

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5年3月31日現在）

准教授 武井 延之
助教 岩倉 百合子
特任助教 川村 名子

II 研究活動

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

#神経栄養因子/増殖因子による分化、脱分化誘導機構の解析。

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

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

#神経細胞における局所的翻訳機構の解析。

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

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1) Eda T, Okada M, Ogura R, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Watanabe J, On J, Aoki H, Oishi M, Takei N, Fujii Y, Natsumeda M (2022) Novel repositioning intensive therapy for drug-resistant glioblastoma: In vivo validation study of clindamycin treatment targeting the mTOR pathway and combination therapy with temozolomide. *Cancers* 14:770. doi: 10.3390/cancers14030770.
- 2) Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Kitayama E, Namba H, Takei N, Sasaoka T, Nawa H. (2022) The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. *FASEB J.* 6(2):e22160. doi: 10.1096/fj.202101637R
- 3) Sakai K, Ishida C, Hayashi K, Kannon T, Hosomichi K, Takei N, Kakita A, Tajima A, Yamada M. (2022) Familial idiopathic basal ganglia calcification with a heterozygous missense variant (c.902C>T/p.P307L) in *SLC20A2* showing widespread cerebrovascular lesions. *Neuropathol.* Apr;42(2):126-133. doi: 10.1111/neup.12781. Online ahead of print.PMID: 35026865
- 4) Takei N, Yokomaku D, Yamada T, Nagano T, Kakita A, Namba H, Ushiki T, Takahashi H, Nawa H (2022) EGF downregulates presynaptic maturation and suppresses synapse

formation in vitro and in vivo. *Neurochem. Res.* Sep;47(9):2632-2644. doi:10.1007/s11064-021-03524-6.

- 5) Iwakura Y, Kawahara-Miki R, Kida S, Sotoyama H, Gabdulkaev R, Takahashi H, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Izumi R, Shishido R, Someya T, Yabe H, Kakita A, Nawa H (2022) Elevation of EGR1/zif268, a Neural Activity Marker, in the Auditory Cortex of Patients with Schizophrenia and its Animal Model. *Neurochem Res.* 47:2715-2727. doi: 10.1007/s11064-022-03599-9.
- 6) Takahashi M, Kitaura H, Kakita A, Kakihana T, Katsuragi Y, Onodera O, Iwakura Y, Nawa H, Komatsu M, Fujii M (2022) P10 Inhibits Aberrant Cytoplasmic Aggregation of TDP-43 by Promoting Stress Granule Clearance. *Mol Cell Biol.* 42:e0039321. doi: 10.1128/MCB.00393-21. PMID: 35007165
- 7) Kai R, Takahashi K, Tainaka K, Iwakura Y, Namba H, Saito N, Sasaoka T, Yamaguchi S, Nawa H, Horii A. (2022) Cerebrocortical activation following unilateral labyrinthectomy in mice characterized by whole-brain clearing: implications for sensory reweighting. *Sci Rep.* 12:15424. doi: 10.1038/s41598-022-19678-4.

IV 共同研究

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

研究内容：ヒトiPS由来神経幹細胞を用いて十分に分化・成熟したヒト神経細胞を作成し、シナプス機能評価の手法を標準化し、創薬／安全性に利用する。

参加機関：大阪医療センター、群馬大学、東京大学など

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

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

参加機関：東京大学

(3) 研究題目：「成長円錐における局所的翻訳の解明」

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

参加機関：東京医科歯科大学

細胞病態学分野

I 研究組織（構成員 令和5年3月31日現在）

教授	三國 貴康	准教授	内ヶ島 基政	助教	佐藤 大祐
助教	井口 理沙	学振海外特別研究員	劉 歆儀	特任助手	岡本 友貴
特任助手	磯貝 麻莉				

II 研究活動

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

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

これまでに私たちは、生体脳内でのゲノム編集技術「SLENDR法」や「vSLENDR法」を開発し、脳での特定の内在性タンパク質の挙動を高精度にイメージングできるようにした (*Cell* 2016, *Neuron* 2017)。これらの技術開発により、従来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）

1. Hanaoka K, Iwaki S, Yagi K, Myochin T, Ikeno T, Ohno H, Sasaki E, Komatsu T, Ueno T, Uchigashima M, Mikuni T, Tainaka K, Tahara S, Takeuchi S, Tahara T, Uchiyama M, Nagano T, Urano Y. General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process. *J Am Chem Soc.* 2022 Nov 2;144(43):19778-19790.

