

1. 各分野の研究活動

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授：	那波宏之	技術職員：	荒木一明
准教授：	武井延之	博士課程大学院生：	湯川尊行
助教：	難波寿明		古川和郎
助教：	岩倉百合子		斎藤摩美
特任助教：	外山英和	修士課程大学院生：	小林雄太郎

II 研究活動

- 1) 統合失調症の病因病態解明の為、動物モデルの開発解析や遺伝子解析を行っている。
EGFモデル動物を開発し、マウス、ラット、マーモセットを用い、行動、細胞、分子レベルでの解析を行っている。
- 2) EGFファミリー分子とErbBsのリガンド- 受容体相互作用、EGFファミリー分子のシェディング機構の詳細な検討、及び神経細胞に対する作用について解析を行っている。
- 3) 霊長類のジंकフィンガー遺伝子に着目し、各霊長類の比較ゲノムから、進化による機能的変化を検討している。
- 4) 神経細胞における翻訳機構のメカニズムを解析している。
- 5) mTORシグナル系の解析を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1) Giridharan VV, Thandavarayan RA, Arumugam S, Mizuno M, Nawa H, Suzuki K, Ko KM, Krishnamurthy P, Watanabe K, Konishi T, Schisandrin B Ameliorates ICV-Infused Amyloid β Induced Oxidative Stress and Neuronal Dysfunction through Inhibiting RAGE/NF- κ B/MAPK and Up-Regulating HSP/Beclin Expression. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0142483. doi: 10.1371/journal.pone.0142483. eCollection 2015.
- 2) Nagano T, Mizuno M, Morita K, Nawa H. Pathological Implications of Oxidative Stress in Patients and Animal Models with Schizophrenia: The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 3) Sakai M, Watanabe Y, Someya T, Araki K, Shibuya M, Niizato K, Oshima K, Kunii Y, Yabe H, Matsumoto J, Wada A, Hino M, Hashimoto T, Hishimoto A, Kitamura N, Iritani S, Shirakawa O, Maeda K, Miyashita A, Niwa S, Takahashi H, Kakita A, Kuwano R, Nawa H. Assessment of copy number variations in the brain genome of schizophrenia patients. *Mol Cytogenet*. 2015 Jul 1;8:46. doi: 10.1186/s13039-015-0144-5. eCollection 2015.
- 4) Kato T, Abe Y, Hirokawa S, Iwakura Y, Mizuno M, Namba H, Nawa H. Neurobehavioral Differences Between Mice Receiving Distinct Neuregulin Variants as Neonates; Impact on Sensitivity to MK-801. *Curr Mol Med*. 2015;15(3):222-36.

5) Nakashima M, Saito H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic Mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol*. 2015 Sep;78(3):375-86. doi: 10.1002/ana.24444.

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「ヒトを特徴づける脳比較トランスクリプトーム・比較メチローム解析」
研究内容：ヒト及び霊長類でジンクフィンガー遺伝子群に着目し、発現比較及びゲノムメチル化比較を行い、ヒトを特徴づける遺伝子を探索する。
参加機関：京都大学霊長類研究所 郷 康広
- (2) 研究題目：「統合失調症におけるドパミンシグナルの変調」
研究内容：死後脳を用いて統合失調症におけるドパミン関連分子のゲノム解析及び発現解析を行う。
参加機関：福島県立医科大学 國井泰人
- (3) 研究題目：「患者 iPS 細胞からのドパミン神経分化能力の比較」
研究内容：統合失調症患者から樹立した iPS 細胞のドパミン神経細胞への分化能力を比較する。
参加機関：理化学研究所 理化学研究所脳科学総合研究センター 吉川武男
- (4) 研究題目：「霊長類をもちいた統合失調症モデル動物の作成」
研究内容：マーモセットを用いた統合失調症モデルの樹立を目指す。
参加機関：京都大学霊長類研究所 中村克樹

細胞神経生物学分野

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

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

II 研究活動

本分野では脳高次機能の分子機構解明を目的として、シナプス伝達、可塑性に重要な役割を果たす分子を標的とした遺伝子改変マウスをC57BL/6N純系胚性幹細胞を用いて作製し、その分子の生理機能を解析している。当該年度では、科学研究費補助金「シナプスにおける逆行性シグナルによる機能的神経回路形成の機構解明」、「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」等を受けて研究を遂行し、グルタミン酸受容体の生理機能や、内因性カンナビノイドによるシナプス伝達制御機構の一端を明らかにするなど、主としてシナプス伝達に関わる学術論文22本の発表に貢献した。

また「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」として8件の共同研究を行い、「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク リソース・技術支援」として19件のマウス作製支援を行った。さらに、科学研究費補助金「ヒト脳機能解明への道程としての遺伝子改変ラット作製法の開発」を受け、生殖伝達系可能なラット胚性幹細胞の開発を行った。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Yamada K, Hoshino M. : Heterozygous Disruption of Autism susceptibility candidate 2 Causes Impaired Emotional Control and Cognitive Memory. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0145979. doi: 10.1371/journal.pone.0145979. eCollection 2015.
2. Hasegawa M, Hara-Miyauchi C, Ohta H, Sakimura K, Okano H, Okano HJ. : Analysis of RNA metabolism in peripheral WBCs of TDP-43 KI mice identifies novel biomarkers of ALS. *Neurosci Res*. 2015 Dec 7. pii: S0168-0102(15)00289-8. doi: 10.1016/j.neures.2015.11.009.
3. Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M. : A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nat Commun*. 2015 Dec 10;6:10090. doi: 10.1038/ncomms10090.

4. Ly R, Bouvier G, Szapiro G, Prosser HM, Randall AD, Kano M, Sakimura K, Isope P, Barbour B, Feltz A. : Contribution of postsynaptic T-type calcium channels to parallel fibre-Purkinje cell synaptic responses. *J Physiol*. 2015 Dec 2. doi: 10.1113/JP271623.
5. Tomioka R, Sakimura K, Yanagawa Y. : Corticofugal GABAergic projection neurons in the mouse frontal cortex. *Front Neuroanat*. 2015 Oct 28; 9:133. doi: 10.3389/fnana.2015.00133. eCollection 2015. PMID:26578895
6. Üner A, Gonçalves GH, Li W, Porceban M, Caron N, Schönke M, Delpire E, Sakimura K, Bjørnbæk C: The role of GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits in AgRP and POMC neurons on body weight and glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2015 Jul 6;4(10):678-91. doi: 10.1016/j.molmet.2015.06.010. eCollection 2015 Oct.
7. Watanabe-lida I, Konno K, Akashi K, Abe M, Natsume R, Watanabe M, Sakimura K. :Determination of kainate receptor subunit ratios in mouse brain using novel chimeric protein standards. *J Neurochem*. 2015 Oct 8. doi: 10.1111/jnc.13384.
8. Yoshikawa T, Nakajima Y, Yamada Y, Enoki R, Watanabe K, Yamazaki M, Sakimura K, Honma S, Honma KI. : Spatiotemporal profiles of arginine vasopressin transcription in cultured suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci*. 42(9):2678-89 2015 doi: 10.1111/ejn.13061.
9. Petrenko AB, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Baba H. : Genetic inactivation and prolonged pharmacologic inhibition of monoacylglycerol lipase have opposite effects on anesthetic sensitivity to propofol. *Eur J Pharmacol*. Aug 28;765:268-273. 2015 doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.048.
10. Kita Y, Yoshida K, Tokuoka SM, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T. : Fever Is Mediated by Conversion of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol to Prostaglandin E2. *PLoS One*. 2015 Jul 21;10(7):e0133663. doi: 10.1371/journal.pone.0133663. eCollection 2015.
11. Wagatsuma K, Tani-Ichi S, Liang B, Shitara S, Ishihara K, Abe M, Miyachi H, Kitano S, Hara T, Nanno M, Ishikawa H, Sakimura K, Nakao M, Kimura H, Ikuta K. : STAT5 Orchestrates Local Epigenetic Changes for Chromatin Accessibility and Rearrangements by Direct Binding to the TCR γ Locus. *J Immunol*. 2015 Aug 15;195(4):1804-14. doi: 10.4049/jimmunol.1302456.
12. Yotsumoto F, You WK, Cejudo-Martin P, Kucharova K, Sakimura K, Stallcup WB. :NG2 proteoglycan-dependent recruitment of tumor macrophages promotes pericyte-endothelial cell interactions required for brain tumor vascularization. *Oncimmunology*. 2015 Jan 22;4(4):e1001204. eCollection 2015 Apr.
13. Kishimoto Y, Cagniard B, Yamazaki M, Nakayama J, Sakimura K, Kirino Y, Kano M.: Task-specific enhancement of hippocampus-dependent learning in mice deficient in monoacylglycerol lipase, the major hydrolyzing enzyme of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Front Behav Neurosci*. 2015 Jun 2;9:134. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00134. eCollection 2015.
14. Sakamaki A, Katsuragi Y, Otsuka K, Tomita M, Obata M, Iwasaki T, Abe M, Sato T, Ochiai M, Sakuraba Y, Aoyagi Y, Gondo Y, Sakimura K, Nakagama H, Mishima Y, Kominami R. : Bcl11b SWI/SNF-complex subunit modulates intestinal adenoma and regeneration after γ -irradiation through Wnt/ β -catenin pathway. *Carcinogenesis*. 2015 Jun;36(6):622-31. doi: 10.1093/carcin/bgv044.
15. Suzuki J, Sakurai K, Yamazaki M, Abe M, Inada H, Sakimura K, Katori Y, Osumi N.: Horizontal basal cell-specific deletion of Pax6 impedes recovery of the olfactory neuroepithelium following severe injury. *Stem Cells Dev*. 2015 Aug

15;24(16):1923-33. doi: 10.1089/scd.2015.0011.

