

2

各分野の研究活動

腫瘍病態学分野

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

准教授	武井 延之
助教	岩倉 百合子
助教	岡田 正康

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。

#脳腫瘍細胞に対する抗腫瘍分子の探索と作用機序の解明。

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) Fukuda N, Fukuda T, Percipalle P, Oda K, **Takei N**, Czaplinski K, Touhara K, Yoshihara Y and Sasaoka T (2023) Axonal mRNA binding of hnRNP A/B is crucial for axon targeting and maturation of olfactory sensory neuron *Cell Rep* 42:112398. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112398

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「炎症サイトカインシグナルによる皮質回路形成の擾乱とリモデリング」
研究内容：神経細胞内でのTLRを介した炎症性サイトカインシグナルをラット初代培養神経細胞やヒトiPS由来神経細胞を用いて解析する。
参加機関：和歌山県立大学、新潟大学医学部
- (2) 研究題目：「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/安全性試験に利用する。
参加機関：大阪医療センター、群馬大学、東京大学など
- (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6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
特任助手	岡本 友貴	特任助手	磯貝 麻莉	大学院生	星野 千秋

II 研究活動

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

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

これまでに私たちは、生体脳内でのゲノム編集技術「SLENDR法」や「vSLENDR法」を開発し、脳での特定の内在性タンパク質の挙動を高精度にイメージングできるようにした (*Cell* 2016, *Neuron* 2017)。これらの技術開発により、従来では解決できなかった様々な脳神経科学の問題に挑めるようになってきている。この「SLENDR法」「vSLENDR法」に加えて、現在研究室では、生体脳内1細胞での形態・活動・分子を選択的に可視化するプローブを作出し、行動中の動物の脳内1細胞において形態・活動・分子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、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）

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 「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クリプトーム技術の開発
参加機関 理化学研究所
- (3) 研究題目 「1細胞シナプトームのイメージング解析」
研究内容 AIを用いたイメージング解析手法の開発
参加機関 九州大学

システム脳病態学分野

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

教授 上野 将紀 助教 佐藤 時春 助教 井上 貴博
特任助手 中村 由香
博士課程大学院生 鈴木 孝昇、李 思聡

教授 田井中 一貴 助教 内田 仁司 助教 劉 歆儀
特任助手 榑 蒼生 特任助手 來迎 彰子 特任助手 田井中 紘子
技術職員 榑 祐子

特任教授 吉田 恒太

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）脳・脊髄の損傷は、神経回路を破綻させ機能障害をもたらすが、神経は再生する能力にとぼしく、根本的な治療法は確立されていない。本研究では、脳・脊髄の疾患モデルマウスを用いて、神経回路において起こる病態や修復の機序を理解し、それらの制御により、回復の方法論を見出すことを目指している。本年度は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）において細胞内に蓄積することが知られる TDP-43 タンパク質が、脳の運動領域の局所で蓄積するモデルマウスを確立し、TDP-43 の蓄積と変性が運動回路内を進行する機序を見出した（*Acta Neuropathol*, 2023）。また健常時の脊髄では、中心管周囲に局在する脳脊髄液接触ニューロンの標識法を見出し、その神経回路網の構造と歩行への機能を見出した（*eLife*, 2023）。引き続き、脳脊髄の疾患における病態の機序を理解し、精緻な神経回路網をどのように再建するか、治療の標的となる分子や回路網を見出していく。

（研究2）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、光シート顕微鏡による3Dイメージング法の開発に取り組んでいる（*Nat Commun*, 2020）。本年度は、発光金ナノクラスターと CUBIC 組織透明化を用いた新しい三次元可視化法を開発し、EAE マウスの脊髄で微小炎症の部位を特定した（*Bio Protoc*, 2023）。また、脳を標的とする薬物開発に向けた薬物動態・送達の評価系構築に向けて、CAG リピート結合性薬物の蛍光標識と組織透明化を組み合わせることで、当該薬物の脳内分布と送達経路を三次元全脳

イメージングで明らかにした (Bioconjug Chem, 2023)。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。

(研究 3) 脳の病態の根本的な理解のためには、脳の神経回路システムを司る遺伝子がどのような進化的な背景のもとであらわれ、病態につながるにいたったのか、その進化の道筋を明らかにすることが重要である。このような全く新しい進化的アプローチから脳の病態を理解するための研究の中心地として、吉田により進化脳病態学研究室が 2024 年 1 月に立ち上げられた。当研究室では、線虫を用いた機能ゲノム解析による基礎的なゲノム多様性学的研究と哺乳類やヒトの比較ゲノム解析による応用的なゲノム多様性学的研究を両輪ですすめることで、大きな枠組みの中で病態の進化的起源を明らかにする研究を進める。本年度は研究室のセットアップと哺乳類ゲノムを用いた脳の病原性変異のプレリミナリーな進化的な解析を進め、病態による病原性変異の進化的な特徴の違いを示す興味深い結果が得られている。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. Tsuboguchi S, Nakamura Y, Ishihara T, Kato T, Sato T, Koyama A, Mori H, Koike Y, Onodera O, Ueno M. TDP-43 differentially propagates to induce antero- and retrograde degeneration in the corticospinal circuits in mouse focal ALS models. *Acta Neuropathol* 146: 611-629, 2023

2. Nakamura Y, Kurabe M, Matsumoto M, Sato T, Miyashita S, Hoshina K, Kamiya Y, Tainaka K, Matsuzawa H, Ohno N, Ueno M. Cerebrospinal fluid-contacting neuron tracing reveals structural and functional connectivity for locomotion in the mouse spinal cord. *eLife* 12: e83108, 2023

3. Inoue T, Ikegami R, Takamatsu Y, Fukuchi M, Haga S, Ozaki M, Maejima H. Temporal dynamics of brain BDNF expression following a single bout of exercise: a bioluminescence imaging study. *Neurosci Lett* 799: 137120, 2023

4. 上野将紀. 脊髄損傷にともなう自律神経の病態と回路再建. *自律神経*. 60(3): 110-114, 2023

5. 田中貴士、浦大樹、前田拓哉、柳田寧々、三次恭平、古木ほたる、上野将紀. 脳損傷における自発的・継続的な運動は加齢で低下する概日リズムと神経修復力を高める. *基礎理学療法学*. 26(1):11-20, 2023

6. 中村由香、上野将紀. 脳脊髄液接触ニューロン：脳脊髄液センサーとしての可能性を探る. 細胞. 55(5)：32-6, 2023
7. 井上貴博、上野将紀. 中枢神経の障害にともなう皮質脊髄路の再編. 神経心理学. 39(1)：30-9, 2023
8. Naim F, Hasebe R, Hojyo S, Shichibu Y, Ishii A, Tanaka Y, Tainaka K, Kubota SI, Konishi K, Murakami M. In situ Microinflammation Detection Using Gold Nanoclusters and a Tissue-clearing Method. *Bio Protoc.* 2023, 13(7), e4644.
9. Murakami E, Nakamori M, Nakatani K, Shibata T, Tainaka K. Intracerebral Distribution of CAG Repeat-Binding Small Molecule Visualized by Whole-Brain Imaging. *Bioconjug. Chem.* 2023, 34(12), 2187-2193.

IV 共同研究

(1) 研究題目：「脊髄内の神経回路網の解明」

研究内容： 脊髄の神経回路網の構造と機能を解明する。

参加機関： 新潟大学、生理学研究所、自治医科大学

(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6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
助教 中原 亜紗
特任助教 濱崎 英臣
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、石塚 明理
博士課程大学院生 田中 裕貴（整形外科）、林 秀樹（神経内科）、
本郷 祥子（脳神経内科）、小澤 美里（自治医科大学）

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. Hayashi H, Saito R, Tanaka H, Hara N, Koide S, Yonemochi Y, Ozawa T, Hokari M, Toyoshima Y, Miyashita A, Onodera O, Okamoto K, Ikeuchi T, Nakajima T, Kakita A (2023) Clinicopathologic features of two unrelated autopsied patients with Charcot-Marie-Tooth disease carrying MFN2 gene mutation. *Acta Neuropathol Commun* 11 (1): 207
2. Qi C, Verheijen BM, Kokubo Y, Shi Y, Tetter S, Murzin AG, Nakahara A, Morimoto S, Vermulst M, Sasaki R, Aronica E, Hirokawa Y, Oyanagi K, Kakita A, Ryskekdi-Falcon B, Yoshida M, Hasegawa M, Scheres SHW, Goedert M (2023) Tau filaments from amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) adopted the CTE fold. *Proc Natl Acad Sci USA* 120 (51): e2306767120
3. Watanabe M, Nakamura K, Saito R, Takeuchi A, Takahashi T, Onodera O, Kitamoto T, Kakita A (2023) V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: an autopsied patient presenting severe degeneration of the inferior olivary nucleus with M2T prion strain. *Neuropathology* 43 (6): 479-485
4. Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM, Sakurai K, Murayama S, Hasegawa K, Uchihara T, Toyoshima Y, Saito

Y, Yabe I, Tanikawa S, Sugaya K, Hayashi K, Sano T, Takao M, Sakai M, Fujimura H, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Yokota O, Miki T, Iwasaki Y, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Tanaka M, Idezuka J, Kanazawa M, Aoki K, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K; J-VAC study group (2023) Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun* 5 (6): fcad296

5. 柿田明美、川合謙介. 第5章 皮質形成異常によるてんかん. 1. 総論. てんかん症候群の診断と治療の手引き. 日本てんかん学会 (編集) メディカルレビュー社, 東京. Pp. 154-159 Total 305 pages. 2023 年
6. 松尾 健、柿田明美. 第9章 腫瘍/腫瘍性病変によるてんかん. 1. 総論. てんかん症候群の診断と治療の手引き. 日本てんかん学会 (編集) メディカルレビュー社, 東京. Pp. 262-267 Total 305 pages. 2023 年
7. Tsukamoto Y, Natsumeda M, Takahashi H, Ueno A, Sakai K, Shida K, Seto H, Saito T, Shibuma K, Nakayama Y, Tanaka Y, Nakano T, Ohta A, Maruyama K, Okada M, Eda T, Yoneoka Y, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Oishi M (2023) Clinical, imaging, and molecular features of radiation-induced glioblastomas developed more than 20 years after radiation therapy for intracranial germinomatous germ cell tumor: illustrative cases. *J Neurosurg: Case Lessons* 6 (16): CASE23361
8. 齋藤奈つみ, 黒羽泰子, 長谷川有香, 他田真理, 柿田明美, 渡邊慶, 高橋哲哉 (2023) 転倒発作と反復する一過性の言語障害を呈した Y69H 変異型遺伝性トランスサイレチン型髄膜アミロイドーシスの一例. *臨床神経* 63 (10): 650-655
9. Kitahara S, Kanazawa M, Natsumeda M, Sato A, Ishikawa M, Hara K, Tabe H, Makino K, Okamoto K, Fujita N, Kakita A, Fujii Y, Onodera O (2023) Progressive conus medullaris lesions are suggestive of intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Neurol* 30 (10): 3236-3243
10. Miyahara K, Hino M, Shishido R, Izumi R, Nagaoka A, Kakita A, Yabe H, Tomita H, Kunii Y (2023) Ethnicity-dependent effect of rs1799971 polymorphism on OPRM1 expression in the postmortem brain and responsiveness for antipsychotics. *J Psychiatr Res* 166: 10-16
11. 佐藤朋江, 齋藤理恵, 齊ノ内 信, 目崎 直実, 三浦 健, 眞島卓弥, 柿田明美 (2023) 口蓋振戦と致死性の両側声帯外転麻痺をきたした両側小脳歯状核梗塞の一部検例. *臨床神経* 63 (9): 572-576
12. Shishido R, Kunii Y, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Hayashi H, Kakita A, Tomita H, Yabe H (2023) Evidence for increased DNA damage repair in the postmortem brain of the high stress-response group of schizophrenia. *Front Psychiatry* 14: 1183696
13. Takahashi K, Kanekiyo K, Sakuda K, Muto Y, Iguchi M, Matsuda N, Hashimoto Y, Kanai K, Ogawa H, Hirase H, Kakita A, Bizen N, Takebayashi H, Kawaguchi Y, Uzuki M, Kitazume S

(2023) Brain-specific glycosylation of PTPRZ marks a demyelination-associated astrocyte subtype. *J Neurochem* 166 (3): 547-559

