelle A, Galloni E, Gondolf C, Grandhomme F, Grau-Rivera O, Hart M, **Ikeuchi T**, Jeromin A, **Kasuga K**, Keshavan A, Khalil M, Körtvelyessy P, Kulczynska-Przybik A, Laplanche JL, Lewczuk P, Li QX, Lleó A, Malaplate C, Marquié M, Masters CL, Mroczko B, Nogueira L, Orellana A, Otto M, Oudart JB, Paquet C, Paoletti FP, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Peoc'h K, Poesen K, Puig-Pijoan A, Quadrio I, Quillard-Muraine M, Rucheton B, Schraen S, Schott JM, Shaw LM, Suárez-Calvet M, Tsolaki M, Tumani H, Udeh-Momoh CT, Vaudran L, Verbeek MM, Verde F, Vermunt L, Vogelgsang J, Wiltfang J, Zetterberg H, Lehmann S. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. *Alzheimers Dement.* 2021. doi: 10.1002/alz.12545. Online ahead of print.

Pichet Binette A, Vachon-Preseau É, Morris J, Bateman R, Benzinger T, Collins DL, Poirier J, Breitner JCS, Villeneuve S; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)*; PREVENT-AD Research Group. Amyloid and Tau Pathology Associations With Personality Traits, Neuropsychiatric Symptoms, and Cognitive Lifestyle in the Preclinical Phases of Sporadic and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* 2021;89:776-785. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.01.023. (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)

池内 健. 成人発症大脳白質変性症. 脳神経内科診断ハンドブック. 中外医学社 2021年12月発刊

池内 健. 認知症におけるゲノム医療展望. 臨床遺伝専門医テキストシリーズ. 診断と治療社 2021年12月30日発行

池内 健. 神経変性疾患の疾患コホート研究. p105-110, 神経変性疾患の治療開発の現状：新たな戦略構築の基盤をめざして. 医歯薬出版株式会社. 2021年2月15日

池内 健, Yusran Ady Fitrah, 朱 斌. 中枢性希少難病における恒常性ミクログリアの破綻と細胞移植療法の可能性. 日本薬理学雑誌 156:225-229, 2021

原 範和, 池内 健. 非アルツハイマー型認知症：前頭側頭型認知症とレビー小体型認知症を中心に. 医学のあゆみ 278:451-455, 2021

池内 健, 井原涼子. DIAN Japan研究とゲノム医療. 認知症学会誌35:35:408-417, 2021

春日健作. 進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症に関連する遺伝子. 脳神経内科 95: 476-481, 2021.

春日健作. アルツハイマー病病理とバイオマーカー. 老年医学 59: 135-142, 2021.

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

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 令和4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
特任助教 竹鶴 裕亮
技術職員 作間 赴法, 齊藤 奈英, 平澤 克哉
教務助手 那須野 純映 一般職員 加藤 明子
特任助手 山本 美丘, 阿部 光寿, 内山 澄香, 鈴木 康浩, 足立 周子
阿部 紗也香, 佐々木 綾音, 桑原 沙耶香
事務補佐員 野澤 佳世, 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、運動調節と学習・記憶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巣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巣の分与を受け、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) Kawahata I, Sekimori T, Wang H, Wang Y, Sasaoka T, Bousset L, Melki R, Mizobata T, Kawata Y, Fukunaga K: Dopamine D2 Long Receptors Are Critical for Caveolae-Mediated α -Synuclein Uptake in Cultured Dopaminergic Neurons. *Biomedicines*. 2021 Jan 8; 9(1): E49.
doi: 10.3390/biomedicines9010049.PMID: 33429895
- (2) Miyajima K, Kawamoto C, Hara S, Mori-Kojima M, Ohye T, Sumi-Ichinose C, Saito N, Sasaoka T, Metzger D, Ichinose H: Tyrosine hydroxylase conditional knockout mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways. *J Biol Chem*. 2021 Mar 15; 100544.
doi: 10.1016/j.jbc.2021.100544. Online ahead of print. PMID: 33737022
- (3) 西條康夫、周啓亮、冉慶松、北原哲彦、小田佳奈子、泰江章博、笹岡俊邦、叶許緑、阿部学、崎村建司、土田正則、味岡洋一：胚盤胞補完法を用いた多能性幹細胞由来肺の作出、**日本呼吸器学会誌(Web)** (*Annals of the Japanese Respiratory Society (Web)*) 巻：10号：増刊号(冊子) ページ：14 発行年：2021年04月10日、JST資料番号：U1489A ISSN：2186-5884
- (4) 冉慶松、周啓亮、小田佳奈子、泰江章博、阿部学、笹岡俊邦、崎村建司、味岡洋一、西條康夫：胚盤胞補完法とES細胞を用いた甲状腺再生、**日本再生医療学会総会(Web)** 巻：20th ページ：ROMBUNNO. P-01-03 (WEB ONLY) 発行年：2021年 JST資料番号：U1460A