16. Saito S, Kawamura T, Higuchi M, Kobayashi T, Yoshita-Takahashi M, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Kanda Y, Kawamura H, Jiang S, Naito M, Yoshizaki T, Takahashi M, Fujii M. : RASAL3, a novel hematopoietic RasGAP protein, regulates the number and functions of NKT cells. *Eur J Immunol*. 2015 May;45(5):1512-23. doi: 10.1002/eji.201444977.
17. Kakegawa W, Mitakidis N, Miura E, Abe M, Matsuda K, Takeo YH, Kohda K, Motohashi J, Takahashi A, Nagao S, Muramatsu S, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M.. : Anterograde c1ql1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron*. 2015 Jan 21;85(2):316-29. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.020.
18. Tsutsumi S, Yamazaki M, Miyazaki T, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K. : Structure-Function Relationships between Aldolase C/Zebirin II Expression and Complex Spike Synchrony in the Cerebellum. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):843-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2170-14.2015.
19. Yamazaki M, Le Pichon CE, Jackson AC, Cerpas M, Sakimura K, Scearce-Levie K, Nicoll RA.: .Relative contribution of TARPs γ -2 and γ -7 to cerebellar excitatory synaptic transmission and motor behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 27;112(4):E371-9. doi: 10.1073/pnas.1423670112.
20. Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M. : Cytoskeletal Regulation by AUTS2 in Neuronal Migration and Neuritogenesis. *Cell Rep*. 2014 Dec 24;9(6):2166-79. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.045.
21. Sonoshita M, Itatani Y, Kakizaki F, Sakimura K, Terashima T, Katsuyama Y, Sakai Y, Taketo MM. : Promotion of Colorectal Cancer Invasion and Metastasis Through Activation of Notch-Dab1-Abl-RhoGEF Protein Trio. *Cancer Discov*. 2015 Feb;5(2):198-211. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0595.
22. Hirose S, Touma M, Go R, Katsuragi Y, Sakuraba Y, Gondo Y, Abe M, Sakimura K, Mishima Y, Kominami : R.Bcl11b prevents the intrathymic development of innate CD8 T cells in a cell intrinsic manner. *Int Immunol*. 2015 Apr;27(4):205-15. doi: 10.1093/intimm/dxu104.

IV 共同研究

- | | |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究」 |
| 研究内容 | C57BL/6系統ES細胞を用いた遺伝子改変マウスの作製支援 |
| 参加機関 | 自然科学研究機構、東北大学、東京大学、関西医科大学 |
| | |
| (2) 研究題目 | 「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」 |
| 研究内容 | 独創性の高い脳モデル動物、モデルマウス脳機能解析に特化した遺伝子改変マウス作製支援 |
| 参加機関 | 自然科学研究機構、京都大学、東京大学、新潟大学ほか |
| | |
| (3) 研究題目 | 「シナプスにおける逆行性シグナルによる機能的神経回路形成の機構解明」 |
| 研究内容 | 内因性カンナビノイド合成及び分解に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与 |

- 参加機関 東京大学、徳島文理大学、新潟大学
- (4) 研究題目 「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」
 研究内容 シナプス伝達制御に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与
 参加機関 北海道大学、新潟大学
- (5) 研究題目 「C57BL/6系統由来ES細胞を用いた各種遺伝子改変動物の設計と作成」
 研究内容 シナプス形成に関与する分子群の遺伝子改変マウスの作製、解析、供与
 参加機関 慶應大学、北海道大学、新潟大学
- (6) 研究題目 「遺伝子改変動物の作製に有用なES細胞の作成・評価」
 研究内容 C57BL/6由来ES細胞RENKAを用いた、遺伝子改変マウス作製方法に関する新規
 技術開発
 参加機関 株式会社トランスジェニック、新潟大学
- (7) 研究題目 「mES細胞株RENKAを用いた遺伝子導入細胞の構築とそのTGマウス細胞作製能評価」
 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
 技術開発とその評価
 参加機関 タカラバイオ株式会社、新潟大学

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	澁木 克栄
准教授	菱田 竜一
助教	塚野 浩明
助教	吉武 講平
技術職員	丸山 佐英子
技術職員	松島 綾乃
博士課程大学院生	
	間庭 圭一（整形外科）
	大西 毅（麻酔科）
	小木 学（耳鼻科）

II 研究活動

我々は、経頭蓋フラビン蛋白蛍光イメージングを主要な研究手段として、マウス大脳皮質感覚野（聴覚野・視覚野・体性感覚野）の性質を解析している。また聴覚・視覚・体性感覚の個別の感覚情報を取り扱う一次感覚野だけでなく、より高次に位置する感覚連合野の機能も解析している。視覚系連合野は、空間情報を取り扱う背側経路と図形情報を取り扱う腹側経路に大別される。霊長類で知られたこの構造は、マウスにも存在し、背側経路は後部頭頂連合野を終着点とする。後部頭頂連合野の機能としては、空間情報の短期記憶と視覚情報と体性感覚情報の統合などの具体的な働きが判ってきた。一方、図形情報を取り扱う腹側経路連合野は、視覚野と聴覚野の境界領域に存在し、図形情報の短期記憶と視覚情報と聴覚情報の統合などの働きを持つことが判ってきた。非常に興味深いことに、この4種類の機能のいずれもが、クラスター型プロトカドヘリン（cPcdh）遺伝子の多様性に依存する。即ち、12種類ある α 型cPcdhクラスターのうち、 $\alpha 2$ から $\alpha 11$ までが欠損し、 $\alpha 1$ か $\alpha 12$ のどちらかだけが発現するマウス（cPcdh $\alpha 1, 12$ ）の解析を行ったところ、空間情報の短期記憶、図形情報の短期記憶、視覚情報と体性感覚情報の統合、視覚情報と聴覚情報の統合がすべて障害されることが判った。

cPcdh $\alpha 1, 12$ マウスは、一見したところ異常がないように見えるが、よく観察すると4種類もの多彩な障害が存在する。この知見をどのように解釈すべきであろうか？現在の神経科学では、そもそも意識とは複雑な神経回路に必然的に生じる現象なのか、意識を支える特異的神経機構が存在するのか、定説はない。意識の主要な性質を考察した統合情報理論によれば、意識とは何らかの脳内の動的短期記憶が複雑に統合されたものであると推定されている。もし意識を特異的に支える神経機構が存在するとしたら、この神経機構を支える機能分子も存在するはずであり、このような機能分子が障害されたら、動的短期記憶と情報統合の両者が同時に障害されることが予想される。cPcdh $\alpha 1, 12$ マウスに見られる複雑な症状は、意識を支える特異的な神経機構が存在し、それがcPcdh $\alpha 1, 12$ マウスでは障害されていると考えるとよく説明できる。この仮説については、今後も検討を重ねる必要があるが、今まで有効な攻略法が存在しなかった意識の特異的神経機構について、分子・細胞レベルで研究する手掛かりが得られつつあるように思える。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Horie M, Tsukano H, Takebayashi H, Shibuki K, Specific distribution of non-phosphorylated neurofilaments characterizing each subfield in the mouse auditory cortex. *Neurosci Lett.* 606, 182-187, 2015.

(2) Watanabe T, Sasaki M, Komagata S, Tsukano H, Hishida R, Kohno T, Baba H, Shibuki K, Spinal mechanisms underlying potentiation of hindpaw responses observed after transient hindpaw ischemia in mice. *Scientific Reports* 5, 11191, 2015.

(3) Tsukano H, Horie M, Bo T, Uchimura A, Hishida R, Kudoh M, Takahashi K, Takebayashi H, Shibuki K, Delineation of a frequency-organized region isolated from the mouse primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 113, 2900-2920, 2015.

(4) Meguro R, Hishida R, Tsukano H, Yoshitake K, Imamura R, Tohmi M, Kitsukawa T, Hirabayashi T, Yagi T, Takebayashi H, Shibuki K, Impaired clustered protocadherin- α (cPcdh- α) leads to aggregated retinogeniculate terminals and impaired visual acuity in mice. *J. Neurochem.* 133, 66-72, 2015.