14. 大倉良太, 吉田至誠, 高橋陽彦, 小倉良介, 大石誠, 柿田明美, 藤井幸彦 (2023) 孤発性緊張型脳実質内気脳症の一例. *脳神経外科速報*: ###
15. 宮下哲典, 大日方藍, 他田真理, 阿部学, 柿田明美, 池内健 (2023) APOE のレアミスセンスバリエーション. In: 超早期疾患予測・予防の実現. (総説) *BIO Clinica* 7: 602-603
16. Takahashi H, Natsumeda M, On J, Watanabe J, Tada M, Shimizu H, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M, Takizawa J, Hayashi Y, Masaki Y, Kakita A, Fujii Y (2023) Administration of glucocorticoids prior to liquid biopsy dramatically reduces the detection rate of MYD88 L265P mutation in cerebrospinal fluid of primary CNS lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 64 (6): 1219-1222
17. Ogata A, Yamada T, Hattori S, Ikenuma H, Abe J, Tada M, Ichise M, Suzuki M, Ito K, Kato T, Amaike K, Hirota T, Kakita A, Itami K, Kimura Y (2023) Development of a novel PET ligand, [¹¹C]GO289 targeting CK2 expressed in the brain. *Bioorg Med Chem Lett* 90: 129327
18. Matsui H, Ito S, Matsui H, Ito J, Gabdulkaev R, Hirose M, Yamanaka T, Koyama A, Kato T, Tanaka M, Uemura N, Matsui N, Hirokawa S, Yoshihama M, Shimazawa A, Kubo S, Iwasaki K, Hasegawa M, Takahashi R, Hirai K, Kakita A, Onodera O (2023) Phosphorylation of α -synuclein at T64 results in distinct oligomers and exerts toxicity in models of Parkinson's disease. *Prog Natl Acad Sci USA* 120 (23): e2214652120
19. Tsukamoto Y, Natsumeda M, Takahashi H, On J, Seto D, Saitou T, Shibuya K, Ogura R, Ito J, Oishi M, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Fujii Y (2023) Diffusely infiltrating gliomas with poor prognosis, TERT promoter mutations and histological anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma-like appearance classify as mesenchymal subtype of glioblastoma, IDH-wildtype by methylation analysis *Neurosurgery Practice* 4 (2): e00040
20. Miyahara K, Hino M, Shishido R, Nagaoka A, Hayashi H, Kakita A, Yabe H, Yomita H, Kunii Y (2023) Identification of schizophrenia symptom-related gene modules by postmortem brain transcriptome analysis. *Transl Psychiatry* 13 (1): 144
21. Nakata S, Murai J, Okada M, Takahashi H, Findlay TH, Malebranche K, Parthasarathy A, Miyashita S, Gabdulkaev R, Benkimoun I, Druillenec S, Chabi S, Hawkins E, Miyahara H, Tateishi K, Yamashita S, Yamada S, Saito T, On J, Watanabe J, Tsukamoto Y, Yoshimura J, Oishi M, Nakano T, Imamura M, Imai C, Yamamoto T, Takeshima H, Sasaki AT, Rodriguez FJ, Nobusawa S, Varlet P, Pouponnot C, Osuka S, Pommier Y, Kakita A, Fujii Y, Raabe EH, Eberhart CG, Natsumeda M (2023) Epigenetic upregulation of *Schlafen11* renders WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin. *Neuro Oncol* 25 (5): 899-912
22. 宮下哲典, 原 範和, 春日健作, 菊地正隆, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 他田真理, 柿田明

- 美, 池内 健 (2023) APOE の遺伝型とレアミスセンスバリエント : 臨床応用への可能性. *Dementia Jpn* 37 (2): 239-249
23. 柿田明美 (2023) てんかん原性脳病変の外科病理 : 皮質異形成と腫瘍. 特集 : All About Epilepsy (編 三村 將). *Brain Nerve* 75 (4): 335-339 医学書院, 東京
24. Ando K, Natsumeda M, Kawamura M, Shirakawa K, Okada M, Tsukamoto Y, Eda T, Watanabe J, Saito S, Takahashi H, Kakita A, Oishi M, Fujii Y (2023) Elevated ratio of type C lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas. *Thrombosis Res* 223: 36-43
25. Zhou Y, Tada M, Cai Z, Andhey PS, Swain A, Miller KR, Gilfillan S, Artyomov MN, Takao M, Kakita A, Colonna M (2023) Human early-onset dementia caused by DAP12 deficiency reveals a unique signature of dysregulated microglia. *Nat Immunol* 24 (3): 545-557
26. Fujita A, Kato M, Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tohyama J, Fukuda M, Ito Y, Baba S, Okanishi T, Enoki H, Fujimoto A, Yamamoto A, Kawamura K, Kato S, Honda R, Ono T, Shiraishi H, Egawa K, Shirai K, Yamamoto S, Hayakawa I, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Miyatake S, Mizuguchi T, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Kakita A, Matsumoto N (2023) An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformed lesions. *Acta Neuropathol Commun* 11 (1): 33
27. 小柳清光、橋本智代、和田 学、山崎峰雄、中原亜紗、柿田明美 (2023) グアム島と西ニューギニアの ALS (筋萎縮性側索硬化症) とは何であり、医学はそれらから何を学んだのか. *Clin Neurosci* 41 (3): 325-329
28. Saito Y, Sugai K, Atobe M, Sato N, Kakita A, Saito Y, Ohtsuki T, Iwasaki M, Sasaki M (2023) Periodic cycles of seizure clustering and suppression in children strongly suggest focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol* 65 (3): 431-436
29. Tojima M, Kobayashi K, Hitomi T, Ishibashi H, Yoshii D, Sainouchi M, Ayaki T, Shimotake A, Usami K, Maki T, Kakita A, Takahashi R, Ikeda A (2023) A super elderly autopsy case of benign adult familiar myoclonus epilepsy with a heterozygous mutation. *Epileptic Disord* 25 (1): 110-113
30. Saito R, Hara N, Tada M, Wakabayashi M, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2023) SYNE1-ataxia: clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 82 (3): 267-271
31. Nomura K, Suzuki H, Iimura Y, Mitsunashi T, Ueda T, Nishioka K, Fusegi K, Nakajima M, Kakita A, Sugano H (2023) Epilepsy surgery without lipoma removal for temporal lobe epilepsy associated with Sylvian fissure lipoma: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 165 (1): 265-269
32. Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, Ikeda T, Hamaguchi T, Kakita A, Yamada M, Ono K (2023) Cerebrospinal fluid biomarkers and Amyloid- β elimination from the brain in cerebral

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6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. Miki Y, Bettencourt C, Jaunmuktane Z, Holton JL, Warner TT, Wakabayashi K. Alzheimer's disease pathology concomitant with memory impairment in late-onset multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2023; 49: e12878.
2. Miki Y, Shibuya E, Yoshizawa T, Tomiyama M, Wakabayashi K. Is amyotrophic lateral sclerosis a prion-like disorder? *Neurol Sci* 2023; 44(7): 2587-2589.
3. Nakamura T, Nishijima H, Mori F, Kinoshita I, Kon T, Suzuki C, Wakabayashi K, Tomiyama M. Axon terminal hypertrophy of striatal projection neurons with levodopa-induced dyskinesia priming. *Frontiers Neuroscience* 2023; 17: 1169336.
4. Ishiyama S, Hasegawa T, Sugeno N, Kobayashi J, Yoshida S, Miki Y, Wakabayashi K, Fukuda M, Kawata Y, Nakamura T, Sato K, Ezura M, Kikuchi A, Takeda A, Aoki M. Sortilin acts as an endocytic receptor for α -synuclein fibril. *FASEB J* 2023; 37: e23017.
5. Mori F, Yasui H, Miki Y, Kon T, Arai A, Kurotaki H, Tomiyama M, Wakabayashi K. Colocalization of TDP-43 and stress granules at the early stage of TDP-43 aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol* 2023: e13215.
6. Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM, Sakurai K, Murayama S, Hasegawa K, Uchihara T, Toyoshima Y, Saito Y, Yabe I, Tanikawa S, Sugaya K, Hayashi K, Sano T, Takao M, Sakai M, Fujimura H, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Yokota O, Miki T, Iwasaki Y, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Tanaka M, Idezuka J, Kanazawa M, Aoki K, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Comm* 2023; 5(6): 1-19.
7. 三木 康生、若林 孝一. New MDS criteriaの注目点 -病理学の観点から-. *Brain Nerve* 2023; 75(2): 133-141.

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6年3月31日現在)

教授	大石 誠
准教授	長谷川 仁
特任准教授	棗田 学 (脳神経疾患先端治療研究部門)
助教	岡田 正康 (腫瘍病態学分野病態学分野)
助教	小倉 良介
博士課程大学院生	温城 太郎、斎藤 祥二、高橋 陽彦、澁谷 航平、渋間 啓

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)

- ・ 希少悪性脳腫瘍への独自腫瘍細胞株を用いた薬剤スクリーニングによる新規治療法開発
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 悪性神経膠腫表面抗原を標的とした術中光線免疫療法の確立
- ・ 脳腫瘍培養細胞株・マウスモデルを用いたプレシジョンメディシン確立の試み
- ・ 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
- ・ 脳腫瘍におけるSLFN11活性化および抗がん剤感受性増強の検討
- ・ 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
- ・ ソマトスタチン受容体を標的とした良性腫瘍へのNIR-PIT療法確立の研究
- ・ 難治性髄膜腫に対するSSTR2aを標的とした近赤外光線免疫療法の開発
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 脳動静脈奇形における体細胞変異の意義の解明
- ・ 頸部内頸動脈狭窄症におけるプラーク破綻同定のバイオマーカー開発

(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)

- ・ 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-kB 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遺体解剖実習
- ・ 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. Isogai M, Suzuki T, Kato S, Taniguchi Y, Hasegawa H, Oishi M, Fujii Y. A Case of Paradoxical Cerebral Embolism Due to Pulmonary Arteriovenous Fistula Mimicking Vertebral Artery Dissection With Wallenberg Syndrome. *Cureus*. 2023 Feb 2;15(2):e34564. doi: 10.7759/cureus.34564.
2. Ito Y, Fukuda M, Ota T, Oishi M. Unilateral chorea linked to cavernous haemangioma involving the putamen improved by surgery. *BMJ Case Rep*. 2023 Nov 21;16(11):e257218. doi: 10.1136/bcr-2023-257218.
3. Kondo N, Kanai T, Okada M. Rheumatoid Arthritis and Reactive Oxygen Species: A Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Apr 3;45(4):3000-3015. doi: 10.3390/cimb45040197.
4. Ogura R, Fujiwara H, Natsumeda M, Hiraishi T, Sano M, Oishi M. Preoperative interactive virtual simulation applying three-dimensional multifusion images using a haptic device for lumbosacral lipoma. *Childs Nerv Syst*. 2024 Apr;40(4):1129-1136. doi: 10.1007/s00381-023-06234-2.
5. Seto H, Ogura R, Hiraishi T, Tsukamoto Y, Saito T, Shibuma S, Shibuya K, Okamoto K, Oishi M, Fujii Y. Preoperative three-dimensional multifusion imaging aiding successful microvascular decompression of a cerebellopontine angle lipoma: associated hemifacial spasm. Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023 Mar 20;5(12):CASE2318. doi: 10.3171/CASE2318.
6. Shibuya K, Hasegawa H, Suzuki T, Fujiwara H, Shibuma S, Shida K, Oishi M. Usefulness of Y-shaped PulseRider-assisted coil embolization for basilar artery tip aneurysm with a misaligned axis: A case report. *Surg Neurol Int*. 2023 Aug 25;14:300. doi: 10.25259/SNI_449_2023.
7. Shibuya K, Hasegawa H, Suzuki T, Takahashi H, Nishiyama K, Oishi M, Fujii Y. Investigation of Mechanical Thrombectomy in Elderly Patients over 85 Years Old: A Multicenter Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2023 Sep 15;63(9):393-399. doi: 10.2176/jns-nmc.2023-0039.
8. Suzuki T, Hasegawa H, Okamoto K, Ando K, Shibuya K, Takahashi H, Saito S, Fujiwara H, Oishi M, Fujii Y. Usefulness of silent magnetic resonance angiography for intracranial aneurysms treated with a flow re-direction endoluminal device. *Interv Neuroradiol*. 2023 May 7;15910199231174546. doi: 10.1177/15910199231174546.
9. Suzuki T, Hasegawa H, Okamoto K, Shibuya K, Takahashi H, Fujiwara H, Oishi M, Fujii Y. Superior Visualization of Neovascularization with Silent Magnetic Resonance Angiography Compared to Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography After Bypass Surgery in Moyamoya Disease. *World Neurosurg*. 2023 Jul;175:e1292-e1299. doi: 10.1016/j.wneu.2023.04.119.
10. Takahashi H, Natsumeda M, On J, Watanabe J, Tada M, Shimizu H, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M, Takizawa J, Hayashi Y, Masaki Y, Kakita A, Fujii Y. Administration of glucocorticoids prior to liquid biopsy dramatically reduces the detection rate of MYD88 L265P mutation in cerebrospinal fluid of primary CNS lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2023 Jun;64(6):1219-1222. doi: 10.1080/10428194.2023.2199895.
11. Tsukamoto Y, Natsumeda M, Takahashi H, Ueno A, Sakai K, Shida K, Seto H, Saito T, Shibuma S, Nakayama Y, Tanaka Y, Nakano T, Ohta A, Maruyama K, Okada M, Eda T, Seki Y, Yoneoka Y, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Oishi M. Clinical, imaging, and molecular features of radiation-induced glioblastomas developing more than 20 years after radiation therapy for intracranial germinomatous germ cell tumor: illustrative cases. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023 Oct 16;6(16):CASE23361. doi: 10.3171/CASE23361.
12. Yamasaki F, Fudaba H, Asano K, Sasayama T, Natsumeda M, Shimabukuro T, Taguchi K, Koizumi S, Nakayama N, Fujii K, Nishibuchi I, Sugiyama K, Yoshida K, Yonezawa U, Yasutomo M, Kawasaki Y, Kakuta K, Katayama K, Tanaka K, Nagashima H, Tsukamoto Y, Ideguchi M, Nishizaki T, Kurozumi K, Hosoya T, Akita T,