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5年3月31日現在）

教授 上野 将紀 助教 佐藤 時春 助教 宮下 聡
助教 井上 貴博 特任助手 中村 由香
大学院生 五十嵐 航平

教授 田井中一貴 助教 内田 仁司
技術職員 榊 祐子、榊 蒼生

II 研究活動

本研究グループでは、脳疾患を神経回路システム障害として理解、解明するプロジェクトを展開している。

（研究1）血管障害や外傷など脳・脊髄の障害は、神経回路を破綻させ重篤な機能障害をもたらすが、神経は再生する能力にとぼしいため、機能を回復する根本的な治療法は未だ確立されていない。私たちはこれまで、障害後に残存した神経回路が接続様式を変えて再編する能力を有し、運動や自律神経の機能を変容させることを見出してきた。本研究では、脳・脊髄の疾患モデルマウスを用いて、神経回路の病態や再編の機序を理解し、その動態を制御することで、機能を回復へと導く方法を見出すことを目指している。本年度は、脳梗塞のモデルマウスにおいて、脊髄で再編する皮質脊髄路の接続様式を見出した。また、ALS と脳動静脈奇形の新たなモデル動物を開発し、その病態機序の解明を進めた。また健常時の脊髄において新たに見出した回路網の構造と機能の研究を進めている。これらの研究から、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）これまでヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの2D染色画像の観察に基づいて行われてきた。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の3D画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できる。私たちはこれまでに、マウスの組織を高度に透明化する手法およびシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の3Dイメージング技術CUBICを開発した(Cell (2014a), Cell (2014b))。本研究グループでは、脂質含量の豊富なヒト脳組織を高度に透明化する新規手法の開発と共に、種々のケミカルプローブや抗体を深部まで均一に浸透

させる染色プロトコールの開発に取り組んでいる (Nat Commun, 2020)。本年度は、前庭障害の回復における体性感覚野神経細胞の活性化に関する機構の解明 (Sci Rep, 2022) や透明化 3D イメージングに応用可能な新規ケミカルプローブの開発 (J Am Chem Soc, 2022)、3D イメージング技術を用いた法医検体の死因究明技術の開発 (Diagnostics, 2022) を行った。今後は引き続き、大きなヒト脳病理組織検体に適用可能な 3D ホールマウント免疫染色技術や 3D in situ hybridization 技術の開発を通じて、新たな 3D 神経病理学の確立を目指す。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

1. Miyashita S, Hoshino M. Transit amplifying progenitors in the cerebellum: similarities to and differences from transit amplifying cells in other brain regions and between species. *Cells* 11(4): 726, 2022

2. 佐藤時春, 上野将紀. 脳・脊髄障害後の神経回路再編の可視化 *Clinical Neuroscience*. 40(6): 746–9, 2022

3. 田中貴士, 上野将紀. リハビリテーションと分子標的の併用による脳損傷後の機能回復. *基礎理学療法学*. 25(1): 43–9, 2022

4. Kai R, Takahashi K, Tainaka K, Iwakura Y, Namba H, Saito N, Sasaoka T, Yamaguchi S, Nawa H, Horii A. Cerebrocortical activation following unilateral labyrinthectomy in mice characterized by whole-brain clearing: implications for sensory reweighting. *Sci Rep*. 2022, 12(1), 15424.

5. Hanaoka K, Iwaki S, Yagi K, Myochin T, Ikeno T, Ohno H, Sasaki E, Komatsu T, Ueno T, Uchigashima M, Mikuni T, Tainaka K, Tahara S, Takeuchi S, Tahara T, Uchiyama M, Nagano T, Urano Y. General Design Strategy to Precisely Control the Emission of Fluorophores via a Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT) Process. *J Am Chem Soc*. 2022, 144(43), 19778-19790.

6. Funayama K, Tainaka K, Koyama A, Katsuragi-Go R, Nishikawa-Harada N, Higuchi R, Aoyama T, Watanabe H, Takahashi N, Takatsuka H. Detection and Morphological Analysis of Micro-Ruptured Cortical Arteries in Subdural Hematoma: Three-Dimensional Visualization Using the Tissue-Clearing Clear, Unobstructed, Brain/Body Imaging Cocktails and Computational Analysis Method. *Diagnostics (Basel)*. 2022,

12(11), 2875.