IV 共同研究

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

病理学分野

デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

I-1 病理学分野

教授（兼）	高橋 均	技術職員	丹田智恵子
准教授	豊島 靖子		濁川 慎吾
助教	他田 真理		高崎 順子
助教	清水 宏		齋藤 春美
		事務職員	藤田 知子
			町田三保子
			上田 洋子
		大学院博士課程	竹内 亮子
			(神経内科)
			田中 英智
			齋藤 理恵
			(神経内科)
			佐藤 朋江
			(神経内科)
			清家 尚彦
			(神戸大学・神経内科)
			伊藤 絢子
			張 璐 (留学生)

I-2 デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

教授 柿田 明美

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

教授（兼）柿田 明美

II 研究活動

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

研究対象には、各種神経変性疾患、脳の発生のメカニズムとその異常、脳腫瘍、脳血管障害、脱髄性疾患、さらに中毒・代謝・炎症性疾患などがある。脳神経疾患の多様性に応じた検索を基盤に臨床病理学的研究を行うとともに、原因・機序の解明を指向した主導的、支援的共同研究に取り組んでいる。

平成27年度における研究成果については、以下の発表論文を発表した。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. 柿田明美. 髄鞘病変を鑑別するポイント. 神経病理診断の標準化 II. 病理と臨床 33 巻 4 号, 文光堂, 東京, pp. 352-358.
2. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4): 417-426.
3. 清水 宏, 柿田明美. 胚芽異型成性神経上皮腫瘍 Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. 病理診断クイックリファレンス. 病理と臨床, 文光堂, 東京, p. 334.
4. 清水 宏, 柿田明美. 頭蓋咽頭腫 Craniopharyngioma. 病理診断クイックリファレンス. 病理と臨床, 文光堂, 東京, p. 332.
5. 豊島 靖子. ALS (ブニナ小体) Amyotrophic lateral sclerosis (Bunina bodies). 病理診断クイックリファレンス. 病理と臨床, 文光堂, 東京, p. 341.
6. 豊島 靖子. 多発性硬化症 Multiple sclerosis (MS). 病理診断クイックリファレンス. 病理と臨床, 文光堂, 東京, p. 342.
7. Yajima R, Toyoshima Y, Wada Y, Takahashi T, Arakawa H, Ito G, Kobayashi D, Yamada M, Kawachi I, Narita I, Takahashi H, Nishizawa M. A Fulminant Case of Granulomatosis with Polyangiitis with Meningeal and Parenchymal Involvement. *Case Rep Neurol* 2015; 7: 101-104.
8. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated α -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3 (1): 29.
9. Morota N, Kumabe T, Kakita A. Posterior fossa choroid plexus tumor. Chapter 48, In: Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ, Saint-Rose C (eds). *Tumors of the Posterior Fossa in Children*. Springer International Publishing, Switzerland. pp. 723-743 (total pp. 931), 2015.
10. Oyanagi K, Yamazaki M, Hashimoto T, Akasawa M, Wakabayashi K, Takahashi H. Hippocampal sclerosis in the parkinsonism-dementia complex of Guam: quantitative examination of neurons, neurofibrillary tangles, and TDP-43 immunoreactivity in CA1. *Neuropathology* 2015; 35: 224-235.
11. 柿田明美. てんかん外科病理：最新の国際分類について. *最新医学* 2015; 70 (6): 1031-1037.
12. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Ito M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: clinicoencephalographic features. *Pediatr Int* 2015; 57 (3): 472-475.
13. Sakai M, Watanabe Y, Someya T, Araki K, Shibuya M, Niizato K, Oshima K, Kunii Y, Yabe H, Matsumoto J, Wada A, Hino M, Hashimoto T, Hishimoto A, Kitamura N, Iritani S, Shirakawa O, Maeda K, Miyashita A, Niwa S, Takahashi H, Kakita A, Kuwano R, Nawa H. Assessment of copy number variations in the brain genome of schizophrenia patients. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 46.
14. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Kobayashi T, Yoshida S, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Immunohistochemical profiles of IDH1, MGMT and p53: practical

- significance for prognostification of patients with diffuse gliomas. *Neuropathology* 2015; 35 (4): 324-335.
15. 木村正志, 柿田明美. ファール病 (家族性特発性基底核石灰化症). *Clin Neurosci* 2015; 33 (8): 862-863.
 16. Ohnishi T, Yanazawa M, Kitamura Y, Sasahara T, Nishiyama T, Komura H, Hiroaki H, Fukazawa Y, Kii I, Kakita A, Takeuchi A, Ito A, Takeda H, Hirao H, Inoue M, Muramatsu S, Matsui K, Tada M, Sato M, Goda N, Takino N, Sakai S, Arai Y, Umetsu Y, Takahashi H, Hagiwara M, Sawasaki T, Iwasaki G, Nakamura Y, Nabeshima Y, Teplow DB, Hoshi M. Na/K-ATPase α 3 is a death target for Alzheimer patient amyloid- β assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112 (32): E4465-4474.
 17. Torii S, Kasai S, Suzuki A, Todoroki , Yokozawa K, Yasumoto K-I, Seike N, Kiyonari H, Mukumoto Y, Kakita A, Sogawa K. Involvement of inhibitory PAS domain protein (IPAS) in neuronal cell death in Parkinson's disease. *Cell Death Discovery* 2015; 1: 15015.
 18. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (9): 939-944.
 19. Nakashima M, Saitsu H, Tohyama J, Kato M, Shiina M, Takei N, Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 2015; 78 (3): 375-386.
 20. Kasai S, Torii S, Kakita A, Sogawa K. Inhibitory PAS domain protein (IPAS) is a substrate of PINK1 and Parkin and mediates cell death in a Parkinson's disease model. *Cell Death Dis* 2015; e1886.
 21. Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Takahashi H, Kakita A. Characteristic p57/Kip2 immunoreactivity of balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology* 2015; 35 (5): 401-409.
 22. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 2015; 35 (5): 432-440.
 23. Bertolin G, Jacoupy M, Traver S, Ferrando-Miguel R, Saint Georges T, Grenier K, Ardila-Osorio H, Muriel MP, Takahashi H, Lees AJ, Gautier C, Guedin D, Coge F, Fon EA, Brice A, Corti O. Parkin maintains mitochondrial levels of the protective Parkinson's disease-related enzyme 17- β hydroxysteroid dehydrogenase type 10. *Cell Death Differ* 2015 22: 1563-1576.
 24. Sasaki A, Kakita A, Yoshida K, Konno T, Ikeuchi T, Hayashi S, Matsuo H, Shioda K. Variable expression of microglial DAP12 and TREM2 genes in Nasu-Hakola disease. *Neurogenetics* 2015; 16 (4): 265-276.
 25. 柿田明美 . 海馬硬化. 第 3 章 てんかんの病理学. In: 臨床てんかん学 (編集: 兼本浩祐, 丸 栄一, 池田昭夫, 川合謙介) . 医学書院. 東京, 2015 年 11 月 1 日. pp. 23-28 (total 671 p).
 26. 北浦弘樹, 柿田明美. フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析. *Epilepsy* 2015; 9 (2): 82-84.
 27. Mori F, Miki , Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki , Wakabayashi K. Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2015; 608: 6-11.

28. Kon T, Miki Y, Tanji , Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi , Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR43) in Lewy body disease and multiple system atrophy. *Neuropathology*, 2015; 35 (6): 503-509.
29. Komoto D, Iida K, Higashi T, Kaichi Y, Takauchi K, Arihiro K, Kakita A, Hirokawa Y, Awai K. Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography for Presurgical Evaluation of Patients with Non-lesional Intractable Partial Epilepsy: Comparison between ¹⁸F-FDG, ¹¹C-Flumazenil and ¹¹C-Flumazenil Binding Potential Imaging by Using Statistical Imaging Analysis. *Hiroshima J Med Sci* 2015; 64 (4): 51-57.
30. 塚本佳広、小倉良介、渡辺雅樹、岡本浩一郎、五十嵐弘中、柿田明美。
新潟大学脳研究所の取り組み：3T MRI を用いた Ai と病理解剖。オートプシー・イメージング(Ai)第五弾：－社会インフラとしての Ai の普及と適切な活用に向けて－。
インナービジョン 2016; 31 (1): 45-47, 総説。
31. Kasahara T, Takata A, Kato TM, Kubota-Sakashita M, Sawada T, Kakita A, Mizukami H, Kaneda D, Ozawa K, Kato T. Depression-like episodes in mice harboring mtDNA deletions in paraventricular thalamus. *Mol Psychiatry* 2016; 21 (1): 39-48.
32. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Tanaka H, Shimizu H, Shiga A, Miura T, Aoki K, Aikawa A, Ishizawa S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Globular glial mixed four repeat tau and TDP-43 proteinopathy with motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Brain Pathol* 2016; 26 (1): 82-94.
33. 柿田明美. 病理所見を理解する基礎. 特別企画シリーズ：てんかんをわかり易く理解するための神経科学. (編：柿田明美、岡田元宏) てんかん研究 2016; 33 (3): 688-691. 総説.
34. Saito R, Jinguji S, Taniguchi Y, Takeuchi S, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Kakita A. Nonfunctional intra- and suprasellar tumor in a patient with visual disturbance and panhypopituitarism. *Neuropathology* 2016; 36 (1): 107-112.
35. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* 2016; 36 (1): 50-55.
36. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Hasegawa K, Kitamura H, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Pathological and clinical spectrum of a sporadic four-repeat tauopathy, progressive supranuclear palsy: with special reference to astrocytic tau pathology. *Brain Pathol* 2016; 26 (2): 155-166.