- Kambe A. Multidrug chemotherapy, whole-brain radiation and cytarabine therapy for primary central nervous system lymphoma in elderly patients with dose modification based on geriatric assessment: study protocol for a phase II, multicentre, non-randomised study. *BMJ Open*. 2023 Apr 24;13(4):e071350. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071350.
13. Tsukamoto T, Natsumeda M, Takahashi H, On J, Seto H, Saito T, Shibuya K, Ogura R, Ito J, Okada M, Oishi M, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Fujii Y. Diffusely Infiltrating Gliomas With Poor Prognosis, TERT Promotor Mutations, and Histological Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma-Like Appearance Classify as Mesenchymal Type of Glioblastoma, IDH- wildtype by Methylation Analysis. *Neurosurgery practice*. 2023 June. Doi: 10.1227/neuprac.0000000000000040
 14. Nakata S, Murai J, Okada M, Takahashi H, Findlay TH, Malebranche K, Parthasarathy A, Miyashita S, Gabdulkaev R, Benkimoun I, Druillennec S, Chabi S, Hawkins E, Miyahara H, Tateishi K, Yamashita S, Yamada S, Saito T, On J, Watanabe J, Tsukamoto Y, Yoshimura J, Oishi M, Nakano T, Imamura M, Imai C, Yamamoto T, Takeshima H, Sasaki AT, Rodriguez FJ, Nobusawa S, Varlet P, Pouponnot C, Osuka S, Pommier Y, Kakita A, Fujii Y, Raabe EH, Eberhart CG, Natsumeda M. Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin. *Neuro Oncol*. 2023 May 4;25(5):899-912. doi: 10.1093/neuonc/noac243.
 15. Ando K, Natsumeda M, Kawamura M, Shirakawa K, Okada M, Tsukamoto Y, Eda T, Watanabe J, Saito S, Takahashi H, Kakita A, Oishi M, Fujii Y. Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas. *Thromb Res*. 2023 Mar;223:36-43. doi: 10.1016/j.thromres.2023.01.018.
 16. Kikuta H, Jinguji S, Sato T, Bakhit M, Hiruta R, Sato Y, Sekine R, Tanabe H, Okada M, Saito K, Fujii M. A Collision Tumor of Pit-1/SF-1-positive Double Pituitary Adenoma and a Craniopharyngioma Coexisting with Graves' Disease. *NMC Case Rep J*. 2023 Jun 6;10:169-175. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0396.
 17. Kitahara S, Kanazawa M, Natsumeda M, Sato A, Ishikawa M, Hara K, Tabe H, Makino K, Okamoto K, Fujita N, Kakita A, Fuji Y, Onodera O. Progressive conus medullaris lesions are suggestive of intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Neurol*. 2023 Oct;30(10):3236-3243. doi: 10.1111/ene.15941.
 18. 大倉良太, 吉田至誠, 高橋陽彦, 小倉良介, 柿田明美, 大石 誠, 藤井幸彦. 緊張型脳実質内気脳症の 1 例. *脳神経外科速報*, 33 (6), 824-825, 2023.
 19. 鈴木倫明, 長谷川仁, 渋谷航平, 齋藤太希, 高橋陽彦, 大石誠, 藤井幸彦. PICA and ASA involved type の出血性解離性椎骨動脈瘤に対し, 急性期にステント支援下コイル塞栓術を行い, 慢性期に OA-PICA bypass 併用コイル塞栓術を行なった一例. *脳卒中の外科*, 51: 513-519, 2023.
 20. 棗田 学, 温城太郎, 塚本佳広, 岡田正康, 小倉良介, 平石哲也, 大石 誠, 藤井幸彦. 当科における光線力学療法 の経験および次世代への挑戦. *日本レーザー医学会誌*, 2023.
 21. 岡田正康, 大石誠, 五十嵐道弘. ヒト神経軸索伸長機構における GAP-43 のリン酸化解析. *Medical Science Digest*;49(3),46-47,2023.
 22. 長谷川仁. 内頸動脈瘤 「未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術 100 のテクニック」. 中外医学社;p14-17,37-41,62-67,88-92,115-118,2023.
 23. 長谷川仁. 新時代を迎えた脳血管内治療 脳動静脈奇形<手技とデバイス編>. *脳神経外科*;51(2):265-277,2023.
 24. 長谷川仁. 二刀流術者のチーム運営について知る —新潟大学のチーム運営—. 二刀流術者のための脳血管障害手術テキスト 脳外速報増刊号;p170-173,2023.
 25. 棗田学. 小児型びまん性悪性グリオーマ. *脳神経外科*;51(5):876-883,2023.
 26. 棗田学. 悪性神経膠腫に対する免疫チェックポイント阻害療法. *医学のあゆみ*;287(3):219-220,2023.

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
3. 中枢神経系悪性リンパ腫に対する体細胞超変異異常を標的とした治療法の創出
横浜市立大学大学院 医学研究科
4. 脳腫瘍におけるSLFN11の機能解析
愛媛大学
5. 神経膠腫におけるがん代謝を標的とした治療法の開発
藤田医科大学
6. Bromodomain inhibitor as a novel radiosensitizer for diffuse midline glioma
Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham
7. Investigating the mechanism of enhanced cell invasion by BAI1 suppression in Glioblastoma
Department of Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

教授 小野寺 理 准教授 金澤 雅人 講師（病院） 須貝 章弘
助教（病院） 佐治 越爾 助教（病院） 石黒 敬信 助教 坪口 晋太郎
助教（病院） 安藤昭一朗 病院専任助教 大津 裕 病院専任助教 山岸 拓磨
技術職員 川口 さやか、保科 加奈
博士課程大学院生 中島 章博、金山 武史、山田 友美、森 秀樹、中村 航世
秋山 夏葵、五十嵐一也、小出 眞悟、北原 匠、小出 伸
羽入 龍太郎、本郷 祥子、渡邊 緑

II 研究活動

【多発性硬化症・視神経脊髄炎に関する研究】

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行った。

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2023」の作成委員を務めた。これまでにMSおよびNMOなどの臨床治験薬開発を20件行い、新薬開発を大きく推進した。

希少・難治性疾患であるMSとNMOを持つ患者が働きながら治療を受け、幸せな家庭生活を送ることができる持続可能な社会に向け、2019年3月、政府主催の「W20・国際女性会議」で講演した (<https://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000461874.pdf>)。米国ガシー・ジャクソン慈善財団主催の全米NMO患者会に招待され、研究の成果を発表した。日本多発性硬化症協会医学顧問団として社会活動を行った。「知ることから始める、多発性硬化症患者が輝く社会への転換」「30歳前後の女性に多い多発性硬化症」等のタイトルで取材を受け、京都新聞をはじめとするメディアに病気啓発に関する記事が掲載された。

【免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床像に関する検討】

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】

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、抗NMDA受容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。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基づく診断基準・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; 桑原聡 [千葉大学]) において、2022年度、全国疫学調査を行い、本邦におけるNMDA受容体抗体脳炎とleucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI1) 抗体脳炎の粗有病率と粗罹患率を推定した。NMDA受容体抗体脳炎とLGI1抗体脳炎の診断基準を作成し、日本神経学会より承認を受けた。

【POEMS症候群のサリドマイド治療に関する検討】

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】

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てきた。さらに、末梢血単核球の脳保護的形質転換の機序としてmiR-155-5p-低酸素誘導因子の系、脳内ミクログリアの修飾により、血管新生、神経軸索の進展を促進することを明らかにした (Neurotherapeutics. 2023;20:1369-1387)。また、低分子化合物によりマクロファージの神経細胞への分化誘導を示した (Front Cell Neurosci. 2023;17:1225504)。

【糖尿病を伴う脳梗塞に対する糖尿病治療薬メトホルミンによる神経保護効果】

金澤雅人を中心とする研究グループは、国立循環器病研究センターの服部頼都医長、猪原匡史部長らとの共同研究により、脳梗塞発症前にメトホルミンを内服しているときの神経保護効果を検討した (J Neurol Sci. 2024;456:122812)。現在治療が難しい脳梗塞 (脳小血管病) 症例において、脳梗塞発症前のメトホルミン内服が神経症状の重症度の軽減と退院時の症状改善に関係することを明らかにした。

【神経疾患に対するTEMPOガスの保護効果】

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ALSモデルマウスに対する保護効果を検討している。

【血管内大細胞型B細胞リンパ腫の臨床的特徴】

金澤雅人を中心とする研究グループは、脳研究所脳神経外科学分野の藁田学特任准教授、藤井幸彦教授 (研究当時)、同病理学分野の柿田明美教授と5つの協力病院との共同研究により、血管内大細胞型B細胞リンパ腫による脊髄病変の特徴を明らかにした (Eur J Neurol. 2023;30:3236-3243)。血管内大細胞型B細胞リンパ腫による脊髄病変は、脊髄の下端 (円錐部) に好発すること、脊髄障害は、脳障害が急性の経過をとるのに対して、緩徐に進行する経過をとることを明らかにした。

【大脳皮質基底核変性症の臨床的特徴】

金澤雅人、小野寺理らは、国立病院寄稿名古屋病院脳神経内科の齋場郁子部長（当時）を中心とするJapanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration (J-VAC study) の共同研究により、大脳皮質基底核変性症剖検例によける臨床像を明らかにした (Brain Commun, 2023 Nov 3;5(6):fcad296)。

【筋萎縮性側索硬化症に関する病態研究】

筋萎縮性側索硬化症は運動ニューロンが障害される神経変性疾患であり有効な治療法がない。その病態の中心はTDP-43タンパク質の異常な蓄積と機能低下にある。本研究では、基礎的な病態研究を積み重ね、最終的に、TDP-43の異常を軽減できる治療法の開発を目指している。2022年からAMED難治性疾患実用化研究事業において、「TDP-43 のエキシトロンに注目した、その発現・凝集制御による、筋萎縮性側索硬化症の治療法開発」(研究代表者：須貝章弘)を進めている。これに関連して、2つのPCT国際出願を行っている。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

(2023.01~2023.12)

1. Misato Ozawa, Rie Saito, Takuya Konno, Reiji Koide, Shigeru Fujimoto, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita. Marked laterality of olivopontocerebellar pathology in an autopsied patient with MSA: Implications for degeneration and α -synuclein propagation. J Neurol Neurosurg Psychiatry Month. 2023 Dec.
2. Ikuko Aiba, et al.; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. BRAIN COMMUNICATIONS. 2023 Dec. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad296>
3. Natsuki Akiyama, Takayuki Yamashiro, Itaru Ninomiya, Masahiro Uemura, Yorito Hattori, Masafumi Ihara, Osamu Onodera, Masato Kanazawa. Neuroprotective effects of oral metformin before stroke on cerebral small-vessel disease. Journal of the Neurological Sciences. 2023 Nov. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.122812>
4. 小出眞悟、石原智彦、小野寺理. 脊髄小脳変性症の眼球運動の特徴や異常. 神経眼科. 2023 Nov;40(3):222-228.
5. Akihiro Sugai, Takuma Yamagishi, Shingo Koide, and Osamu Onodera. Chapter 13 The Multifaceted Regulation of TDP-43 Condensates at the Intersection of Physiology and Pathology: Implications for Neurodegenerative Diseases. Phase Separation in Living Cells Benefits and Risks. 2023 Oct. 253-270.
6. Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Hokari, Asuka Nagai, Nobumasa Aoki, Satoshi Watanabe, Toshiyuki Koya, Masato Kanazawa, Hideaki Nakayama, Toshiaki Kikuchi, Takayoshi Shimohata. Variation of respiratory and pulse events in multiple system atrophy. Parkinsonism and Related Disorders. 2023 Oct;115:
7. 小出眞悟、須貝章弘、小野寺理. ALS 病態のカギを握る液-液相分離. 実験医学. 2023 Sep;41(12)増刊:37-43.
8. 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 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 2023. 2023 年 9 月発行. 医学書院. 東京. ISBN 978-4-260-05353-2
9. Saito A, Yokono T, Sumiyoshi T, Kawachi I, Uchiyama M. A Comparative Study of Face-to-Face and Online Interprofessional Education Models for Nursing Students in Japan: A Cross-Sectional Survey. Education sciences 2023;13(9):937. <https://doi.org/10.3390/educsci13090937>
10. Itaru Ninomiya, Akihide Koyama, Yutaka Otsu, Osamu Onodera, Masato Kanazawa. Regeneration of the cerebral cortex by direct chemical reprogramming of macrophages into neuronal cells in acute ischemic stroke. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2023 Aug;vol17:
11. 金澤雅人、春日健作、島田斉、池内健、小野寺理. 進行性核上性麻痺の新規治療法開発一どのように臨

床試験を成功させるか - . 神経治療. 2023 Aug;40(3):259-265.