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3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3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）
- (3) 令和3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4年3月31日現在）

教授（兼）	笹岡 俊邦	准教授	阿部 学	特任助教	川村 名子
特任助手	望月 雪絵	技術職員	夏目 里恵	フェロー	崎村 建司
非常勤講師	田中 恵子				
実験補助	矢部 恵稚子、大堀 千洋、石本 菜穂子、早川 香織、小幡 桃子				
	小林 智子				
修士課程大学院生	平山 瑠那				

II 研究活動

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

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

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

- 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11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180件（令和3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91件（令和3年度、5件）の支援をおこなった。

以上、この11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196編（令和3年度、20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 Yuza, K. *et al.* Activin a Receptor Type 2A Mutation Affects the Tumor Biology of Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* (2021). <https://doi.org:10.1007/s11605-020-04889-9>
- 2 Yokoi, N. *et al.* 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice. *Cell reports* **37**, 110107 (2021). <https://doi.org:10.1016/j.celrep.2021.110107>
- 3 Varuzhanyan, G. *et al.* Fis1 ablation in the male germline disrupts mitochondrial morphology and mitophagy, and arrests spermatid maturation. *Development* **148** (2021). <https://doi.org:10.1242/dev.199686>
- 4 Utsunomiya, S. *et al.* Ezh1 regulates expression of Cpg15/Neuritin in mouse cortical neurons. *Drug Discov Ther* (2021). <https://doi.org:10.5582/ddt.2021.01017>
- 5 Uchida, S. *et al.* A Discrete Glycinergic Neuronal Population in the Ventromedial Medulla That Induces Muscle Atonia during REM Sleep and Cataplexy in Mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **41**, 1582-1596 (2021). <https://doi.org:10.1523/jneurosci.0688-20.2020>

- 6 Simankova, A. *et al.* Ddx20, DEAD box helicase 20, is essential for the differentiation of oligodendrocyte and maintenance of myelin gene expression. *Glia* (2021). <https://doi.org:10.1002/glia.24058>
- 7 Sakai, S. S. *et al.* Loss of Atg2b and Gskip impairs the maintenance of the hematopoietic stem cell pool size. *Molecular and cellular biology*, Mcb0002421 (2021). <https://doi.org:10.1128/mcb.00024-21>
- 8 Miyata, S. *et al.* Global knockdown of glutamate decarboxylase 67 elicits emotional abnormality in mice. *Molecular brain* **14**, 5 (2021). <https://doi.org:10.1186/s13041-020-00713-2>
- 9 Miura, K. *et al.* Dysregulation of sphingolipid metabolic enzymes leads to high levels of sphingosine-1-phosphate and ceramide in human hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* (2021). <https://doi.org:10.1111/hepr.13625>
- 10 Matsuoka, T. *et al.* Kv11 (ether-à-go-go-related gene) voltage-dependent K(+) channels promote resonance and oscillation of subthreshold membrane potentials. *J Physiol* **599**, 547-569 (2021). <https://doi.org:10.1113/jp280342>
- 11 Kawai, T. *et al.* Heterogeneity of microglial proton channel in different brain regions and its relationship with aging. *Journal of neurochemistry* (2021). <https://doi.org:10.1111/jnc.15292>
- 12 Kageyama, S. *et al.* p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response. *Nature communications* **12**, 16 (2021). <https://doi.org:10.1038/s41467-020-20185-1>
- 13 Jitsuki-Takahashi, A. *et al.* Activity-induced secretion of semaphorin 3A mediates learning. *The European journal of neuroscience* **53**, 3279-3293 (2021). <https://doi.org:10.1111/ejn.15210>
- 14 Iwasaki, K. *et al.* Induction of Mutant Sik3(Sleepy) Allele in Neurons in Late Infancy Increases Sleep Need. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **41**, 2733-2746 (2021). <https://doi.org:10.1523/jneurosci.1004-20.2020>
- 15 Ito, H. *et al.* Activation of proprotein convertase in the mouse habenula causes depressive-like behaviors through remodeling of extracellular matrix. *Neuropsychopharmacology* **46**, 442-454 (2021). <https://doi.org:10.1038/s41386-020-00843-0>
- 16 Iida, I. *et al.* A comparative analysis of kainate receptor GluK2 and GluK5 knockout mice in a pure genetic background. *Behav Brain Res* **405**, 113194 (2021). <https://doi.org:10.1016/j.bbr.2021.113194>
- 17 Hagiwara, H. *et al.* Sex differences in pain-induced modulation of corticotropin-releasing hormone neurons in the dorsolateral part of the stria terminalis in mice. *Brain Res* **1773**, 147688 (2021). <https://doi.org:10.1016/j.brainres.2021.147688>
- 18 Fujima, S. *et al.* CAPS2 Deficiency Impairs the Release of the Social Peptide Oxytocin, as Well as Oxytocin-Associated Social Behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for*

Neuroscience 41, 4524-4535 (2021).