IV 共同研究

病理学分野・脳疾患標本資源解析学分野は、文部科学省認定の新潟大学脳研究所「脳神経病理標本資源活用の先端的共同研究拠点」の中核分野として、ヒト脳科学に関するプロジェクト型および連携資源利用型の国内共同研究を推進している。

- | | |
|----------|---|
| (1) 研究題目 | 「神経変性疾患に関する神経病理学的研究」 |
| 研究内容 | 神経変性疾患、とくに進行性核上性麻痺（タウオパチー）、パーキンソン病（シヌクレイノパチー）や筋萎縮性側索硬化症(TDP-43プロテインオパチーの臨床病理や病因解明に連なる共同研究を行なっている。 |

参加機関 弘前大学、東京都医学総合研究所、岐阜大学・岐阜薬科大学
信州大学、東京女子医科大学、愛知医科大学、京都大学

(2) 研究題目 「難治てんかん原性病巣に関する外科病理標本の解析」

研究内容 難治てんかん原性病巣の病態形成機序の解明を目的に、各種病態（限局性皮質形成異常、結節性硬化症など）の切除脳組織を用いた病理組織学的、生化学的、生理学的解析を進めている。

参加機関 国立病院機構西新潟中央病院、国立精神・神経医療研究センター病院、
広島大学、国立成育医療センター病院

(3) 研究題目 「精神神経疾患の分子病理学的解析」

研究内容 精神神経疾患の剖検脳を対象とした臨床病理、及び分子病理学的病態解析のための凍結脳標本資源を提供することで、精神神経疾患、とくに統合失調症の病態形成機序の解析を進めている。

参加機関 筑波大学、福島県立医科大学、理化学研究所

分子病態学（客員）分野

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授（併） 若林 孝一
准教授（併） 森 文秋

II 研究活動

当分野では、神経難病の病態解明を目標に、病理形態学、分子生物学、病態生化学などの手法を用い研究を進めている。神経変性疾患の多くはタンパク質蓄積病であることから、「タンパク質の結合・修飾・分解」の観点からアプローチを行っている。さらに、「封入体形成」や「神経細胞死」だけでなく、神経症状の発現に重要な部位として「シナプス」の変化にも焦点を当てている。

現在の研究テーマは、1) 神経変性疾患における封入体形成メカニズム、2) グリア細胞の機能と各種病態における変化、3) 遺伝子改変モデル動物を用いた病態解析である。特に、シヌクレイノパチー（パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症）やポリグルタミン病の剖検脳組織を用いた研究は病理学分野や脳疾患標本資源解析学分野と共同で進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Oba K, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 587: 17-21, 2015
2. Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K. p62 deficiency enhances α -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* 25: 552-564, 2015
3. Oyanagi K, Yamazaki M, Hashimoto T, Asakawa M, Wakabayashi K, Takahashi H. Hippocampal sclerosis in the parkinsonism-dementia complex of Guam: quantitative examination of neurons, neurofibrillary tangles, and TDP-43 immunoreactivity in CA1. *Neuropathology* 35: 224-235, 2015
4. 今智矢、若林孝一、富山誠彦. 巨細胞性多発筋炎・心筋炎、胸腺腫を伴う重症筋無力症. 別冊日本臨牀：新領域別症候学シリーズNo. 33、骨格筋症候群（下）p389-392、日本臨床社、2015
5. Yamazaki H, Tanji K, Wakabayashi K, Matsuura S, Itoh K. Role of the Keap1/Nrf2 pathway in neurodegenerative diseases. *Pathol Int* 65: 210-219, 2015
6. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 35: 432-440, 2015
7. 森文秋、今智矢、若林孝一. ALSとFIG4. *神経内科* 82(4): 388-393, 2015
8. Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy. *Neuropathology* 35: 503-509, 2015
9. Haga R, Sugimoto K, Nishijima H, Miki Y, Suzuki C, Wakabayashi K, Baba M, Yagihashi S, Tomiyama M. Clinical utility of skin biopsy in differentiating between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinson's Dis* 2015: 167038, 2015
10. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in cardiac sympathetic nerve in

Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 939-944, 2015

11. 三木康生、若林孝一. PD_{Lewy}における大脳皮質・嗅覚系・脳幹・自律神経系の病態病理. *Clinical Neuroscience* 33: 992-994, 2015
12. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated α -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Comm* 3: 29, 2015
13. Miki Y, Tanji K, Mori F, Sakamoto N, Wakabayashi K. An autopsy case of refractory epilepsy due to unilateral polymicrogyria in a 65-year-old male: Histogenesis of four-layered polymicrogyric cortex. *Neuropathology* 35: 569-574, 2015
14. Suenaga M, Furuta A, Wakabayashi K, Saibara T, Matsunaga Y. Monocytic elastase-mediated apolipoprotein-E degradation: Potential involvement of microglial elastase-like proteases in apolipoprotein-E proteolysis in brains with Alzheimer's disease. *BBA - Proteins and Proteomics* 1854: 1010-1018, 2015
15. Shiba Y, Mori F, Yamada J, Migita K, Nikaido Y, Wakabayashi K, Kaneko S, Okada M, Hirose S, Ueno S. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the β 2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Neurosci Res* 100: 46-54, 2015
16. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Wakabayashi K. Trehalose intake induces chaperone molecules along with autophagy in a mouse model of Lewy body disease. *Biochem Biophys Res Com* 465: 746-752, 2015
17. Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 608: 6-11, 2015

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「神経変性疾患におけるオートファジーの異常」 |
| 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 | 弘前大学脳神経病態研究施設脳神経病理学講座、高度先進医学研究センター、ジョージア医科大学分子シャペロンセンター |

脳神経外科学分野

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	藤井幸彦
准教授	岡本浩一郎
助教	青木 洋
博士課程大学院生	岡田正康, 鈴木倫明, 藤原秀元, 塚本佳広, 中山瑤子, 野村俊春, 佐藤圭輔

II 研究活動

[基礎研究]

1. オートファジーに注目した悪性神経膠腫に対する新たな治療法の展開.
2. MGMT活性, IDH1 mutation, p53など, 脳腫瘍の遺伝子解析に基づいた悪性神経膠腫の病態研究.
3. 近赤外分光法を用いたヒト大脳皮質間の伝播現象に関する研究
4. Multi-parametric MRIを用いた虚血性脳血管障害の病態解析
5. Neuromodulationを用いた運動感覚野皮質における機能代償機転の解明 (fMRI, TMSを用いた研究)
6. ラット脳幹腫瘍モデルに対するconvection-enhanced delivery法に関する研究.
7. 先進的3次元工学を活用した脳神経外科手術シミュレーション・トレーニングシステムの開発.

[臨床研究]

1. 遺伝子解析情報を基盤とした悪性神経膠腫に対する化学療法効果および予後の推定
2. リツキシマブを使用した中枢神経原発悪性リンパ腫に対する新たな化学療法プロトコルの確立
3. 高齢者脳腫瘍患者に対する少分割照射法の確立とその効果判定
4. 小児奇形としての水頭症に対する神経内視鏡下第3脳室底開窓術の長期成績判定
5. 新規デバイスを導入した新世代血管内治療法の確立, その効果と合併症および安全性の評価
6. 頭蓋底部腫瘍の積極的摘出に必要な微小解剖・生理解剖・脈管解剖に関する超高解像度画像診断を基調とした生体的研究

III 論文（原著, 総説, 症例報告を区別しない）

1. Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Aoki H, Ogura R, Sato Y, Fujii Y. Cortico-cortical activity between the primary and supplementary motor cortex: An intraoperative near-infrared spectroscopy study. Surg Neurol Int 6: 44, 2015. DOI: 10.4103/2152-7806.153872.
2. Fukuda M, Saito A, Takao T, Hiraishi T, Yajima N, Fuji Y. Drainage patterns of the superficial middle cerebral vein: Effects on perioperative managements of petroclival meningioma. Surg Neurol Int. 6:130. DOI:10.4103/2152-7806. 162483, 2015
3. Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Fujii Y. Free-running EMG monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm. Acta Neurochir 157:1505-1512, 2015.
4. Fukuda M, and Fujii Y. Chapter 18. Role of Evoked Potentials in Neuroanesthesia. H. Uchino et al. (eds.),

Neuroanesthesia and Cerebrospinal Protection. © Springer Japan 2015.

5. Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Yajima N, Saito A, Fujii Y. Pharyngeal motor evoked potential monitoring during skull base surgery predicts postoperative recovery from swallowing dysfunction. *World Neurosurgery* 84(2): 555-560, 2015.
6. Jinguji S, Yoshimura J, Nishiyama K, Yoneoka Y, Sano M, Fukuda M, Fujii Y. Long-term outcomes in patients with pineal nongerminomatous malignant germ cell tumors treated by radical resection during initial treatment combined with adjuvant therapy. *Acta Neurochir (Wien)*. [Epub ahead of print] 2015.
7. Nishino K, Hasegawa H, Ito Y, Fujii Y. Bilateral cavernous carotid aneurysms: the growth potential of a contralateral aneurysm after therapeutic unilateral internal carotid artery occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24(8): 1865-1872, 2015.
8. Nishiyama K, Yoshimura J, Fujii Y. Limitations of neuroendoscopic treatment for pediatric hydrocephalus and considerations from future perspectives. *Neurol Med Chir* 2015 (doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0433)
9. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Kobayashi T, Yoshida S, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Immunohistochemical profiles of IDH1, MGMT and P53: Practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. *Neuropathology* 35, 324-335, 2015.
10. Watanabe J, Maruya J, Nishimaki K. Surgical treatment of a dural arteriovenous fistula in the sphenoid wing with a unique drainage pattern through the basal vein of Rosenthal. *NMC Case Report Journal* 12(3), 88-92, 2015.
11. 相場 豊隆. 乳幼児軽症頭部外傷のCT撮影基準 —当院の459例のCTから—. *No Shinkei Geka* 43(11): 985-989, 2015.
12. 石田 剛, 大石 誠, 森井 研, 長谷川 顕士, 斉藤明彦, 佐藤光弥, 滝沢 修, 村田勝俊, Porter DA, 松澤 等, 藤井幸彦. Readout segmentation of long variable echo trainsによる 頭部拡散強調画像の有用性. *No Shinkei Geka*. 43(1): 31-40, 2015.
13. 小澤常德, 中川忠, 森宏, 鎌田健一, 倉部聡, 藤井幸彦. Trans-sylvian STA - SCA bypass —新たなバイパス術手技の開発—. *脳卒中の外科* 43: 321 ~ 328, 2015.
14. 西野和彦, 長谷川仁, 伊藤 靖, 藤井幸彦. Onyx embolization 後の脳動静脈奇形摘出術の要点. *脳卒中の外科* 43(4): 283-288, 2015.
15. 須藤佑太, 丸屋 淳, 渡邊 潤, 西巻啓一. 頭部打撲後に増悪する頭蓋内圧亢進症状を呈した上矢状静脈洞血栓症の 1 例. *No Shinkei Geka* 43(7): 629 - 633, 2015.
16. 西山健一, 藤井幸彦. 小児水頭症に対する外科治療の最前線. *脳神経外科ジャーナル* 24 (7), 2015
17. 西山健一, 藤井幸彦. 小児水頭症に対する外科治療の最前線. *脳外誌* 24 : 452-458, 2015.
18. 西山健一. 水頭症, 脳脊髄液減少症 . *臨床映像情報メティカル* 47(6): 602-603, 2015.
19. 長谷川仁 . MO.MA Ultraを活用した頸動脈ステント留置術標準的手技. *脳血管内治療の進歩* 96-101, 診断と治療社2015.
20. 長谷川 仁. Enterprise VRD 誘導・留置の基本とコツ. *脳血管内治療ブラッシュアップ*. 診断と治療社 2015.
21. 長谷川 仁. 脳動脈瘤治療用頭蓋内ステント (Closed-cell type) 誘導・留置の基本と応用. *脳血管内治療の進歩2016 治療困難な脳動脈瘤—どう治療するか? 脳管内治療ブラッシュアップ* p68-75. 診断と治療社 2015.
22. 森田健一, 藤井幸彦. 「V. 外科治療, 血管内治療の適応決定. 4. 海綿状血管腫 b. 画像診断」 *脳神経外科診療プラクティス* 5 「無症候性脳血管障害を解く」 270-274, 2015.