12. 渡邊緑, 河内泉. 第3章 状況ごとの診療のコツ, エキスパートが教えます! 8. MS・NMOSD・ADEMを含めた自己免疫性中枢神経疾患を考えるタイミング. レジデントノート増刊. 救急、プライマリ・ケアでの神経診療がわかる、できる! ~重要疾患を見抜く病歴聴取・神経診察を脳神経内科のエキスパートがやさしく教えます」安藤孝志編集. 25(8):1499(193)-1510(204), 2023. 羊土社, 東京. 2023年7月20日発行. ISBN 978-4-7581-2702-8
13. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Kuwana M, Kawachi I, Kirino Y, Ishigatsubo Y, Takeno M. Effect of Infliximab on Chronic Progressive Behcet's Disease: Influence of the Timing of Introduction on the Patient Outcome. Intern Med. 2023 Jun 21. doi: 10.2169/internalmedicine.1969-23. Online ahead of print.
14. Yutaka Otsu, Masahiro Hatakeyama, Takeshi Kanayama, Natsuki Akiyama, Itaru Ninomiya, Kaoru Omae, Taisuke Kato, Osamu Onodera, Takayoshi Shimohata, Masato Kanazawa. Oxygen-Glucose Deprived Peripheral Blood Mononuclear Cells Protect Against Ischemic Stroke. Neurotherapeutics. 2023 Jun. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01398-w>
15. Yusran Ady Fitrah, Yo Higuchi, Norikazu Hara, Takayoshi Tokutake, Masato Kanazawa, Kazuhiro Sanpei, Tomone Taneda, Akihiko Nakajima, Shin Koide, Shintaro Tsuboguchi, Midori Watanabe, Junki Fukumoto, Shoichiro Ando, Tomoe Sato, Yohei Iwafuchi, Aki Sato, Hideki Hayashi, Takanobu Ishiguro, Hayato Takeda, Toshiaki Takahashi, Nobuyoshi Fukuhara, Kensaku Kasuga, Akinori Miyashita, Osamu Onodera and Takeshi Ikeuchi. Heterogenous Genetic, Clinical, and Imaging Features in Patients with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Carrying NOTCH2NLC Repeat Expansion. Brain Sciences. 2023 Jun;13(6):955-968.
16. Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara, Sachiko Hirokawa, and Osamu Onodera. Machine Learning Approach for the Prediction of Age-Specific Probability of SCA3 and DRPLA by Survival Curve Analysis. Neurology: Genetics. 2023 Jun;9(3). doi:10.1212/NXG.000000000200075
17. Masahiro Uemura, Sho Kitahara, Taisuke Kato, Hiroaki Nozaki, Shoichiro Ando, Tomohiko Ishihara & Osamu Onodera. Inappropriate interpretation of non-pathogenic HTRA1 variant as pathogenic. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2023 May. <https://doi.org/10.1002/acn3.51817>
18. Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara and Osamu Onodera. Accuracy of a machine learning method based on structural and locational information from AlphaFold2 for predicting the pathogenicity of TARDBP and FUS gene variants in ALS. BMC Bioinformatics. 2023 May;24(1):1-14.
19. 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症の治療. 下畑享良編集. 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック. 2023年5月1日発行. 29-42頁. 金芳堂. 京都. ISBN 978-4-7653-1956-0
20. 小出眞悟、須貝章弘、小野寺理. ALS—どこまでわかり、どこまで治るか. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2023 Mar;41(3):338-341.
21. 荻根沢真也、石原智彦、小野寺理. 運動ニューロン疾患. 神経診療がわかる現場の教科書(じほう). 2023 Feb. 486-492.
22. 小池佑佳、小野寺理. 代謝性異常. 神経診療がわかる現場の教科書(じほう). 2023 Feb. 493-497.
23. Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. Journal of Neurol. 2023 Feb;270(2):1011-1018. doi: 10.1007/s00415-022-11453-9.
24. 上村昌寛、小野寺理. CARASIL-原因究明の歴史. CLINICAL NEUROSCIENCE. 2023 Jan;41(1):81-83.

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) 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。

(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

(3) ALS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ALS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

I 研究組織（構成員 令和6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 助教 畠山 公大
特任助手 村木 美子 特任助手 大湊 詩保 特任助手 松田 豪
特任助手 富士 淑恵 特任助手 丸山 美穂

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

客員講師 木村 篤史

技術職員 計良 妙

医局秘書 佐藤 直子、松崎 励奈、遠藤 智代

博士課程大学院生 Mikhail Ratanov

修士課程大学院生 柴山 夏蓮

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、複数の大学、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。同時に、国内外企業と連携した臨床研究や、画像解析技術の開発と臨床実装を目指した研究も行っている。令和3年度から量子科学技術研究開発機構(QST)および複数の製薬企業とアライアンス事業として連携していた第1期（量子イメージング創薬アライアンス・脳とこころ）から、令和5年度に組織体制を見直した第2期（トータルステージ脳疾患創薬アライアンス）への移行に伴い、「アカデミック・パートナー」としてゲスト参加していた当センターは、「アカデミア会員」として格上げされ、運営に参画することになった。これにより、引き続き QST と連携して新規脳病態 PET イメージング技術を立ち上げた。さらに、令和5年度より本学

題の検討、ルール策定、ならびに効果的な教育法を開発するための研究を開始し、令和6年度には関連課題の科研費にも採択をされた。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Nakamura K, Kuroha Y, Hatakeyama M, Kimura AM, Nakamura Y, Murakami Y, Watanabe M, Igarashi H, Takahashi T, Shimada H. Corticobasal syndrome mimicking Foix-Chavany-Marie syndrome with suggested 4-repeat tauopathy by tau PET. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):838.
2. Hirata K, Matsuoka K, Tagai K, Endo H, Tatebe H, Ono M, Kokubo N, Oyama A, Shinotoh H, Takahata K, Obata T, Dehghani M, Near J, Kawamura K, Zhang MR, Shimada H, Yokota T, Tokuda T, Higuchi M, Takado Y. Altered Brain Energy Metabolism Related to Astrocytes in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol.* 2023. doi: 10.1002/ana.26797. Online ahead of print.
3. Kitamura S, Kimura Y, Takahata K, Moriguchi S, Kubota M, Shimada H, Endo H, Takado Y, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Serotonergic Neurotransmission in Limbic Regions May Reflect Therapeutic Response of Depressive Patients: A PET Study With 11C-WAY-100635 and 18F-MPPF. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(7):474-482.
4. Oya M, Matsuoka K, Kubota M, Fujino J, Tei S, Takahata K, Tagai K, Yamamoto Y, Shimada H, Seki C, Itahashi T, Aoki YY, Ohta H, Hashimoto RI, Sugihara G, Obata T, Zhang MR, Suhara T, Nakamura M, Kato N, Takado Y, Takahashi H, Higuchi M. Increased glutamate and glutamine levels and their relationship to astrocytes and dopaminergic transmissions in the brains of adults with autism. *Sci Rep.* 2023;13(1):11655.
5. Villemagne VL, Leuzy A, Bohorquez SS, Bullich S, Shimada H, Rowe CC, Bourgeat P, Lopresti B, Huang K, Krishnadas N, Fripp J, Takado Y, Gogola A, Minhas D, Weimer R, Higuchi M, Stephens A, Hansson O, Doré V; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the AIBL research group. CenTauR: Toward a universal scale and masks for standardizing tau imaging studies. *Alzheimers Dement (Amst).* 2023;15(3):e12454.
6. Matsuoka K, Takado Y, Tagai K, Kubota M, Sano Y, Takahata K, Ono M, Seki C, Matsumoto H, Endo H, Shinotoh H, Sahara Y, Obata T, Near J, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Shimada H, Higuchi M. Two pathways differentially linking tau depositions, oxidative stress, and neuronal loss to apathetic phenotypes in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 2023;444:120514.
7. Matsumoto H, Tagai K, Endo H, Matsuoka K, Takado Y, Kokubo N, Shimada H, Goto T, Goto TK, Higuchi M. Association of Tooth Loss with Alzheimer's Disease Tau Pathologies Assessed by Positron Emission Tomography. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(3):1253-1265.

8. Nunomura H, Kasahara T, Hatano T, Shimada H, Takado Y, Endo H, Inoshita A, Inomata A, Murofushi T, Misawa S, Machida Y, Imai H. Case report: Saccadic ping-pong gaze in progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Front Neurol.* 2023;14:1100931.
9. Yoshizaki T, Minatani S, Namba H, Takeda A, Kawabe J, Mizuta H, Wada Y, Mawatari A, Watanabe Y, Shimada H, Higuchi M, Itoh Y. Tau accumulates differently in four subtypes of Alzheimer's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience.* 2023;11(4):231-238.
10. Nakajima A, Yanagimura F, Saji E, Shimizu H, Toyoshima Y, Yanagawa K, Arakawa M, Hokari M, Yokoseki A, Wakasugi T, Okamoto K, Takebayashi H, Fujii C, Itoh K, Takei Y, Ohara S, Yamada M, Takahashi H, Nishizawa M, Igarashi H, Kakita A, Onodera O, Kawachi I. Stage-dependent cellular immunity orchestrates NMOSD pathology: significance of netting neutrophils and resident memory T cells in situ. *Acta Neuropathol*, in press (IF 12.7)
11. Satoshi Ueki, Yuji Suzuki, Yukimi Nakamura, Hironaka Igarashi. Age-Dependent Changes in Regulation of Water Inflow Into the Vitreous Body. *Investigative ophthalmology & visual science* 64(12) 22-22 2023年9月1日 (IF 4.4)
12. Matsuda M, Itoh K, Sugai T, Hoshiyama Y, Kikuchi T, Terai S. Improving diagnostic performance of coronavirus disease 2019 rapid antigen testing through computer-based feedback training using open-source experimental psychology software. *J Infect Chemother.* 2024 Apr;30(4):292-299. doi: 10.1016/j.jiac.2023.10.019.
13. Yagi, C, Morita Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumil S, Takahashi K, Watanabe M, Itoh K, Suzuki Y, Igarashi H, Horii A. Changes in functional connectivity among vestibulo-visuosomatosensory and spatial cognitive cortical areas in persistent postural-perceptual dizziness: Resting-state fMRI studies before and after visual stimulation. *Front Neurol.* 2023 Jul 24;14:1215004. doi: 10.3389/fneur.2023.1215004.
14. Murakami Y, Fujita Y, Fushiki H. Synthesis and Preliminary Evaluation of an ¹⁸F-Labeled Oleate Analog to Image Fatty Acid Beta-Oxidation in the Absence of Metabolic Defluorination. *Mol Imaging Biol.*, 25, 495-502 (2023).
15. 脳と水、五十嵐博中、老年精神医学雑誌 34 (5) 401-408, 2023.
16. 伊藤浩介 霊長類における脳の時間の進化 *Clinical Neuroscience* 41(8), 1075-1078, 2023.

IV 共同研究

- (1) 研究題目 脳異常蛋白蓄積疾患予防・治療のための先制医療（令和3年度～）
研究内容 MRI・PETを用いた脳異常蛋白蓄積疾患の発症前診断法を開発・確立すると

共に、開発された化合物であるアクアポリン4促進剤TGN-073を治療に応用し、異常蓄積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)、東京大学、東京医科歯科大学、精神神経センター、慶応大学、京都府立大学、東京都立大学 |
| (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 | 加齢による脳内環境変容メカニズムの解明（令和5年度～） |
| 研究内容 | 加齢によるライソゾーム機能低下を反映すると想定される、TMEM106B凝集体可視化技術を開発し、加齢と脳内異常蛋白蓄積との関連を明らかにする。 |
| 参加機関 | 量子科学技術研究開発機構 |
| (4) 研究題目 | タウPET標準化手法確立のための国際多施設共同研究（令和3年度～） |
| 研究内容 | 異なるタウPETリガンドを用いた研究データを比較可能にするための、標準化手法を確立する。 |
| 参加機関 | Pittsburgh大学、Austin Hospital、Lund大学、Genentech Inc.、Life Molecular Imaging、Melbourne大学、CSIRO、Florey Institute、Skåne大学、量子科学技術研究開発機構 |
| (5) 研究題目 | 脳老化可視化技術の開発と脳機能リザーブ本態の解明（令和5年度～） |
| 研究内容 | 加齢による異常たんぱく処理機構の機能低下を反映する「TMEM106B凝集体の定量可視化技術」を含む脳老化評価技術を開発し、神経障害発現における脳加齢の役割について解明する。 |
| 参加機関 | 量子科学技術研究開発機構 |
| (6) 研究題目 | 脳画像研究への患者・市民参画と画像などの収集・保管に関するELSIについての学際共創プロジェクト研究 |
| 研究内容 | 精神・神経疾患研究への患者・市民参画や脳組織標本などの収集・保管のELSI(倫理的・法的・社会的課題)に関する基礎調査研究を行う。 |
| 参加機関 | 東京通信大学 |
| (7) 研究題目 | 脳病態評価に資する脳画像解析プログラム開発（令和5年度～） |
| 研究内容 | 脳病態評価に資する脳画像解析プログラム開発に関する共同研究を行う。 |
| 参加機関 | 株式会社Splink |
| (8) 研究題目 | アスタチンの安定化構造探索と脳腫瘍等治療薬の開発（令和5年度～） |
| 研究内容 | 放射性アスタチンおよびヨウ素の安定化構造探索を行い、脳腫瘍等の難治性がんの治療薬開発研究に応用する。 |
| 参加機関 | 量子科学技術研究開発機構、アルファフュージョン株式会社 |

遺伝子機能解析学分野

I 研究組織（構成員：令和6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	長谷川 舞衣	特任助手	大滝 悠莉
特任助手	大日方 藍				
技術職員	月江 珠緒				
技術補佐員	佐藤 康平、工藤 結子、小竹 葵、鶴巻 美穂子				
事務補佐員	桑山 恵美子				
博士課程大学院生	五十嵐 一也（神経内科）、Alfi Raudatil Jannah、渡邊 緑（神経内科）				
修士課程大学院生	大日方 藍（社会人枠）				

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、AMED「認知症疾患コホートを活用したゲノム統合解析による認知症層別化と脳内病態メカニズムの解明」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

1. Hayashi H, Saito R, Tanaka H, **Hara N**, Koide S, Yonemochi Y, Ozawa T, Hokari M, Toyoshima Y, **Miyashita A**, Onodera O, Okamoto K, **Ikeuchi T**, Nakajima T, Kakita A. Clinicopathologic features of two unrelated autopsied patients with Charcot-Marie-Tooth disease carrying MFN2 gene mutation. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Dec 20;11(1):207. doi: 10.1186/s40478-023-01692-w. PMID: 38124143; PMCID: PMC10734194.
2. Millar PR, Gordon BA, Wisch JK, Schultz SA, Benzinger TL, Cruchaga C, Hassenstab JJ, Ibanez L,