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3240-20.2021>

- 19 Chipman, P. H. *et al.* Astrocyte GluN2C NMDA receptors control basal synaptic strengths of hippocampal CA1 pyramidal neurons in the stratum radiatum. *eLife* 10 (2021). <https://doi.org/10.7554/eLife.70818>
- 20 Abe, Y. *et al.* Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice. *Cell reports* 36, 109427 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109427>

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

分子神経疾患資源解析学分野

I 研究組織（構成員 令和4年3月31日現在）

教授	小野寺 理（兼任）	准教授	加藤 泰介
助教	須貝 章弘	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いる。本年度は、CARASILが、マトリソームタンパク質の蓄積による加齢性の血管硬化によって発症するという新たな分子メカニズムを発見し、カンデサルタンの投与によって、CARASILモデルマウスの脳血管機能障害が治療可能であることを発見した。本研究成果は、今後の脳小血管病に対する治療法開発の基盤になることが期待される。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。

ALSは、ALSは中年期以降に発症し、運動野の神経細胞を主体にTDP-43が蓄積する神経変性疾患である。当教室では、ALSの原因遺伝子から、病態の解明、治療法の開発まで一貫した研究を行っている。本年度は、TDP-43発現調節におけるエピジェネティックな要因を基礎的な研究から明らかにし、さらにヒト剖検脳を用い、運動野におけるエピジェネティックな加齢変化が、TDP-43発現調節機構を乱すことを見出した。本研究は、加齢により、運動野という特定の領域に疾患が引き起こされるALSの謎に迫る成果であり、今後の治療法開発への発展が期待される。また、原因遺伝子の解析について、病理学分野と連携し、病理学的に診断が確定したALS連続症例における解析を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Kato T, Manabe RI, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Hatano Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal

recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. J Clin Invest. 2021 Nov 15;131(22):e140555.

2. Yuka Koike, Akihiro Sugai, Norikazu Hara, Junko Ito, Akio Yokoseki, Tomohiko Ishihara, Takuma Yamagishi, Shintaro Tsuboguchi, Mari Tada, Takeshi Ikeuchi, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera. Age-related demethylation of the TDP-43 autoregulatory region in the human motor cortex. Commun Biol. 2021 Sep 21;4(1):1107
3. 山岸 拓磨, 須貝 章弘, 小野寺 理 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】神経疾患研究の現状の課題と展望 神経変性疾患. Clinical Neuroscience(0289-0585)39巻9号 Page1163-1167(2021.09)

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4年3月31日現在)

教授	松井 秀彰	准教授	菱田 竜一	准教授	山中 智行
准教授	杉江 淳	特任助教	酒井 晶子	特任助教	新田 陽平
特任助手	松井 典子	特任助手	杉江 歩美		
遺伝医療支援センター医員	入月 浩美	博士研究員	Mohammad Hussan		
技術職員	小林 科野、Fahmida Zannat				
博士課程大学院生	古寺 一樹、加藤 怜				

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、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・アルツハイマー病・筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、自閉症・ADHDなどの発達障害、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場となるシナプスや、隣接細胞間を隔てる細胞膜を構成するリン脂質の代謝に焦点を当てた細胞間相互作用解明に向けた研究を進めている。これらの研究から、シナプスや脂質代謝の適切な調節による新規神経保護の分子基盤の知見の提案し、従来説明がつかなかった神経変性疾患や精神疾患の脳回路で起こる障害の実体解明につなげることを目指す。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. **Matsui, H.***, Ito, J., Matsui, N., Uechi, T., Onodera, O., Kakita, A. Cytosolic dsDNA of mitochondrial origin induces cytotoxicity and neurodegeneration in cellular and zebrafish models of Parkinson's disease. *Nat. Commun.* 12(1):3101, 2021.
2. 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.* 66(11):3960-3967, 2021.

3. Sakamoto, M., Sasaki, K., Sugie, A., Nitta, Y., et al. De novo ARF3 variants cause neurodevelopmental disorder with brain abnormality. *Hum. Mol. Genet.* 31(1):69–81, 2021.

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：「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

(5) 研究題目：「クルクミン誘導体によるアミロイドβ凝集体の解毒」

研究内容：クルクミン誘導体が、アミロイドβ凝集体を解離させることを明らかにする。

参加機関：東京工業大学の中村浩之教授