IV 共同研究

1. 中枢神経原発性悪性リンパ腫のマイクロRNA発現解析
新潟大学脳研究所 京都府立医科大学 千葉大学 山口大学
2. てんかん原性獲得の機序解明に関する研究
新潟大学脳研究所 国立病院機構西新潟中央病院

神経内科学分野

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	西澤 正豊	准教授	下畑 享良	講師	河内 泉
助教	高橋 哲哉	助教	赤岩 靖久		
助教	他田 正義	助教	金澤 雅人	助教	堅田 慎一
特任助教	徳武 孝允	特任助教	佐治 越爾		
特任助教	中野 仁美				
救急部 特任助教	二宮 格				
技術職員	金子 三津子、川口 さやか、小山 美咲、大野 萌				

博士課程大学院生

樋口 真也、會田 泉、遠藤 寿子、竹内 亮子、伊藤 岳、
穂苅 万李子、鳥谷部 真史、
目崎 直実、三浦 健、下畑 敬子、佐藤 朋江、齋藤 理恵、宇津見 宏太、上村 昌寛、
柳村 文寛、畠山 公大、飛永 雅信、竹島 明、堅田 直子、小池 佑佳、石黒 敬信

修士課程大学院生

藤田 菜摘、高山 幹大

II 研究活動

【脳梗塞に対する血管保護療法の開発】

1) 研究の概要

下畑享良を中心とする研究グループ（高橋哲哉、金澤雅人ら）は、血管保護作用に加え、神経細胞保護作用、炎症抑制作用を合わせもつ従来にない脳保護薬の候補分子としてプログランニューリンを同定し（Brain 2015;138:1932-1948）、国際特許出願（PCT出願）を行った。新聞報道（新潟日報1面）された。

2) 研究の成果

（論文）

1. Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, Miura M, Tanaka Y, Koyama M, Toriyabe M, Igarashi H, Nakada T, Nishihara M, Nishizawa M, Shimohata T*. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. Brain 2015;138:1932-1948.
2. 下畑享良, 金澤雅人, 川村邦雄, 高橋哲哉, 西澤正豊. tPA 療法後の脳出血防止を目指したトランスレーショナルリサーチ. 脳循環代謝2015;26:93-97.
3. 高橋哲哉, 下畑享良, 西澤正豊. 虚血耐性現象の神経保護メカニズムと治療への応用. 脳循環代謝2015;26:197-202.

（特許出願）虚血後の再灌流に起因する出血を予防するための薬剤

【多系統萎縮症の突然死予防を目的としたチーム医療モデルの構築】

1) 研究の概要

多系統萎縮症患者を対象に睡眠呼吸障害の機序の解明、および睡眠呼吸障害に伴う突然死の予防を目的とした臨床研究。とくに神経内科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、循環器内科、摂食・嚥下機能回復部がチームを組織しMSA患者の診療に当たるという新しいチーム医療モデルを提唱した。本年度は本疾患では嚥下障害を認める場合には高率に食道病変を合併し、突然死の原因になりうることを初めて明らかにした (Dysphagia 2015;30:669-673. に発表)。

2) 研究の成果

2001年から進めている研究で、14年間で16の英文原著論文を報告した。

(論文)

1. Taniguchi H, Nakayama H, Hori K, Nishizawa M, Inoue M, Shimohata T. Esophageal Involvement in Multiple System Atrophy. Dysphagia 2015;30:669-673.
2. 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】神経・筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 内科 2015;115:1203-1209.

【低血糖脳症に対する治療薬開発に関する研究】

1) 研究の概要

低血糖脳症に対する治療薬は、ブドウ糖を除き臨床応用されていない。下畑享良を中心とする研究グループ (池田哲彦先生ら) は、治療薬スクリーニングを可能とする簡便なげっ歯類モデルを開発し、さらにアルデヒドデヒドロゲナーゼ2アゴニストであるAlda-1が、低血糖脳症に対する脳保護薬として有望であることを初めて明らかにした (PLOS ONE 2015;10:e0128844に発表)。新聞報道された。

2) 研究の成果

(論文)

1. Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, Kanazawa M, Toriyabe M, Koyama M, Itoh K, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of Alda-1, an Aldehyde Dehydrogenase-2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. PLOS ONE 2015;10:e0128844.
2. 下畑享良, 池田哲彦, 高橋哲哉, 金澤雅人, 西澤正豊. 低血糖脳症の臨床—病態の理解と創薬に向けて—。新潟医学会雑誌 2015;129:350-354.
3. 下畑享良, 池田哲彦, 西澤正豊. 低血糖脳症—重症化の予防を目指して—。糖尿病診療マスター 2015;13:653-657.

(特許出願) 低血糖脳症モデル及びその製造方法, 並びに, 神経保護剤のスクリーニング方法, 及び神経保護剤

【多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態メカニズムの検討】

1) 研究の概要

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は中枢神経系炎症性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、特に限局型NMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた (Neurology 2009;73:1628)。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的・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)。またMSに関しては、新規治療薬フィンゴリモドによる髄腔内免疫細胞動態を可視化し、服用早期におけるMS再発のリスク因子を解

析した (Multiple Sclerosis Journal 2013;19(9):1230-1233)。さらにMSとNMOの免疫現象の詳細を検討中である。

2) 研究の成果

1. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
2. Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. Cortical gray matter lesions in multiple sclerosis. *Brain Nerve* 2015;67(4):497-504. doi: 10.11477/mf.1416200166.
3. Kawachi I, Nishizawa M. Significance of gray matter brain lesions in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuropathology* 2015;35(5):481-486. doi:10.1111/neup.12216.
4. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2015 Nov 12. pii: 1352458515617248. [Epub ahead of print]. PMID: 26564994. doi: 10.1177/1352458515617248.
5. Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. *Clinical and experimental neuroimmunology* 2016 Article first published online: 23 MAR 2016. doi: 10.1111/cen3.12299.
6. Yajima R, Utsumi K, Ishihara T, Kanazawa M, Okamoto K, Kawachi I, Nishizawa M. Varicella-zoster virus encephalitis localized to the bilateral medial temporal lobes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 May 7;2(4):e108. doi: 10.1212/NXI.000000000000108. eCollection 2015.
7. Kuroha Y, Tada M, Kawachi I, Nishizawa M, Matsubara N, Koike R. Effect of sodium pyruvate on exercise intolerance and muscle weakness due to mitochondrial myopathy: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2015;55(6):412-416. doi: 10.5692/clinicalneuro1.cn-000652.
8. 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. NMOの診断と治療-NMOのあらたな診断基準と治療薬. *医学のあゆみ* 2015;255(5):390-396.
9. 河内泉, 西澤正豊. 「神経変性」の視点から中枢神経系自己免疫疾患を考える. *Medical science digest* 2015;4(14):541-543.

【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)。引き続き、臨床研究を推進している。

2) 研究の成果

1. Yajima R, Toyoshima Y, Wada Y, Takahashi T, Arakawa H, Ito, Kobayashi D, Yamada M, Kawachi I, Narita I, Takahashi H, Nishizawa M. A fulminant case of granulomatosis with polyangiitis with meningeal and parenchymal involvement. *Case Rep Neurol* 2015;7:101-104. DOI: 10.1159/000381942

【NMDA受容体抗体脳炎をはじめとした傍腫瘍性・自己免疫性神経症候群の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループはペンシルバニア大学のJosep Dalmau教授との共同研究により、NMDA受容体抗体脳炎の長期治療予後を解析し、*Lancet Neurology* 誌 (*Lancet Neurology* 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1)、*Neurology* 誌 (*Neurology* 2013;81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.) に報告した。さらに他の傍腫瘍性・自己免疫性神経症候群を含めて臨床免疫像の解析を進め、新しい標的抗体を発見し、*Neurology* 誌に掲載が決定している。

【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、POMS症候群に対するサリドマイド治療の開発を行っている。

2) 研究の成果

1. Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; J-POST Trial study investigators (Aoyagi R, Tanemura N, Inamata C, Sekiguchi Y, Shibuya K, Mitsuma S, Watanabe K, Iwai Y, Kawagashira Y, Koike H, Shirai S, Sasaki H, Futagawa T, Ushinohama K, Kawachi I, Mitsui Y, Kato M, Suzuki H, Niino M, Fujihara K, Tateyama M, Katoh N, Kawamoto M, Koga M, Matsuse D, Yamasaki R). Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2015 Jan 8;5(1):e007330. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007330.