- Karch C, Llibre-Guerra JJ, Morris JC, Perrin RJ, Supnet-Bell C, Xiong C, Allegri RF, Berman SB, Chhatwal JP, Chrem Mendez PA, Day GS, Hofmann A, **Ikeuchi T**, Jucker M, Lee JH, Levin J, Lopera F, Niimi Y, Sanchez-Gonzalez VJ, Schofield PR, Sosa-Ortiz AL, Voglein J; Dominantly Inherited Alzheimer Network; Bateman RJ, Ances BM, McDade EM. Advanced structural brain aging in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Dec 19;18(1):98. doi: 10.1186/s13024-023-00688-3. PMID: 38111006; PMCID: PMC10729487.
3. Rahmani F, Brier MR, Gordon BA, McKay N, Flores S, Keefe S, Hornbeck R, Ances B, Joseph-Mathurin N, Xiong C, Wang G, Raji CA, Libre-Guerra JJ, Perrin RJ, McDade E, Daniels A, Karch C, Day GS, Brickman AM, Fulham M, Jack CR Jr, la La Fougere C, Reischl G, Schofield PR, Oh H, Levin J, Voglein J, Cash DM, Yakushev I, **Ikeuchi T**, Klunk WE, Morris JC, Bateman RJ, Benzinger TLS; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). T1 and FLAIR signal intensities are related to tau pathology in dominantly inherited Alzheimer disease. *Hum Brain Mapp.* 2023 Dec 15;44(18):6375-6387. doi: 10.1002/hbm.26514. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37867465; PMCID: PMC10681640.
 4. Shirzadi Z, Schultz SA, Yau WW, Joseph-Mathurin N, Fitzpatrick CD, Levin R, Kantarci K, Preboske GM, Jack CR Jr, Farlow MR, Hassenstab J, Jucker M, Morris JC, Xiong C, Karch CM, Levey AI, Gordon BA, Schofield PR, Salloway SP, Perrin RJ, McDade E, Levin J, Cruchaga C, Allegri RF, Fox NC, Goate A, Day GS, Koeppe R, Chui HC, Berman S, Mori H, Sanchez-Valle R, Lee JH, Rosa-Neto P, Ruthirakuhan M, Wu CY, Swardfager W, Benzinger TLS, Sohrabi HR, Martins RN, Bateman RJ, Johnson KA, Sperling RA, Greenberg SM, Schultz AP, Chhatwal JP; Dominantly Inherited Alzheimer Network* and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Etiology of White Matter Hyperintensities in Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2023 Dec 1;80(12):1353-1363. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3618. PMID: 37843849; PMCID: PMC10580156. (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)
 5. Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, **Ikeuchi T**, Tokumaru AM, Sakurai K, Murayama S, Hasegawa K, Uchihara T, Toyoshima Y, Saito Y, Yabe I, Tanikawa S, Sugaya K, Hayashi K, Sano T, Takao M, Sakai M, Fujimura H, Takigawa H, Adachi T, Hanajima R, Yokota O, Miki T, Iwasaki Y, Kobayashi M, Arai N, Ohkubo T, Yokota T, Mori K, Ito M, Ishida C, Tanaka M, Idezuka J, Kanazawa M, Aoki K, Aoki M, Hasegawa T, Watanabe H, Hashizume A, Niwa H, Yasui K, Ito K, Washimi Y, Mukai E, Kubota A, Toda T, Nakashima K; J-VAC study group. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun.* 2023 Nov 3;5(6):fcad296. doi: 10.1093/braincomms/fcad296. Erratum in: *Brain Commun.* 2024 Feb 12;6(1):fcae028. doi: 10.1093/braincomms/fcae028. PMID: 38090279; PMCID: PMC10715783.
 6. Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Neuroimaging biomarkers of glial activation for predicting the annual cognitive function decline in patients with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2023 Nov;114:214-220. doi: 10.1016/j.bbi.2023.08.027. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37648003.
 7. Murakami H, Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ohmichi T, Mori Y, Asano M, Kanemoto M, Baba Y, Tsukie T, **Ikeuchi T**, Ono K. IgG index of cerebrospinal fluid can reflect pathophysiology associated with Lewy bodies in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2023 Sep 15;452:120760. doi: 10.1016/j.jns.2023.120760. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37544209.
 8. Yokota O, Miki T, Nakashima-Yasuda H, Ishizu H, Haraguchi T, Ikeda C, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Takenoshita S, Terada S, Takaki M. Amygdala granular fuzzy astrocytes are independently associated

with both LATE neuropathologic change and argyrophilic grains: a study of Japanese series with a low to moderate Braak stage. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Sep 11;11(1):148. doi: 10.1186/s40478-023-01643-5. PMID: 37697414; PMCID: PMC10496338.

9. Le Guen Y, Luo G, Ambati A, Damotte V, Jansen I, Yu E, Nicolas A, de Rojas I, Peixoto Leal T, **Miyashita A**, Bellenguez C, Lian MM, Parveen K, Morizono T, Park H, Grenier-Boley B, Naito T, Kucukali F, Talyansky SD, Yogeshwar SM, Sempere V, Satake W, Alvarez V, Arosio B, Belloy ME, Benussi L, Boland A, Borroni B, Bullido MJ, Caffarra P, Clarimon J, Daniele A, Darling D, Debette S, Deleuze JF, Dichgans M, Dufouil C, During E, Duzel E, Galimberti D, Garcia-Ribas G, Garcia-Alberca JM, Garcia-Gonzalez P, Giedraitis V, Goldhardt O, Graff C, Grunblatt E, Hanon O, Hausner L, Heilmann-Heimbach S, Holstege H, Hort J, Jung YJ, Jurgen D, Kern S, Kuulasmaa T, Lee KH, Lin L, Masullo C, Mecocci P, Mehrabian S, de Mendonca A, Boada M, Mir P, Moebus S, Moreno F, Nacmias B, Nicolas G, Niida S, Nordestgaard BG, Papenberg G, Papma J, Parnetti L, Pasquier F, Pastor P, Peters O, Pijnenburg YAL, Pinol-Ripoll G, Popp J, Porcel LM, Puerta R, Perez-Tur J, Rainero I, Ramakers I, Real LM, Riedel-Heller S, Rodriguez-Rodriguez E, Ross OA, Royo LJ, Rujescu D, Scarmeas N, Scheltens P, Scherbaum N, Schneider A, Seripa D, Skoog I, Solfrizzi V, Spalletta G, Squassina A, van Swieten J, Sanchez-Valle R, Tan EK, Tegos T, Teunissen C, Thomassen JQ, Tremolizzo L, Vyhnaek M, Verhey F, Waern M, Wiltfang J, Zhang J; EADB; GR@ACE study group; DEGESCO consortium; DemGene; EADI; GERAD; Asian Parkinson's Disease Genetics consortium; Zetterberg H, Blennow K, He Z, Williams J, Amouyel P, Jessen F, Kehoe PG, Andreassen OA, Van Duin C, Tsolaki M, Sanchez-Juan P, Frikke-Schmidt R, Sleegers K, Toda T, Zettergren A, Ingelsson M, Okada Y, Rossi G, Hiltunen M, Gim J, Ozaki K, Sims R, Foo JN, van der Flier W, **Ikeuchi T**, Ramirez A, Mata I, Ruiz A, Gan-Or Z, Lambert JC, Greicius MD, Mignot E. Multiancestry analysis of the HLA locus in Alzheimer's and Parkinson's diseases uncovers a shared adaptive immune response mediated by *HLA-DRB1*04* subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Sep 5;120(36):e2302720120. doi: 10.1073/pnas.2302720120. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37643212; PMCID: PMC10483635.
10. Johnson ECB, Bian S, Haque RU, Carter EK, Watson CM, Gordon BA, Ping L, Duong DM, Epstein MP, McDade E, Barthelemy NR, Karch CM, Xiong C, Cruchaga C, Perrin RJ, Wingo AP, Wingo TS, Chhatwal JP, Day GS, Noble JM, Berman SB, Martins R, Graff-Radford NR, Schofield PR, **Ikeuchi T**, Mori H, Levin J, Farlow M, Lah JJ, Haass C, Jucker M, Morris JC, Benzinger TLS, Roberts BR, Bateman RJ, Fagan AM, Seyfried NT, Levey AI; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Cerebrospinal fluid proteomics define the natural history of autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):1979-1988. doi: 10.1038/s41591-023-02476-4. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37550416; PMCID: PMC10427428.
11. McKay NS, Gordon BA, Hornbeck RC, Dincer A, Flores S, Keefe SJ, Joseph-Mathurin N, Jack CR, Koeppe R, Millar PR, Ances BM, Chen CD, Daniels A, Hobbs DA, Jackson K, Koudelis D, Massoumzadeh P, McCullough A, Nickels ML, Rahmani F, Swisher L, Wang Q, Allegri RF, Berman SB, Brickman AM, Brooks WS, Cash DM, Chhatwal JP, Day GS, Farlow MR, la Fougere C, Fox NC, Fulham M, Ghetti B, Graff-Radford N, **Ikeuchi T**, Klunk W, Lee JH, Levin J, Martins R, Masters CL, McConathy J, Mori H, Noble JM, Reischl G, Rowe C, Salloway S, Sanchez-Valle R, Schofield PR, Shimada H, Shoji M, Su Y, Suzuki K, Voglein J, Yakushev I, Cruchaga C, Hassenstab J, Karch C, McDade E, Perrin RJ, Xiong C, Morris JC, Bateman RJ, Benzinger TLS; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging methods and datasets within the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). *Nat Neurosci.* 2023 Aug;26(8):1449-1460. doi: 10.1038/s41593-023-01359-8. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37429916;

PMCID: PMC10400428.

12. Sato H, **Kasuga K**, Isoo N, Hayashi T, **Ikeuchi T**, Hori Y, Tomita T. Soluble form of the APP fragment, sAPP_β, positively regulates tau secretion. *Neurosci Res.* 2023 Aug;193:63-70. doi: 10.1016/j.neures.2023.03.002. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36967088.
13. **Kasuga K**, Tsukie T, Kikuchi M, Tokutake T, Washiyama K, Shimizu S, Yoshizawa H, Kuroha Y, Yajima R, Mori H, Arakawa Y, Onda K, **Miyashita A**, Onodera O, Iwatsubo T, **Ikeuchi T**; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The clinical application of optimized AT(N) classification in Alzheimer's clinical syndrome (ACS) and non-ACS conditions. *Neurobiol Aging.* 2023 Jul;127:23-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.03.007. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37030016.
14. Ishiguro T, Konno T, **Hara N**, Zhu B, Okada S, Shibata M, Saika R, Kitano T, Toko M, Nezu T, Hama Y, Kawazoe T, Takahashi-Iwata I, Yabe I, Sato K, Takeda H, Toda S, Nishimiya J, Teduka T, Nozaki H, **Kasuga K**, **Miyashita A**, Onodera O, **Ikeuchi T**. Novel partial deletions, frameshift and missense mutations of CSF1R in patents with CSF1R-related leukoencephalopathy. *Eur J Neurol.* 2023 Jul;30(7):1861-1870. doi: 10.1111/ene.15796. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36943150.
15. Xiong C, McCue LM, Buckles V, Grant E, Agboola F, Coble D, Bateman RJ, Fagan AM, Benzinger TLS, Hassenstab J, Schindler SE, McDade E, Moulder K, Gordon BA, Cruchaga C, Day GS, **Ikeuchi T**, Suzuki K, Allegri RF, Voglein J, Levin J, Morris JC; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Cross-sectional and longitudinal comparisons of biomarkers and cognition among asymptomatic middle-aged individuals with a parental history of either autosomal dominant or late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023 Jul;19(7):2923-2932. doi: 10.1002/alz.12912. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36640138; PMCID: PMC10345163.
16. Fitrah YA, Higuchi Y, **Hara N**, Tokutake T, Kanazawa M, Sanpei K, Taneda T, Nakajima A, Koide S, Tsuboguchi S, Watanabe M, Fukumoto J, Ando S, Sato T, Iwafuchi Y, Sato A, Hayashi H, Ishiguro T, Takeda H, Takahashi T, Fukuhara N, **Kasuga K**, **Miyashita A**, Onodera O, **Ikeuchi T**. Heterogenous Genetic, Clinical, and Imaging Features in Patients with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Carrying *NOTCH2NLC* Repeat Expansion. *Brain Sci.* 2023 Jun 15;13(6):955. doi: 10.3390/brainsci13060955. PMID: 37371433; PMCID: PMC10296744.
17. Horie K, Li Y, Barthelemy NR, Gordon B, Hassenstab J, Benzinger TLS, Fagan AM, Morris JC, Karch CM, Xiong C, Allegri R, Mendez PC, **Ikeuchi T**, **Kasuga K**, Noble J, Farlow M, Chhatwal J, Day G, Schofield PR, Masters CL, Levin J, Jucker M, Lee JH, Roh JH, Sato C, Sachdev P, Koyama A, Reyderman L, Bateman RJ, McDade E; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Change in Cerebrospinal Fluid Tau Microtubule Binding Region Detects Symptom Onset, Cognitive Decline, Tangles, and Atrophy in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1158-1172. doi: 10.1002/ana.26620. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36843330; PMCID: PMC10238659.
18. Hata S, Saito H, Kakiuchi T, Fukumoto D, Yamamoto S, **Kasuga K**, Kimura A, Moteki K, Abe R, Adachi S, Kinoshita S, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Saito T, Saido TC, Yamamoto T, Nishimura M, Taru H, Sobu Y, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, **Ikeuchi T**, Tsukada H, Ouchi Y, Suzuki T. Brain p3-A1c_β peptide restores neuronal viability impaired by Alzheimer's amyloid β -peptide. *EMBO Mol Med.* 2023 May 8;15(5):e17052. doi: 10.15252/emmm.202217052. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36994913; PMCID: PMC10165357.
19. Edahiro A, Okamura T, Arai T, **Ikeuchi T**, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyanaga K, Awata S. Initial symptoms of early-onset dementia in Japan: nationwide survey. *Psychogeriatrics.* 2023 May;23(3):422-433. doi: 10.1111/psyg.12949. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36814116.