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

- (1) Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, Miura M, Tanaka Y, Koyama M, Toriyabe M, Igarashi H, Nakada T, Nishihara M, Nishizawa M, Shimohata T*. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. *Brain* 2015;138:1932-1948.
- (2) 下畑享良, 金澤雅人, 川村邦雄, 高橋哲哉, 西澤正豊. tPA 療法後の脳出血防止を目指したトランスレーショナルリサーチ. *脳循環代謝*2015;26:93-97.
- (3) 高橋哲哉, 下畑享良, 西澤正豊. 虚血耐性現象の神経保護メカニズムと治療への応用. *脳循環代謝*2015;26:197-202. Taniguchi H, Nakayama H, Hori K, Nishizawa M, Inoue M, Shimohata T. Esophageal Involvement in Multiple System Atrophy. *Dysphagia* 2015;30:669-673.
- (4) 下畑享良, 饗場郁子, 西澤正豊. 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】神経・筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. *内科* 2015;115:1203-1209.

- (5) Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, Kanazawa M, Toriyabe M, Koyama M, Itoh K, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of Alda-1, an Aldehyde Dehydrogenase-2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. *PLOS ONE* 2015;10:e0128844.
- (6) 下畑享良, 池田哲彦, 高橋哲哉, 金澤雅人, 西澤正豊. 低血糖脳症の臨床—病態の理解と創薬に向けて—. *新潟医学会雑誌* 2015;129:350-354.
- (7) 下畑享良, 池田哲彦, 西澤正豊. 低血糖脳症—重症化の予防を目指して—. *糖尿病診療マスター* 2015;13:653-657.
- (8) Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
- (9) Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. Cortical gray matter lesions in multiple sclerosis. *Brain Nerve* 2015;67(4):497-504. doi: 10.11477/mf.1416200166.
- (10) Kawachi I, Nishizawa M. Significance of gray matter brain lesions in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuropathology* 2015;35(5):481-486. doi:10.1111/neup.12216.
- (11) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2015 Nov 12. pii: 1352458515617248. [Epub ahead of print]. PMID: 26564994. doi: 10.1177/1352458515617248.
- (12) Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. *Clinical and experimental neuroimmunology* 2016 Article first published online: 23 MAR 2016. doi: 10.1111/cen3.12299.
- (13) Yajima R, Utsumi K, Ishihara T, Kanazawa M, Okamoto K, Kawachi I, Nishizawa M. Varicella-zoster virus encephalitis localized to the bilateral medial temporal lobes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 May 7;2(4):e108. doi: 10.1212/NXI.000000000000108. eCollection 2015.
- (14) Kuroha Y, Tada M, Kawachi I, Nishizawa M, Matsubara N, Koike R. Effect of sodium pyruvate on exercise intolerance and muscle weakness due to mitochondrial myopathy: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2015;55(6):412-416. doi: 10.5692/clinicalneuro1.cn-000652.
- (15) 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. NMOの診断と治療—NMOのあらたな診断基準と治療薬. *医学のあゆみ* 2015;255(5):390-396.
- (16) 河内泉, 西澤正豊. 「神経変性」の視点から中枢神経系自己免疫疾患を考える. *Medical science digest* 2015;4(14):541-543.
- (17) Yajima R, Toyoshima Y, Wada Y, Takahashi T, Arakawa H, Ito, Kobayashi D, Yamada M, Kawachi I, Narita I, Takahashi H, Nishizawa M. A fulminant case of granulomatosis with polyangiitis with meningeal and parenchymal involvement. *Case Rep Neurol* 2015;7:101-104. DOI: 10.1159/000381942
- (18) Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; J-

POST Trial study investigators (Aoyagi R, Tanemura N, Inamata C, Sekiguchi Y, Shibuya K, Mitsuma S, Watanabe K, Iwai Y, Kawagashira Y, Koike H, Shirai S, Sasaki H, Futagawa T, Ushinohama K, Kawachi I, Mitsui Y, Kato M, Suzuki H, Niino M, Fujihara K, Tateyama M, Katoh N, Kawamoto M, Koga M, Matsuse D, Yamasaki R). Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2015 Jan 8;5(1):e007330. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007330.

IV 共同研究

(1) Niigata MSA study (院内共同研究)

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

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

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

(2) 脳梗塞に対する血管保護療法の開発 (学外共同研究)

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

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

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

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	五十嵐 博中	センター長・生体磁気共鳴学分野
教授	柿田 明美	デジタル医学分野
特任教授	中田 力	統合脳機能研究センター
准教授	松澤 等	脳機能解析学分野
准教授	鈴木 清隆	生体磁気共鳴学分野
准教授	鈴木 雄治	臨床機能脳神経科学分野
准教授	ビンセント フーバー	臨床機能脳神経科学分野
准教授	辻田 実加	臨床機能脳神経科学分野
助教	伊藤 浩介	脳機能解析学分野
助教	渡辺 将樹	生体磁気共鳴学分野
助教	中村 亨弥	生体磁気共鳴学分野(超域学術院)
助教	山田 謙一	臨床機能脳神経科学分野
助教	北浦 弘樹	臨床機能脳神経科学分野
助教	植木 智志	臨床機能脳神経科学分野(超域学術院)
助教	倉部 聡	臨床機能脳神経科学分野
実験助手	大湊 詩保	
実験助手	三富 明夫	
実験助手	五十嵐 妙	
大学院生	武田 基秀	
大学院生	松田 将門	
特別研究学生	酒多 穂波	
医局秘書	佐藤 直子	
医局秘書	松崎 玲奈	
医局秘書	遠藤 智代	
医局秘書	岡本 真梨	

II 主な研究活動

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターでは「こころの科学的解明」を目的とした中核的研究拠点（COE）形成プログラムから、さらに文部科学省連携融合事業「水分子の脳科学」（平成17年度～22年度）と引き継がれた研究活動を推進してきた。このプロジェクトでは水分子の移動に特異的に関与するタンパク質のチャンネル、アクアポリンの動態的機能解析を行い、生体におけるアクアポリンの動態を画像化する方法の開発及び実践を目指し、成果を上げてきた。

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

尚、研究活動の成果については、以下の発表論文の報告に委ねることとする。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Igarashi H, Suzuki Y, Huber VJ, Ida M, Nakada T. N-acetylaspartate Decrease in Acute Stage of Ischemic Stroke: A Perspective from Experimental and Clinical Studies. *Magn Reson Med Sci.* 14(1):13-24, 2014.
2. Ebe K, Itoh K, Kwee IL, Nakada T. Covert effects of "one drink" of alcohol on brain processes related to car driving: an event-related potential study. *Neurosci Lett.* 2015 Apr 23;593:78-82. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.020. Epub 2015 Mar 18.
3. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Igarashi H, Kasuga K, Yokoyama Y, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kwee IL, Nakada T. Reduced CSF Water Influx in Alzheimer's Disease Supporting the β -Amyloid Clearance Hypothesis. *PLoS One.* 2015 May 6;10(5):e0123708. doi: 10.1371/journal.pone.0123708. eCollection 2015.
4. Tateuchi T, Itoh K, Nakada T. Further characterization of "subject's own name (SON) negativity," an ERP component reflecting early preattentive detection of SON. *BMC Res Notes.* 2015 May 12;8:195. doi: 10.1186/s13104-015-1150-8.
5. Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, Kanazawa M, Toriyabe M, Koyama M, Itoh K, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. Effects of Alda-1, an Aldehyde Dehydrogenase-2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. *PLoS One.* 2015 Jun 17;10(6):e0128844. doi: 10.1371/journal.pone.0128844. eCollection 2015.
6. Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, Miura M, Tanaka Y, Koyama M, Toriyabe M, Igarashi H, Nakada T, Nishihara M, Nishizawa M, Shimohata T. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1932-48. doi: 10.1093/brain/awv079. Epub 2015 Apr 2.
7. Itoh K, Nejime M, Konoike N, Nakada T, Nakamura K. Noninvasive scalp recording of cortical auditory evoked potentials in the alert macaque monkey. *Hear Res.* 2015 Sep;327:117-25. doi: 10.1016/j.heares.2015.05.007. Epub 2015 May 30.
8. Nakada T. The Molecular Mechanisms of Neural Flow Coupling: A New Concept. *J Neuroimaging.* 2015 Nov;25(6):861-5. doi: 10.1111/jon.12219. Epub 2015 Feb 20.
9. Nakada K, Suzuki K, Nakada T. Single to two cluster state transition of primary motor cortex 4-posterior (MI-4p) activities in humans. *Entropy.* 2015 Nov 3;17(11):7596-607. doi: 10.3390/e17117596.
10. Takado Y, Terajima K, Ohkubo M, Okamoto K, Shimohata T, Nishizawa M, Igarashi H, Nakada T. Diffuse brain abnormalities in myotonic dystrophy type 1 detected by 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):247-56. doi: 10.1159/000371575.
11. Huber VJ, Wacker S, Rützler M. Aquaporins: Chemical Inhibition by Small Molecules. PP 251-274. in *Aquaporins in Health and Disease: New Molecular Targets for Drug Discovery.* Soveral G, Nielsen S, Casini A, eds. CRC Press, 2016. <https://www.crcpress.com/Aquaporins-in-Health-and-Disease-New-Molecular-Targets-for-Drug-Discovery/Soveral-Nielsen-Casini/9781498707831> (査読あり)
12. Masahiro Uemura, Yoshihiro Tsukamoto, Yasuhisa Akaiwa, Masaki Watanabe, Ayako Tazawa, Sou Kasahara, Minoru Endou, Ryosuke Ogura, Kouichirou Okamoto, Yukihiko Fujii, Tsutomu Nakada. Cerebral venous sinus thrombosis due to oral contraceptive use: Postmortem 3 T-MRI and autopsy findings. *Human Pathology: Case Reports* (2016) 6, 32- 36