20. Kommaddi RP, Verma A, Muniz-Terrera G, Tiwari V, Chithanathan K, Diwakar L, Gowaikar R, Karunakaran S, Malo PK, Graff-Radford NR, Day GS, Laske C, Voglein J, Nubling G, **Ikeuchi T**, **Kasuga K**; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN); Ravindranath V. Sex difference in evolution of cognitive decline: studies on mouse model and the Dominantly Inherited Alzheimer Network cohort. *Transl Psychiatry*. 2023 Apr 12;13(1):123. doi: 10.1038/s41398-023-02411-8. PMID: 37045867; PMCID: PMC10097702.
21. Ishikawa R, Wada K, **Ikeuchi T**. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmental glia with diffuse cerebral microbleeds: case report. *Acta Neurol Belg*. 2023 Apr;123(2):739-741. doi: 10.1007/s13760-022-02110-z. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36207627.
22. Kondo T, Yada Y, **Ikeuchi T**, Inoue H. CDiP technology for reverse engineering of sporadic Alzheimer's disease. *J Hum Genet*. 2023 Mar;68(3):231-235. doi: 10.1038/s10038-022-01047-8. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35680997; PMCID: PMC9968655.
23. **Miyashita A**, Kikuchi M, **Hara N**, **Ikeuchi T**. Genetics of Alzheimer's disease: an East Asian perspective. *J Hum Genet*. 2023 Mar;68(3):115-124. doi: 10.1038/s10038-022-01050-z. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35641666; PMCID: PMC9968656.
24. Saito R, **Hara N**, Tada M, Wakabayashi M, **Miyashita A**, Nishizawa M, Onodera O, **Ikeuchi T**, Kakita A. SYNE1-ataxia: clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2023 Feb 21;82(3):267-271. doi: 10.1093/jnen/nlac120. PMID: 36525394.
25. Yokota O, Miki T, Ishizu H, Haraguchi T, Kishimoto Y, Takenoshita S, **Hara N**, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Terada S, Yamada N. Four-repeat tauopathies and late-onset psychiatric disorders: Etiological relevance or incidental findings? *Neuropathology*. 2023 Feb;43(1):51-71. doi: 10.1111/neup.12820. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35774036.
26. Voglein J, Franzmeier N, Morris JC, Dieterich M, McDade E, Simons M, Preische O, Hofmann A, Hassenstab J, Benzinger TL, Fagan A, Noble JM, Berman SB, Graff-Radford NR, Ghetti B, Farlow MR, Chhatwal JP, Salloway S, Xiong C, Karch CM, Cairns N, Perrin RJ, Day G, Martins R, Sanchez-Valle R, Mori H, Shimada H, **Ikeuchi T**, Suzuki K, Schofield PR, Masters CL, Goate A, Buckles V, Fox NC, Chrem P, Allegri R, Ringman JM, Yakushev I, Laske C, Jucker M, Hoglinger G, Bateman RJ, Danek A, Levin J; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Pattern and implications of neurological examination findings in autosomal dominant Alzheimer disease. *Alzheimers Dement*. 2023 Feb;19(2):632-645. doi: 10.1002/alz.12684. Epub 2022 May 24. PMID: 35609137; PMCID: PMC9684350.
27. Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Watanabe A, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Involvement of inflammation in the medial temporal region in the development of agitation in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study. *Psychogeriatrics*. 2023 Jan;23(1):126-135. doi: 10.1111/psyg.12915. Epub 2022 Nov 20. PMID: 36403981; PMCID: PMC10100091.
28. Uemura M, Hatano Y, Nozaki H, Ando S, Kondo H, Hanazono A, Iwanaga A, Murota H, Osakada Y, Osaki M, Kanazawa M, Kanai M, Shibata Y, Saika R, Miyatake T, Aizawa H, **Ikeuchi T**, Tomimoto H, Mizuta I, Mizuno T, Ishihara T, Onodera O. High frequency of *HTRAI* and *ABCC6* mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Jan;94(1):74-81. doi: 10.1136/jnnp-2022-329917. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261288; PMCID: PMC9763231.
29. Watanabe Y, Hirao Y, **Kasuga K**, Kitamura K, Nakamura K, Yamamoto T. Urinary proteome profiles associated with cognitive decline in community elderly residents-A pilot study. *Front Neurol*. 2023 Mar

16;14:1134976. doi: 10.3389/fneur.2023.1134976. eCollection 2023.

30. Boerwinkle AH, Gordon BA, Wisch J, Flores S, Henson RL, Butt OH, McKay N, Chen CD, Benzinger TLS, Fagan AM, Handen BL, Christian BT, Head E, Mapstone M, Rafii MS, O'Bryant S, Lai F, Rosas HD, Lee JH, Silverman W, Brickman AM, Chhatwal JP, Cruchaga C, Perrin RJ, Xiong C, Hassenstab J, McDade E, Bateman RJ, Ances BM; Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome; Dominantly Inherited Alzheimer Network*. Comparison of amyloid burden in individuals with Down syndrome versus autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):55-65. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00408-2. (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)
31. O'Connor A, Rice H, Barnes J, Ryan NS, Liu KY, Allegri RF, Berman S, Ringman JM, Cruchaga C, Farlow MR, Hassenstab J, Lee JH, Perrin RJ, Xiong C, Gordon B, Levey AI, Goate A, Graff-Radford N, Levin J, Jucker M, Benzinger T, McDade E, Mori H, Noble JM, Schofield PR, Martins RN, Salloway S, Chhatwal J, Morris JC, Bateman R, Howard R, Reeves S, Fox NC; Dominantly Inherited Alzheimer Network*. First presentation with neuropsychiatric symptoms in autosomal dominant Alzheimer's disease: the Dominantly Inherited Alzheimer's Network Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 May;94(5):403-405. doi: 10.1136/jnnp-2022-329843. Epub 2022 Dec 15. (*, including **Kasuga K** and **Ikeuchi T**)
32. **池内健**. 疾患修飾薬時代の APOE 遺伝学的検査の臨床的意義. *医学のあゆみ* 287(13): 937-941, 2023.
33. **池内健**, 小出玲爾, 辻省次, 小野寺理. DRPLA - 原因究明の歴史. *Clinical Neuroscience* 41(1): 28-30, 2023.
34. **池内健**. 認知症バイオマーカー診断の医学的意義とガイドライン. *Dementia Japan* 37:40-46, 2023
35. **池内健**. ゲノム・遺伝子からみた認知症診断. *脳神経内科* 98:164-170, 2023
36. **池内健**. アルツハイマー病のゲノム医療：現状と展望. *老年期認知症研究会誌* 23:99-104, 2023
37. **池内健**. 栄養学的な観点からみた認知症. *Dementia Japan* 37:217-222, 2023
38. **池内健**. 認知症診断における体液バイオマーカーの Update. *クリニシャン* 70:68-74, 2023
39. **池内健**. 脳脊髄液中の認知症マーカーの臨床応用. *臨床検査* 67:517-521, 2023
40. **池内健**. Alzheimer 病の疾患修飾療法：バイオマーカーによる対象者選択と効能評価. *脳神経内科* 99:232-236, 2023
41. 金澤雅人, **春日健作**, 島田斉, **池内健**, 小野寺理. 進行性核上性麻痺の新規治療法開発 - どのように臨床試験を成功させるか -. *神経治療学* 40(3): 259-265, 2023.
42. **春日健作**. アルツハイマー病の脳脊髄液バイオマーカー - AT (N) 分類から 5 年. *医学のあゆみ* 287(13): 922-929, 2023.
43. **春日健作**. アルツハイマー病の病態を反映した体液バイオマーカー. *老年精神医学雑誌* 34(5): 462-474, 2023.
44. **春日健作**. アルツハイマー型認知症の診断におけるバイオマーカーの最新知見. *老年精神医学雑誌* 34(増刊-1): 61-68, 2023.
45. **春日健作**. AT (N) 分類と体液バイオマーカー. *臨床画像* 39(8): 862-867, 2023.
46. **春日健作**. 認知症診断でバイオマーカーを活かすために知っておくべきこと. *自律神経 (suppl)*: 65-65, 2023.
47. **宮下哲典**. アルツハイマー病の GWAS. *医学のあゆみ* 287(13): 942-950, 2023.
48. **宮下哲典**, 大日藍, 他田 理, 阿部 学, 柿田明美, **池内健**. APOE のレアミスセンスバリエント. *BIO Clinica* 38(7): 602-603, 2023.
49. **宮下哲典**, **原範和**, **春日健作**, 菊地正隆, 尾崎浩一, 新飯田俊平, 他田真理, 柿田明美, **池内健**. APOE の遺伝型とレアミスセンスバリエント：臨床応用への可能性. *Dementia Japan* 37(2): 239-249, 2023.

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：「認知症疾患コホートを活用したゲノム統合解析による認知症層別化と脳内病態メカニズムの解明」

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

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

教授	笹岡 俊邦	准教授	福田 七穂	助教	小田 佳奈子
特任助手	足立 周子	特任助手	阿部 紗也香	特任助手	桑原 沙耶香
特任助手	佐々木 綾音	特任助手	鈴木 康浩	特任助手	中村 古都
事務補佐員	久住 真由美	事務補佐員	野澤 佳世		
技術職員	那須野 純映	技術職員	作間 赳法	技術職員	齊藤 奈英
技術職員	平澤 克哉				

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、運動調節や学習・記憶の仕組みの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、モデル動物開発分野と共同して、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た。
- (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、多種の神経疾患においてRNA結合タンパク質の遺伝子変異が報告されている。当分野では遺伝子改変マウスを用いてRNA結合タンパク質の神経組織における機能解析を進めている。
- (4) モデル動物の作製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、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、デグー、イヌ、ブタ、ニホンザル、マーモセット、メダカ、ゼブラフィッシュなどの多様な実験動物の飼育・実験環境を提供している。また、マウスの体外受精、胚移植、胚・精子の凍結保存などの発生・生殖工学技術を用いた研究支援を行っている。さらに、近年ではゲノム編集技術を用いた遺伝子改変動物の作製も研究支援として進めており、学内における動物実験の推進を目指している。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Fukuda N, Fukuda T, Percipalle P, Oda K, Takei N, Czaplinski K, Touhara K, Yoshihara Y, Sasaoka T. Axonal mRNA binding of hnRNP A/B is crucial for axon targeting and maturation of olfactory sensory neurons. *Cell Reports*, 2023 Apr 20;42(5):112398. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112398>
- (2) Cheung A, Konno K, Imamura Kawasawa Y, Matsui A, Abe M, Sakimura K, Sasaoka T, Uemura T, Watanabe M, and Futai K: Neurexins in serotonergic neurons regulate serotonin transmission and complex mouse behaviors. *eLife*, 2023 Jan 25:12:e85058. doi: 10.7554/eLife.85058.
- (3) Jia W, Kawahata I, Cheng A, Sasaki T, Sasaoka T, Fukunaga K. Amelioration of Nicotine-Induced Conditioned Place Preference Behaviors in Mice by an FABP3 Inhibitor. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 2;24(7):6644. doi: 10.3390/ijms24076644.PMID: 37047614; PMCID: PMC10095245.
- (4) Suzuki Y, Nakamoto C, Watanabe-Iida I, Watanabe M, Takeuchi T, Sasaoka T, Abe M, Sakimura K. Quantitative analysis of NMDA receptor subunits proteins in mouse brain. *Neurochem Int*. 2023 May; 165: 105517. doi: 10.1016/j.neuint.2023.105517.Epub 2023 Mar 11. PMID: 36913980.
- (5) Hirayama R, Taketsuru H, Nakatsukasa E, Natsume R, Saito N, Adachi S, Kuwabara S, Miyamoto J, Miura S, Fujisawa N, Maeda Y, Takao T, Abe M, Sasaoka T, Sakimura K. Production of marmoset eggs and embryos from xenotransplanted ovary tissues *Scientific Reports*, 13, 18196 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45224-x>

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製・解析実験、胚操作による生殖工学実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 令和5年度 新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究（プロジェクト型）
研究課題名：遺伝子改変マウスの神経活動を記録し、パーキンソン病の病態生理を解明する
研究代表者：知見 聡美 助教（生理学研究所） 他6件
- (2) 令和5年度 新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究（連携資源利用型）
研究課題名：運動ニューロン変性に関与する翻訳後修飾の同定
研究代表者：佐藤 俊哉 教授（北里大学） 他5件
- (3) 令和5年度 新潟大学脳研究所 国際共同研究
研究課題名：Production of transgenic mouse lines for labeling retinal cell types and analyses of their roles in visual function
研究代表者：Keisuke Yonehara Assoc. Prof./Group Leader（DANDRITE, Aarhus University, Denmark） 他3件

モデル動物開発分野

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

教授（兼）	笹岡 俊邦	准教授	阿部 学	特任助手	望月 雪絵
特任助手	内山 澄香	技術職員	夏目 里恵	非常勤講師	崎村 建司
技術補佐員	矢部 恵稚子、大堀 千洋、石本 菜穂子、早坂 香織、小幡 桃子、小林 智子				

II 研究活動

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

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

ト作製法を確立した。さらに、精巣形成不全マウスにラット ES 細胞を導入して胚盤胞補完法によりマウス体内でラット精子を作出し、顕微授精に適用することで産子が得られたことから、安価で容易に遺伝子改変ラットが作製できる技術の開発に成功したと言える。また、この技術を最近ヒト脳機能解析のモデル動物として注目されている霊長類のマーモセットに応用しようと現在取り組んでいる。従来廃棄されていた実験死動物や病死したマーモセット卵巣の供与を受け、それらの卵巣をヌードマウスに移植して成熟卵を取得する手法の開発をおこなっている。また、胚盤胞補完法により遺伝子改変マーモセットの精子を取得すべく基礎的な条件検討をおこなっている。