13. Kurabe S, Okamoto K, Suzuki K, Matsuzawa H, Watanabe M, Suzuki Y, Nakada T, Fujii Y. The Posterior Limb of the Internal Capsule as the Subcortical Transitional Zone of the Anterior and Posterior Circulations: Insights from Human 7T MRI. *Cerebrovasc Dis.* 2016 Feb 2;41(5-6):256-264
14. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016 Feb 2. doi: 10.1002/ana.24608. [Epub ahead of print]
15. Matsuzawa H, Nakada T, Fujii Y. [Brain Function and the Fiber Tract: Visualization of the Neural Tract]. *No Shinkei Geka.* 2015 Sep;43(9):787-801. doi: 10.11477/mf.1436203124. Review. Japanese. PubMed PMID:26321693.
16. 伊藤浩介, 中田力 音楽の神経基盤 *Clinical Neuroscience* Aug; 33(8), 2015.
17. 照光 真, 瀬尾 憲司, 松澤 等, 稲田 有史, 中村 達雄, 茂野 啓示, 渡辺 将樹, 鈴木 清隆, 中田 力: 「三叉神経障害に対するPGA-C tubeによる生体内再生治療の高分解能神経MRIを用いた予後評価」 *Peripheral Nerve.* 2015 Aug;26(1):71-9.
18. 植木智志, 畑瀬哲尚. 甲状腺眼症の眼位・眼球運動異常の診断と治療. *眼科* 57: 861-866, 2015. 5月号(査読なし)
19. 塚本佳広, 小倉良介, 渡辺将樹, 岡本浩一郎, 五十嵐博中, 柿田明美 新潟大学脳研究所の取り組み—3T MRIを用いたAiと病理解剖 *INNERVISION* 2016年1月号(査読なし)

IV 共同研究

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

- | | | |
|-----|------|---|
| (1) | 研究題目 | 特別経費(プロジェクト分)「意識の脳科学」(平成23年~27年度)
国際的に卓越した教育研究拠点機能の充実 |
| | 研究内容 | 超高解像度水分子画像とアクアポリン-4分子画像とを駆使した国際研究組織の有機的統合により、水分子の動態解析を通してヒトの意識を司る脳の統合機構の解明を目指す。 |
| | 参加機関 | Neurology, University of California, Davis (米国) |
| (2) | 研究題目 | C ¹¹ -AQP4分子画像法の臨床研究(平成23年~27年度) |
| | 研究内容 | 当施設で開発したAQP4リガンドの臨床応用を目指す。 |
| | 参加機関 | ガチョン医科大学(大韓民国) |
| (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~27年度) |
| | 研究内容 | サル類を対象に無麻酔・無侵襲で頭皮上から聴覚誘発電位や事象関連電位を記録し、脳進化に伴う聴覚処理の種差を検討する。 |
| | 参加機関 | 京都大学霊長類研究所 |

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	池内 健
助 教	春日健作（超域学院）
助 教	宮下哲典（休職中）
特任助手	原 範和
技術職員	深海晴代
	古川英理
	佐藤怜奈
	見田順子
	河合麗子
	小林智子
	廣瀬美香
	平井香織
事務職員	高殿恵子

II 研究活動

- (1) 認知症を対象とした国内の多施設共同臨床研究の生化学・遺伝子解析拠点として活動している。この活動により、認知症に関する生体試料バンクを構築し、バイオマーカー開発を行っている。
- (2) 認知症関連疾患・遺伝子解析センターとして活動しており、特にアルツハイマー病については国内最大のゲノムDNAを集積している。家族性アルツハイマー病の遺伝子診断を全国の各施設から依頼を受け、結果を返却するクリニカルシーケンスを行っている。
- (3) 神経変性疾患の中で進行性核上性麻痺、パーキンソン病、前頭側頭葉変性症を対象とした多施設共同研究の生化学コアとして活動している。神経変性疾患に関する生体試料バンクを構築し、バイオマーカー開発を行っている。
- (4) 全国共同利用・共同研究のプロジェクト、また学内の共同利用施設として、次世代シーケンサーを活用した共同研究を実施している。
- (5) 当分野の個別研究として
 - 4-1) アルツハイマー病を含む認知症のゲノム医学解析
 - 4-2) 認知症の新規バイオマーカーの開発
 - 4-3) 大脳白質変性症の分子遺伝学的病態解析
 - 4-4) アルツハイマー病の後天的因子に着目した病態研究を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Sato Y, Bernier F, Yamanaka Y, Aoshima K, Oda Y, Ingelsson M, Lannfelt L, Miyashita A, Kuwano R, Ikeuchi T. Reduced plasma desmosterol-to-cholesterol ratio and longitudinal cognitive decline in Alzheimer's disease. ***Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*** 1:67-74, 2015
2. Kasuga K, Kikuchi M, Tokutake T, Nakaya A, Tezuka T, Tsukie T, Hara N, Miyashita A, Kuwano R, Ikeuchi T. Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer's disease and FTDP-17. ***Journal of Human Genetics*** 60:281-283, 2015

3. Yajima R, Tokutake T, Koyama A, Kasuga K, Tezuka T, Nishizawa M, Ikeuchi T. ApoE-isoform-dependent cellular uptake of amyloid- β is mediated by lipoprotein receptor LR11/SorLA. **Biochemical Biophysical Research Communications** 456:482-488, 2015
4. Kutoku Y, Ohsawa Y, Kuwano R, Ikeuchi T, Inoue H, Ataka S, Shimada H, Mori H, Sunada Y. A second pedigree with amyloid-less familial Alzheimer's disease harbors an identical mutation in the amyloid precursor protein gene (E693delta). **Internal Medicine** 54:205-208, 2015
5. Sasaki A, Kakita A, Yoshida K, Konno T, Ikeuchi T, Hayashi S, Matsuo H, Shioda K. Variable expression of microglial DAP12 and TREM2 genes in Nasu-Hakola disease. **Neurogenetics** 16:265-276, 2015
6. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Igarashi H, Kasuga K, Yokoyama Y, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kwee IL, Nakada T. Reduced CSF water influx in Alzheimer's disease supporting the β -amyloid clearance hypothesis. **PLoS ONE** 10(5), e0123708, 2015

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究」
 研究内容：遺伝子変異が同定された家族性アルツハイマー病の家系員を対象とした縦断的コホート研究である。認知症を発症前のバイオマーカーの変化を明らかにするトランスレーショナル研究。
 参加機関：大阪市立大学、弘前大学、東京大学など
- (2) 研究題目：「認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究」
 研究内容：アルツハイマー病の発症に関与する遺伝的リスクを明らかにする目的で縦断的コホート研究を行い、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を実施している。
 参加機関：東京大学
- (3) 研究題目：「プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究」
 研究内容：健康高齢者および軽度認知障害を対象とした縦断的臨床研究である。アルツハイマー病を発症する超早期の臨床所見、画像所見、バイオマーカー変化などを明らかにする。
 参画期間：大阪市立大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、先端医療センター研究所、国立精神神経研究センター、国立長寿医療センター
- (4) 研究題目：「認知症臨床研究の実施を支援する国内・国際連携体制の構築に関する研究」
 研究内容：健康高齢者および軽度認知障害を対象とした縦断的臨床研究である。アルツハイマー病を発症する超早期の臨床所見、画像所見、バイオマーカー変化などを明らかにする。
 参画期間：大阪市立大学、東京大学、先端医療センター研究所、国立精神神経研究センター、国立長寿医療センター
- (5) 研究題目：「神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）の診断基準の策定」
 研究内容：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）について遺伝子診断で確定診断された症例を用い、臨床・画像的な特徴を明らかにするとともに、診断基準を策定する。
 参加機関：Mayo Clinic Florida、信州大学、京都府立医科大学、徳島大学

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授	笹岡	俊邦
助教	藤澤	信義
助教	前田	宜俊
特任助教	小田	佳奈子
フェロー	横山	峯介
非常勤講師	佐藤	俊哉
非常勤講師	森田	邦恵
技術専門職員	田中	稔
事務職員	加藤	明子
技術職員	那須野	純映
技術職員	中尾	聡宏
事務補佐員	田代	智子
事務補佐員	久住	真由美
派遣技術職員	山本	美丘
派遣技術職員	神保	幸弘
派遣技術職員	坪井	広樹

II 研究活動

(1) 大脳基底核にあるドーパミンが減少すると、パーキンソン病の「無動」などの重篤な運動障害が生じることが知られている。ドーパミンは、大脳基底核の線条体神経細胞に発現するD1ドーパミン受容体(D1R)とD2ドーパミン受容体を介して情報を伝達する。しかし、これらの受容体を介する情報がそれぞれ、大脳基底核内の信号伝達をどのように調節するのか、運動の制御にはどのように働くのか、詳しく解明されていない。

生理学研究所の知見聡美助教と南部篤教授、北里大学の佐藤朝子研究員らと共同して、D1Rを介する情報伝達は、大脳基底核の神経回路のうち運動を誘発するように働く「直接路」を通る信号の伝達に不可欠であり、D1Rを介する情報伝達が消失すると運動を起こしにくくなることを、新たに開発した遺伝子改変マウスを用いた研究によって明らかにした。

(2) 遺伝子改変動物作成の新たな方法として、人工制限酵素技術の先駆けとなったZinc-Finger Nuclease (ZFN) 技術を2011年に導入し、さらに第三世代の改変技術であるCRISPR/Casシステムの導入にも成功し、利用者からの遺伝子改変マウスの作成の依頼を受けて作成している。本技術は、遺伝子改変動物作成のハードルを一気に下げ、今後の研究発展に必須であるため、当分野でも自在に扱える態勢を整えている。

(3) 生殖工学的技術を用い、ドーパミン受容体欠損マウス等の脳・神経系疾患の病態モデルをはじめ、各種遺伝子改変マウスを供給しているが、この技術を用いて生まれたマウスは、体重が増加する傾向にあることを見いだした。そこで生殖工学的操作で必須である体外培養が初期胚の発生およ

び個体発生に影響を及ぼすかを明確にする必要があり、研究を行っている。これまでに体外培養胚のインプリント遺伝子に発現変化があることを明らかにした。

(4) 動物実験施設は、平成25年度の大規模改修工事を経て本格的に稼働して以来、飼育動物数が順調に増加し、また施設利用者数も増加している。さらに、今年度は水生動物飼育室を新設し、メダカを用いた研究が開始した。併せて、標準操作手順書（SOP）の改訂を重ねると同時に、空調監視システムや非常電源回路等の設備の改善を行い、より適正な動物実験の実施に向けた取り組みを推進した。改修工事とその後の稼働の経過について、第49回日本実験動物技術者協会の第48回総会にて発表し、第49回総会にて第18回日本実験動物器材協議会賞を授与された。また、同協会の東北支部・奥羽支部の第1回実験動物技術研究交流大会、及び日本実験動物協会の教育セミナーフォーラム2016において、実験動物技術に関する研究発表を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, Sasaoka T, Nambu A. Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements.
Cerebral Cortex 2015 Dec;25(12):4885-97. doi: 10.1093/cercor/bhv209. Epub 2015 Oct 6.
- (2) Nakamura T, Sato A, Kitsukawa T, Sasaoka T, Yamamori T; Expression pattern of immediate early genes in the cerebellum of D1R KO, D2R KO, and wild type mice under various conditions.
Frontiers in Cell and Developmental Biology. Vol.3, Article 38, June 2015 doi: 10.3389/fcell.2015.00038
- (3) Hayashiji N, Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y, Hara M, Ito N, Hashimoto H, Kusumoto D, Seki T, Tohyama S, Kodaira M, Kunitomi A, Kashimura S, Takei M, Saito Y, Okata S, Egashira T, Endo J, Sasaoka T, Takeda S and Fukuda K; G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy
Nature Communications 2015 Apr 13; Vol. 6: Article number 6745. doi: 10.1038/ncomms7745. PMID: 25865621

IV 共同研究

以下の共同研究課題について、胚操作実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 平成25～27年度 基盤研究（A）
TDP43の調節機能に注目したALSの病態機序の解明
研究代表者：西澤 正豊 教授
- (2) 平成25～27年度 基盤研究（B）
脳小血管病の解明と治療方法の確立：CARASILの病態機序からのアプローチ
研究代表者：小野寺 理 教授

- (3) 平成25～27年度 厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
新評価方法を用いたフォールディング病の分子シャペロン療法の検討
研究代表者：小野寺 理 教授
- (4) 遺伝子改変動物作成
脳における系統的遺伝子破壊マウスの作製
脳研究所 細胞神経生物学分野 阿部 学 准教授
- (5) 平成27年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
PNPLA6遺伝子の脳における機能-有機リン被爆との関連から
研究代表者：木村 穰 教授（東海大学）
- (6) 平成27年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
BQLN2コンディショナルノックアウトマウスの解析に基づく神経変性機序の解明
研究代表者：田中 章景 教授（横浜市立大学）
- (7) 平成27年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
哺乳類中枢神経系における神経回路形成の遺伝学的解析
研究代表者：岩里 琢治 教授（国立遺伝学研究所）
- (8) 平成27年度 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
大脳基底核内情報伝達におけるドーパミン神経伝達の機能の解析
研究代表者：南部 篤 教授（自然科学研究機構生理学研究所）
- (9) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ドーパミン受容体変異マウスを用いた不安様行動発症機序の解明
研究代表者：山森 早織 講師（北里大学）
- (10) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
胎仔期および発達期の脳におけるドーパミン受容体D1Rの機能解析
研究代表者：大久保 直 准教授（北里大学）
- (11) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
APP細胞内ドメインの神経毒性の解析
研究代表者：中山 耕造 講師（信州大学）
- (12) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ドーパミン-D1Rシグナルが心不全に果たす役割の解明
研究代表者：小室 一成 教授（東京大学）
- (13) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
筋線維メンテナンスに果たすWWP1ユビキチンリガーゼの機能の解析
研究代表者：今村 道博 室長（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）
- (14) 平成27年度 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
ゲノム編集技術と生殖工学技術を用いた効率的な遺伝子改変マウス作製
研究代表者：中潟 直己 教授（熊本大学生命資源研究・支援センター）

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

教授 小野寺 理
特任准教授 横関 明男
助教 石原 智彦
技術職員 廣川 祥子

II 研究活動

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

遺伝性脳小血管病、特にcerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CARASIL）について、分子病態機序からの分析・解明を行っている。本年度は、既報のCARASIL症例のMRI所見の特徴と経時的変化について、定性および半定量的手法によって検討を加えた論文をneurology誌に発表した。本誌は神経内科学分野の臨床系雑誌としては、annals of neurologyに次いで高いIF 8.3（2015 Journal Citation Reports [Thomson Reuters, 2015]）を有する権威ある学会誌である。また、本論文は同誌のCME course topicとして取り上げられており、その学術的価値が評価されている。

ALSについては、TDP-43 mRNAの代謝、局在、発現量調節に関する研究、機能性RNA代謝に関連した新たな病態機序に関する研究、ミトコンドリア代謝関連蛋白質 mRNAについての研究を行い、国内外の学会にて発表を行っている。ALSはTDP-43, FUS, C9orf72 など疾患関連遺伝子、蛋白質の発見を端緒として、病態機序解明に向けて国際的な競争が行われている。その中で本施設では疾患感受性蛋白質のRNA代謝に注目してALS病態機序の解析を行っている点に特色がある。

共同研究では、“HtrA1欠損マウスにおける脳小血管の機能解析”を推進し、CARASILの病態研究を進めた。

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, Nishimoto Y, Shimoe Y, Shirata A, Yanagawa S, Hirayama M, Tamura M, Nishizawa M. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. Neurology. 2015;85(5):459-463.
2. Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias:

lessons from recent research on cerebellar systems. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015:jnnp-2013-307225.

3. Ishihara T, Nishizawa M, Onodera O. Conformational Disease and RNA Disease Theory in the Context of Neurodegenerative Diseases. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases*: Springer; 2015. p. 3-22.
4. 他田正義, 小野寺理. 劣性遺伝性脊髄小脳変性症 (第 1 土曜特集 小脳の最新知見: 基礎研究と臨床の最前線)--(小脳の病態: 小脳疾患の診療の最前線). *医学のあゆみ*. 2015;255(10):1040-1046.
5. Onodera O, Sekine Y, Kato T, Koyama A, Nozaki H, Nishizawa M. Emerging molecular mechanism for cerebral small vessel disease: Lessons from hereditary small vessel disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2015;3(1):7-13.
6. 上村昌寛, 野崎洋明, 西澤正豊, 小野寺理. 脳の微小循環維持シグナルと血管性認知症CARASILからのアプローチ. *Dementia Japan*. 2015;29(4):534-540.
7. 小池佑佳, 石原智彦, 西澤正豊, 小野寺理. ALSにおけるGEM小体と U snRNA異常~RNA代謝異常は運動神経変性の共通した病態機序となるか. *神経内科*. 2015;83(2):175-184

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

プロジェクト研究分野

I 研究組織（構成員 平成28年3月31日現在）

准教授	鷲山 和雄	助教	棗田 学
技術職員	小林 一雄		
研究員	薄井 宏	研究員	小林 徹

II 研究活動

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

脳腫瘍に関しては、近年では、癌抑制遺伝子をCre/loxPシステムを用いて、細胞選択的に破壊することによる脳腫瘍モデルマウスの病態観察をおこなっている。コンディショナルノックアウト法を用いて発生させた脳腫瘍の髄膜播種を解析中である。また、ヒト脳腫瘍の分化にかかわる研究では、重要ながん抑制関連遺伝子のひとつでもある ARF-BP1 が頭蓋内胚細胞性腫瘍、特に胚腫に高頻度に発現するだけでなく、培養細胞系でも発現誘導が可能なことを明らかにした。

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Washiyama K., Kumanishi T. AEF-BP1 expression in primary intracranial germ cell tumors. 4th International CNS Germ cell Tumor Symposium. (suppl): p46, 2015.
- (2) Natsumeda M, Maitani K, Liu Y, Miyahara H, Kaur H, Chu Q, Zhang H, Kahlert U, Eberhart CG. Targeting Notch Signaling and Autophagy Increases Cytotoxicity in Glioblastoma Neurospheres. Brain Pathol. 2015 Nov 27. p 1-p11

IV 共同研究

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