- 4) 我々は、C57BL/6 系統マウスから独自に ES 細胞株 RENKA を樹立して、コンディショナルノックアウトを中心に脳機能解析に資する遺伝子改変マウスを 500 系統以上樹立して脳研究コミュニティに供与してきた。これらの活動は、新学術研究「包括脳」、それに引き続き新学術研究「モデル動物支援プラットフォーム」の事業として継続されている。さらに新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究の柱の一つとして支援事業展開をおこなっている。マウス作製支援プラットフォーム事業として令和 5 年度は 13 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・共同研究で令和 5 年度は 4 件の支援をおこなった。

以上、この 13 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 231 編 (令和 5 年度、23 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. Katano, T., Konno, K., Takao, K., Abe, M., Yoshikawa, A., Miyakawa, T., Sakimura, K., Watanabe, M., Ito, S., and Kobayashi, T. (2023). Brain-enriched guanylate kinase-associated protein, a component of the post-synaptic density protein complexes, contributes to learning and memory. *Sci Rep* 13, 22027. 10.1038/s41598-023-49537-9.
2. Sato, T., Sugaya, T., Talukder, A.H., Tsushima, Y., Sasaki, S., Uchida, K., Sato, T., Ikoma, Y., Sakimura, K., Fukuda, A., et al. (2023). Dual action of serotonin on local excitatory and inhibitory neural circuits regulating the corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 35, e13351. 10.1111/jne.13351.
3. Yamaguchi, Y., Maekawa, Y., Kabashima, K., Mizuno, T., Tainaka, M., Suzuki, T., Dojo, K., Tominaga, T., Kuroiwa, S., Masubuchi, S., et al. (2023). An intact pituitary vasopressin system is critical for building a robust circadian clock in the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2308489120. 10.1073/pnas.2308489120.
4. Hirayama, R., Taketsuru, H., Nakatsukasa, E., Natsume, R., Saito, N., Adachi, S., Kuwabara, S., Miyamoto, J., Miura, S., Fujisawa, N., et al. (2023). Production of marmoset eggs and embryos from xenotransplanted ovary tissues. *Sci Rep* 13, 18196. 10.1038/s41598-023-45224-x.
5. Honda, A., Nozumi, M., Ito, Y., Natsume, R., Kawasaki, A., Nakatsu, F., Abe, M., Uchino, H., Matsushita, N., Ikeda, K., et al. (2023). Very-long-chain fatty acids are crucial to neuronal

polarity by providing sphingolipids to lipid rafts. *Cell Rep*, 113195. 10.1016/j.celrep.2023.113195.

6. Matsui, N., Tanaka, K., Ishida, M., Yamamoto, Y., Matsubara, Y., Saika, R., Iizuka, T., Nakamura, K., Kuriyama, N., Matsui, M., et al. (2023). Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of Stiff-Person Syndrome in a Japanese Nationwide Survey. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 10. 10.1212/nxi.0000000000200165.

7. Nishida, K., Matsumura, S., Uchida, H., Abe, M., Sakimura, K., Badea, T.C., and Kobayashi, T. (2023). Brn3a controls the soma localization and axonal extension patterns of developing spinal dorsal horn neurons. *PLoS One* 18, e0285295. 10.1371/journal.pone.0285295.

8. Tanaka, K., Kezuka, T., Ishikawa, H., Tanaka, M., Sakimura, K., Abe, M., and Kawamura, M. (2023). Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment of Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Autoantibody-Associated Disorders Focusing on Optic Neuritis with Consideration of Autoantibody-Binding Sites: A Review. *Int J Mol Sci* 24. 10.3390/ijms241713368.

9. Zhao, C., Ries, C., Du, Y., Zhang, J., Sakimura, K., Itoi, K., and Deussing, J.M. (2023). Differential CRH expression level determines efficiency of Cre- and Flp-dependent recombination. *Front Neurosci* 17, 1163462. 10.3389/fnins.2023.1163462.

10. Yamagata, S., Talukder, A.H., Murasawa, S., Niioka, K., Kumagai, N., Takagi, M., Kawamura, M., Natsume, R., Abe, M., Uchida, K., et al. (2023). Vasopressin expressed in hypothalamic CRF neurons causes impaired water diuresis in secondary adrenal insufficiency. *Endocrinology*. 10.1210/endo/bqad109.

11. Tanaka, K. (2023). [Paraneoplastic Neurologic Syndromes]. *Brain Nerve* 75, 755-762. 10.11477/mf.1416202411.

12. Ishido, H., Chiba, S., Takahashi, H., Isa, M., Ogawa, Y., Kubota, H., Imanishi, A., Omori, Y., Ono, T., Tsutsui, K., et al. (2023). Characteristics of hypersomnia due to inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *BMJ Neurol Open* 5, e000428. 10.1136/bmjno-2023-000428.

13. Ikeda, R., Noshiro, D., Morishita, H., Takada, S., Kageyama, S., Fujioka, Y., Funakoshi, T., Komatsu-Hirota, S., Arai, R., Ryzhii, E., et al. (2023). Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *Embo j*, e113349. 10.15252/embj.2022113349.

14. Abe, M., Yaguchi, H., Kudo, A., Nagai, A., Shirai, S., Takahashi-Iwata, I., Matsushima, M., Nakamura, N., Isahaya, K., Yamano, Y., et al. (2023). Sez6l2 autoimmunity in a large cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 94, 667-668. 10.1136/jnnp-2022-330194.
2023/6/1

15. Hagiwara, A., Mizutani, A., Kawamura, S., Abe, M., Hida, Y., Sakimura, K., and Ohtsuka, T. (2023). Critical Role of the Presynaptic Protein CAST in Maintaining the Photoreceptor Ribbon Synapse Triad. *Int J Mol Sci* *24*, 10.3390/ijms24087251.
16. Suzuki, Y., Nakamoto, C., Watanabe-Iida, I., Watanabe, M., Takeuchi, T., Sasaoka, T., Abe, M., and Sakimura, K. (2023). Quantitative analysis of NMDA receptor subunits proteins in mouse brain. *Neurochem Int* *165*, 105517. 10.1016/j.neuint.2023.105517.
17. Mukai, Y., Li, Y., Nakamura, A., Fukatsu, N., Iijima, D., Abe, M., Sakimura, K., Itoi, K., and Yamanaka, A. (2023). Cre-dependent ACR2-expressing reporter mouse strain for efficient long-lasting inhibition of neuronal activity. *Sci Rep* *13*, 3966. 10.1038/s41598-023-30907-2.
18. Singh, M., Sapkota, K., Sakimura, K., Kano, M., Cowell, R.M., Overstreet-Wadiche, L., Hablitz, J.J., and Nakazawa, K. (2023). Maturation of GABAergic Synaptic Transmission From Neocortical Parvalbumin Interneurons Involves N-methyl-D-aspartate Receptor Recruitment of Cav2.1 Channels. *Neuroscience* *513*, 38-53. 10.1016/j.neuroscience.2023.01.007.
19. Yoshimatsu, S., Nakajima, M., Sonn, I., Natsume, R., Sakimura, K., Nakatsukasa, E., Sasaoka, T., Nakamura, M., Serizawa, T., Sato, T., et al. (2023). Attempts for deriving extended pluripotent stem cells from common marmoset embryonic stem cells. *Genes Cells* *28*, 156-169. 10.1111/gtc.13000.
20. Abe, M., Nakatsukasa, E., Natsume, R., Hamada, S., Sakimura, K., Watabe, A.M., and Ohtsuka, T. (2023). A novel technique for large-fragment knock-in animal production without ex vivo handling of zygotes. *Sci Rep* *13*, 2245. 10.1038/s41598-023-29468-1.
21. Aoyagi, K., Yamashita, S.I., Akimoto, Y., Nishiwaki, C., Nakamichi, Y., Udagawa, H., Abe, M., Sakimura, K., Kanki, T., and Ohara-Imaizumi, M. (2023). A new beta cell-specific mitophagy reporter mouse shows that metabolic stress leads to accumulation of dysfunctional mitochondria despite increased mitophagy. *Diabetologia* *66*, 147-162. 10.1007/s00125-022-05800-8.
22. Cheung, A., Konno, K., Imamura, Y., Matsui, A., Abe, M., Sakimura, K., Sasaoka, T., Uemura, T., Watanabe, M., and Futai, K. (2023). Neurexins in serotonergic neurons regulate neuronal survival, serotonin transmission, and complex mouse behaviors. *Elife* *12*. 10.7554/eLife.85058.
23. Morooka, M., Hiraga, A., Tanaka, K., Yoshizaki, S., Koide, K., and Kuwabara, S. (2023). Two Cases of Encephalitis without Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Successfully Treated with Ovarian Teratoma Resection and Immunotherapy. *Intern Med* *62*, 1817-1820. 10.2169/internalmedicine.0447-22.

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、北海道大学、関西医科大学、他
- (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、大阪大学、熊本大学、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 株式会社安評センター、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 武田薬品工業株式会社、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6年3月31日現在）

教授 小野寺 理（兼任）
准教授 加藤 泰介
助教 小池 佑佳
特任助手 廣川 祥子 特任助手 鷲田 彩

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。本教室では、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。この成果をもとに、脳小血管病に対する治療法開発に向けた研究に取り組んでいる。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の研究を行っている。さらに、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は中年期以降に発症し、運動野の神経細胞を主体に、核蛋白TDP-43が細胞質に異常蓄積する神経変性疾患である。当教室では、ALSの原因遺伝子の同定から、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。とくに、孤発性/遺伝性ALSの両者において、TDP-43の発現量調節に関わる基礎的なメカニズムの解明研究及び治療法開発を進めている。また、運動野におけるエピジェネティックな加齢性変化が、TDP-43発現調節機構を乱すことを見出している。これは、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、ALS原因遺伝子の解析について、当研究所の病理学分野と連携し、病理学的に診断が確定したALS連続症例における遺伝学的、生化学的な解析を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara and Osamu Onodera. Accuracy of a machine learning method based on structural and locational information from AlphaFold2 for predicting the pathogenicity of TARDBP and FUS gene variants in ALS. BMC Bioinformatics 2023; 24(1): 1-14.
2. Masahiro Uemura, Sho Kitahara, Taisuke Kato, Hiroaki Nozaki, Shoichiro Ando, Tomohiko Ishihara & Osamu Onodera. Inappropriate interpretation of non-pathogenic HTRA1 variant as pathogenic. Annals of Clinical and Translational Neurology 2023; doi.org/10.1002/acn3.51817.
3. 小出眞悟、須貝章弘、小野寺理. ALS病態のカギを握る液-液相分離. 実験医学 2023; 41(12)増刊: 37-43.

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6年3月31日現在)

<松井研究室>

教授 松井 秀彰 准教授 菱田 竜一 准教授 山中 智行
助教 大塚 堯慶 助教 Godfried Dougnon 特任助教 酒井 晶子
特任助手 松井 典子 特任助手 伊藤 愛 遺伝医療センター助教 入月 浩美
技術職員 小林 科野
博士課程大学院生 古寺 一樹、Mohammad Nazmul Islam、Ummay Ayman、Anjali Praveen
修士課程大学院生 佐藤 夏美
学部生 石黒 航平

<杉江研究室>

准教授 杉江 淳 特任助教 新田 陽平 特任助教 小坂 二郎
特任助手 杉江 歩美
技術職員 西山 花音、長谷川 芙美子

II 研究活動

松井グループ

脳疾患～アルツハイマー病・パーキンソン病・筋萎縮性側索硬化症などの神経難病、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、そして更には発達障害・精神疾患など～はその多くが治療や対処が困難で、罹患数が多い疾患や障がいも多く、医学的・社会的に非常に重要な課題である。脳疾患というと非常に複雑でヒト特有のものと考えられるかもしれない。しかし様々な生き物がヒトと同様の脳疾患に自然経過や老化の過程で罹患する。例えば私たちの研究室ではアフリカメダカが老化の過程でパーキンソン病に非常に酷似した病態を呈することを明らかにし、そのことからヒト脳疾患の新たな病態解明に繋がる知見を多数得ている。様々な動物の認知症も時折ニュースや論文レベルで散見される。さらにパーキンソン病の原因分子である α シヌクレインは魚類から登場する分子であり、アルツハイマー病の原因分子であるアミロイド前駆タンパク質は進化の過程で魚や昆虫にも存在する。私たちの研究室では**小型魚類を中心とした様々な研究対象**、**最新の脳病態科学と進化的手法**、**脳研究所が誇るブレインバンク**、**20～50年後のAIができない研究手法**を融合する。そして脳疾患の進化的な起源を解明すること、脳疾患の原因となる分子の生理機能の理解などに立脚した脳病態の根本的な理解をすること、その両輪を相乗的に前進させ、

1. 難病を克服する
2. 障害を支え合う
3. 科学の歴史を刻む

の3つを目指す。脳疾患の本質を明らかにし、克服すべき脳疾患に対する研究成果は産学連携・創薬研究・予防医学などに発展させ、その治療と人々の健康長寿に貢献する。一方で、共存すべき障がいや老化とはどのようにして共生していくかを積極的に提案する。

杉江グループ

私たちの研究室では、「神経細胞の頑健性のメカニズム解明」および「神経系疾患研究への貢献」に焦点を当てている。我々の研究は、神経細胞が過度な活動にどのように耐え、その耐性が神経変性疾患においてどのように変化するかを探索している。この研究の一環として、ショウジョウバエの視神経細胞を用いた光刺激による神経の過活動モデルを開発し、その分子病態機構を解明している。さらに、機械学習を活用した

自動定量化プログラム「MeDUsA」を開発し、神経細胞の頑健性に関連する分子の同定と病態解明を進めている。

また、ショウジョウバエを利用して遺伝子変異の病的意義を明らかにし、希少疾患や優性遺伝性視神経萎縮などの神経疾患研究に貢献している。ショウジョウバエの利用は、時間とコストの制約がある中でも多くの未解明な遺伝子変異の効果を効率的に検証することを可能にする。ショウジョウバエのシンプルさと迅速な遺伝学的解析は、ヒト疾患研究を補完し、新しい治療法の開発へと繋がる可能性がある。我々は、基礎研究と臨床研究の架け橋として機能し、神経の生存メカニズムの解明から神経疾患への理解、さらには診断への貢献を目指している。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. **Matsui, H.***, Ito, S., Matsui, H., Ito, J., Gabdulkaev, R., Hirose, M., Yamanaka, T., Koyama, A., Kato, T., Tanaka, M., Uemura, N., Matsui, N., Hirokawa, S., Yoshihama, M., Shimosawa, A., Kubo, S., Iwasaki, K., Hasegawa, M., Takahashi, R., Hirai, K., Kakita, A., Onodera, O. Phosphorylation of α -Synuclein at T64 Results in Distinct Oligomers and Exerts Toxicity in models of Parkinson's Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 120(23):e2214652120, 2023. プレスリリース: https://www.bri.niigata-u.ac.jp/research/result/20230601_matsui_pressrelease.pdf
2. Otsuka, T., **Matsui, H.*** Fish models for exploring mitochondrial dysfunction affecting neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(8):7079, 2023.
3. Dorigo, A., Valishetti, K., Hetsch, F., **Matsui, H.**, Jochen C., Meier, J.C., Namikawa, K., Köster, R. Functional regionalization of the differentiating cerebellar Purkinje cell population occurs in an activity-dependent manner. *Front. Mol. Neurosci.*, 16:1166900, 2023.
4. **松井秀彰***. 動物の多様な脳をモデルとした疾患研究. *Clinical Neuroscience* 41(12): 1611-1615, 2023
5. Yamada M, **Nitta Y**, Uehara T, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Tamura M, Ayabe S, Yoshiki A, Maeno A, Saga Y, Furuse T, Yamada I, Okamoto N, Kosaki K, **Sugie A.*** Heterozygous loss-of-function DHX9 variants are associated with neurodevelopmental disorders: Human genetic and experimental evidences. *Eur. J. Med. Genet.* 66(8) 104804-104804 (2023)
6. Vetro A, Pelorosso C, Balestrini S, Masi A, Hambleton S, Argilli E, Conti V, Giubolini S, Barrick R, Bergant G, Writzl K, Bijlsma EK, Brunet T, Cacheiro P, Mei D, Devlin A, Hoffer MJV, Machol K, Mannaioni G, Sakamoto M, Menezes MP, Courtin T, Sherr E, Parra R, Richardson R, Roscioli T, Scala M, von Stülpnagel C, Smedley D, Torella A, Tohyama J, Koichihara R, Hamada K, Ogata K, Suzuki T, **Sugie A**, van der Smagt JJ, van Gassen K, Valence S, Vittery E, Malone S, Kato M, Matsumoto N, Ratto GM, Guerrini R. Stretch-activated ion channel TMEM63B associates with developmental and epileptic encephalopathies and progressive neurodegeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 110 (8), 1356–1376. (2023)
7. Itai T[#], **Sugie A[#]**, **Nitta Y**, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, Okamoto N, Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N. [#] equal contribution. A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes. *Sci. Rep.* 13(1):975. (2023)
8. **Nitta Y**, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubková K, Uehara T, Watanabe K, Kosaki K, Suzuki T, Tavosanis G, **Sugie A.*** Direct evaluation of neuroaxonal degeneration with the causative genes of neurodegenerative diseases in drosophila using the automated axon quantification system, MeDUsA. *Hum. Mol. Genet.* 32(9):1524-1538. (2023)
9. **Osaka J**, Yasuda H, Watanuki Y, Kato Y, Nitta Y, **Sugie A**, Sato M, Suzuki T. Identification of genes regulating stimulus-dependent synaptic assembly in Drosophila using an automated synapse quantification system. *Genes Genet. Syst.* 97(6):297-309. (2023)

IV 共同研究

(1) 研究題目：「老化における細胞外廃棄の生理学、およびその破綻による加齢関連疾患の病態生理学」
研究内容：老化・加齢関連疾患における細胞外廃棄の役割を明らかにし、新たな病態の解明に結びつける。
参加機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科脳機能形態学分野 矢野真人准教授、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

(2) 研究題目：「異所性の DNA がもたらす老化・加齢関連疾患・感染症病態の網羅的比較解析」

研究内容：核由来の異所性 DNA、ミトコンドリア由来の異所性 DNA、ウイルスの DNA、それぞれが惹起する細胞応答と個体の表現型を比較し、老化・加齢関連疾患・感染症病態の病態の理解に結びつける。

参加機関：新潟大学医学部保健学科検査技術科学専攻 渡邊香奈子准教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科ウイルス学 垣花太一助教

(3) 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

(4) 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

脳神経疾患先端治療研究部門

I 研究組織（構成員 令和6年3月31日現在）

部門長 小野寺 理 副部門長 大石 誠
特任准教授 石原 智彦 特任准教授 棗田 学 （五十音順）
技術職員 村上 珠美

II 研究活動

研究面では、兩名共に昨年度までの研究内容に引継ぎ従事している。

石原の担当分野では、脳研究所病理学分野と連携し、筋萎縮性側索硬化症（ALS）原因遺伝子の網羅的解析を行い、新規原因遺伝子の同定を進めている。また令和4年度までに実施した脊髄小脳変性症6型に対する本学主導の医師主導治験の結果をまとめ、論文投稿中である。また医療データとAIを活用した研究を脳神経内科 畠野医師と推進している。本年度は脊髄小脳変性症の発症予測、新規遺伝子変異の病原性予測について論文を発表し、Human genetics Asia 招待学会にて、招待口演を行った。

棗田の担当分野では、脳研究所病理学分野と連携し、悪性脳脊髄腫瘍の病理学的・遺伝学的解析を進めている。また、脳腫瘍のドライバー遺伝子変異を髄液や血液から検出するliquid biopsyを積極的に行っており、複数の論文を掲載した。さらには稀少脳腫瘍の培養細胞株を樹立し、新規治療法を開発する方法を確立し、国内外の多くの研究施設と共同研究を展開している。

III 論文

- 1) Mishima K, Nishikawa R, Narita Y, Mizusawa J, Sumi M, Koga T, Sasaki N, Kinoshita M, Nagane M, Arakawa Y, Yoshimoto K, Shibahara I, Shinojima N, Asano K, Tsurubuchi T, Sasaki H, Asai A, Sasayama T, Momii Y, Sasaki A, Nakamura S, Kojima M, Tamaru JI, Tsuchiya K, Gomyo M, Abe K, Natsumeda M, Yamasaki F, Katayama H, Fukuda H. Randomized phase III study of high-dose methotrexate and whole-brain radiotherapy with/without temozolomide for newly diagnosed primary CNS lymphoma: JCOG1114C. *Neuro Oncol*, Apr 6;25(4):687-698, 2023.
- 2) Yamasaki F, Fudaba H, Asano K, Sasayama T, Natsumeda M, Shimabukuro T, Taguchi K, Koizumi S, Nakayama N, Fujii K, Nishibuchi I, Sugiyama K, Yoshida S, Nakayama N, Momii Y, Kawasaki Y, Kakuta K, Katayama K, Tanaka K, Nagashima H, Tsukamoto Y, Ideguchi M, Nishizaki T, Kurozumi K, Hosoya T, Akita T, Kambe A. Study protocol for a phase II, multicentre, non-randomised study of multidrug chemotherapy, whole-brain radiation, and cytarabine therapy for primary central nervous system lymphoma in elderly patients with dose modification based on geriatric assessment. *BMJ Open*, Apr 24;13(4):e071350, 2023.
- 3) Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara*, Osamu Onodera. Accuracy of a machine learning method based on structural and locational information from AlphaFold2 for predicting the pathogenicity of TARDBP and FUS gene variants in ALS. *BMC*

- 4) Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara*, Sachiko Hirokawa, Osamu Onodera. Machine Learning Approach for the Prediction of Age-Specific Probability of SCA3 and DRPLA by Survival Curve Analysis. *Neurol Genet.* 2023 May 4;9(3):e200075.
- 5) Nakata S, Murai J, Okada M, Takahashi H, Findlay TH, Malebranche K, Parthasarathy A, Miyashita S, Gabdulkaev R, Benkimoun I, Druillennec S, Chabi S, Hawkins E, Miyahara H, Tateishi K, Yamada S, Saito T, On J, Watanabe J, Tsukamoto Y, Yoshimura J, Oishi M, Nakano T, Imamura M, Imai C, Yamamoto T, Sasaki AT, Rodriguez FJ, Nobusawa S, Varlet P, Pouponnot C, Osuka S, Pommier Y, Kakita A, Fujii Y, Raabe EH, Eberhart CG, Natsumeda M*. Epigenetic upregulation of *Schlafen11* renders WNT- and SHH- activated medulloblastoma sensitive to cisplatin. *Neuro Oncol*, May 4; 25(5):899-912, 2023.
- 6) 棗田学*, 温城太郎、渡邊潤、塚本佳広、岡田正康、小倉良介、平石哲也、大石誠、藤井幸彦. 当科における光線力学療法の経験および次世代への挑戦. *日本レーザー医学会誌* 44 巻 2 号 (2023 年 6 月 発刊) Page 95-101.
- 7) Tsukamoto Y, Natsumeda M, Takahashi H, On J, Seto H, Saito T, Shibuya K, Ogura R, Ito J, Okada M, Oishi M, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Fujii Y. Diffusely infiltrating gliomas with poor prognosis, TERT promotor mutations and histological anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma-like appearance classify as mesenchymal type of glioblastoma, IDH-wildtype by methylation analysis. *Neurosurg Practice*, Jun;4(2):1-11, 2023.
- 8) Takahashi H, Natsumeda M*, On J, Watanabe J, Tada M, Shimizu H, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M, Takizawa J, Hayashi Y, Masaki Y, Kakita A, Fujii Y. Administration of glucocorticoids prior to liquid biopsy dramatically reduces the detection rate of MYD88 L265P mutation in cerebrospinal fluid of primary CNS lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*, Jun;64(6):1219-1222, 2023.
- 9) 北原匠、石原智彦、小野寺理 ほか. 医学と医療の最前線 遺伝性脳小血管病の解明による脳小血管病の制御、*日本内科学会雑誌* 112 巻 7 号 (2023 年 7 月 発行) Page1286-1291
- 10) 出眞悟、石原智彦、小野寺理. 【神経変性疾患の眼球運動異常】脊髄小脳変性症の眼球運動の特徴や異常、*小神経眼科* 40 巻 3 号 (2023 年 9 月 発行) Page222-2289.
- 11) 棗田学*. 小児びまん性悪性グリオーマ. *脳神経外科*, Sep;51(5):876-881, 2023.
- 12) Tsuboguchi Shintaro, Tomohiko Ishihara, Ueno Masaki. Et al. TDP-43 differentially propagates to induce antero-and retrograde degeneration in the corticospinal circuits in mouse focal ALS models. *Acta Neuropathol.* 2023 Oct;146(4):611-629. 8.

- 13) 棗田学*. 悪性神経膠腫に対する免疫チェックポイント阻害療法、医学のあゆみ 287 巻 3 号 (2023 年 10 月 21 日発刊) Page 219-20.
- 14) Kitahara S, Kanazawa M, Natsumeda M, Sato A, Ishikawa M, Hara K, Tabe H, Makino K, Okamoto K, Fujita N, Kakita A, Fujii Y, Onodera O. Progressive conus medullaris lesions are suggestive of intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Neurol*, Oct;30(10):3236-3243, 2023.
- 15) Tsukamoto Y, Natsumeda M, Takahashi H, Ueno A, Sakai K, Shida K, Seto H, Saito T, Shibuma S, Nakayama Y, Tanaka Y, Nakano T, Ohta A, Maruyama K, Okada M, Eda T, Seki Y, Yoneoka Y, Shimizu H, Okamoto K, Kakita A, Oishi M. Clinical, imaging, and molecular features of radiation-induced glioblastomas developing more than 20 years after radiation therapy for intracranial germinomatous germ cell tumor. *JNS Case Lessons*, Oct 16;6(16):CASE23361, 2023.
- 16) 棗田学*. (2) リキッドバイオプシー. 臨床脳腫瘍学 (日本臨床増刊号), Dec 31, 81(9):233-237, 2023.

IV 共同研究

- 1) 悪性神経膠腫の腫瘍細胞浸潤における BAI1 の役割の解明
米国アラバマ大学バーミングハム校・脳神経外科学分野・大須賀覚
- 2) びまん性正中グリオーマにおける新規放射線増感剤としての Bromodomain inhibitor の検討
米国アラバマ大学バーミングハム校・小児科学分野・橋詰倫太郎
- 3) 中枢神経系悪性リンパ腫に対する体細胞超変異異常を標的とした治療法の創出
横浜市立大学・脳神経外科学分野・立石健祐
- 4) 脳腫瘍における SLFN11 機能解析
愛媛大学・生化学分野・村井純子
- 5) 神経膠腫におけるがん代謝を標的とした治療法の開発
藤田医科大学・脳神経外科学分野・大場茂生
- 6) 膠芽腫の増殖ストレス緩和システムを標的とする新規がん治療戦略の確立に関する研究
シンシナティ大学・脳神経外科学分野・佐々木敦朗
- 7) 悪性リンパ腫におけるオルガネラ間脂質輸送制御破綻の検証
新潟大学・生化学分野・中津史