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： 脊髄に見出した新たな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5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
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 Ramil Gabdulkaev、林 秀樹（脳神経内科）、田中 裕貴（整形外科）、
本郷 祥子（脳神経内科）、小澤 美里（自治医科大学）、
高橋 陽彦（脳神経外科）

I - 2 脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

教授（兼）柿田 明美 准教授 他田 真理 助教 齋藤 理恵

II 研究活動

病理学分野と脳疾患標本資源解析学分野は、神経・精神疾患の剖検例を対象とした臨床病理、および脳腫瘍やてんかん原性脳病巣等の手術・生検例を対象とした外科病理を行っており、また脳神経疾患の病態形成機序を明らかにする研究を進めている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Watabe K, Niida-Kawaguchi M, Tada M, Kato Y, Murata M, Tanji K, Wakabayashi K, Yamada M, Kakita A, Shibata N (2022) Praj1 RING-finger E3 ubiquitin ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation. *Neuropathology* 42 (6): 488-504
2. Saito S, Natsumeda M, Sainouchi M, Takino T, Shibuya K, On J, Kanemaru Y, Ogura R, Okada M, Oishi M, Shimada Y, Wakai T, Kakita A, Fujii Y (2022) Elucidating the multiple genetic alterations involved in the malignant transformation of a KRAS mutant neurenteric cyst: A case report. *Neuropathology* 42 (6): 519-525
3. Saito R, Tada Y, Oikawa D, Seto M, Sato S, Sato Y, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A (2022) Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient. *Acta Neuropathol Commun* 10: 177
4. Miki Y, Tanji K, Tanaka M, Altay F, Foti SC, Strand KM, Kon T, Shimoyama S, Furukawa T, Nishijima H, Asi YT, Bettencourt C, Jaumuktane Z, Tada M, Mori F, Yomiyama M, Lasgley T, Kakita A, Ling H, Lees AJ, Quinn N, Holton JL, Warner TT, Wakabayashi K (2022) Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 48 (7): e12844
5. Endo H, Tagai K, Ono M, Ikoma Y, Oyama A, Matsuoka K, Kokubo N, Hirata K, Sano Y, Oya M,

- Matsumoto H, Kurose S, Seki C, Shimizu H, Kakita A, Takahata K, Shinotoh H, Shimada H, Tokuda T, Kawamura K, Zhang M-R, Oishi K, Mori S, Takado Y, Higuchi M (2022) A machine learning-based approach for discrimination of tauopathies using [18F]OM-PBB3 PET images. *Mov Disord* 37 (11): 2236-2246
6. Natsumeda M, Matsuzawa H, Watanabe M, Motohashi K, Gabdul Khaev R, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Watanabe J, Ogura R, Okada M, Kurabe S, Okamoto K, Kakita A, Igarashi H, Fujii Y (2022) SWI by 7T MR imaging for the microscopic imaging diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 43 (11): 1575-1581
 7. Miyahara H, Akagi A, Otsuka Y, Sakai M, Sone J, Kuru S, Hasegawa M, Yoshida M, Kakita A, Iwasaki Y (2022) Secondary tauopathy following subacute sclerotic panencephalitis in autopsy cases treated with or without aggressive antiviral therapies. *Brain Pathol* 32 (6): e13069
 8. Tanaka MT, Tanji K, Miki Y, Ozaki T, Mori F, Hayashi H, Kakita A, Wakabayashi K (2022) Phosphorylation of tau at threonine 231 in patients with multiple system atrophy and in a mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol* 81 (11): 920-930
 9. Matsuoka K, Ono M, Takado Y, Hirata K, Endo H, Ofuse T, Kojima T, Yamamoto T, Onishi T, Orihara A, Tagai K, Takahata K, Seki C, Shinotoh H, Kawamura K, Shimizu H, Shimada H, Kakita A, Zhang M-R, Suhara T, Higuchi M (2022) High-contrast imaging of a-synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 37 (10): 2159-2161
 10. Oyanagi K, Hayashi H, Yamada M, Kakita A (2022) The large neuron involvement in the neostriatum in Lewy body diseases. *Neuropathology* 42 (5): 459-463
 11. Tanaka MT, Miki Y, Bettencourt C, Ozaki T, Tanji K, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K (2022) Involvement of autophagic protein DEF8 in Lewy bodies. *Biochem Biophys Res Commun* 623: 170-175
 12. Kuroha Y, Ishiguro T, Tada M, Hara N, Murayama K, Kawachi I, Kasuga K, Miyashita A, Hasegawa A, Takahashi T, Matsubara N, Onodera O, Kakita A, Koike R, Ikeuchi T (2022) Biallelic COX10 mutations and PMP22 deletion in a family with Leigh syndrome and hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neurol Genet* 8 (5): e200030
 13. Mouri Y, Natsumeda M, Okubo N, Sato T, Saito T, Shibuya K, Yamada S, On J, Tsukamoto Y, Okada M, Oishi M, Eda T, Murai J, Shimizu H, Kakita A, Fujii Y (2022) Successful treatment of acute uric acid nephropathy with rasburicase in a primary central nervous system lymphoma patient showing dramatic response to methotrexate – case report. *J Clin Med* 11: 5548
 14. Mori F, Nakamura Y, Miki Y, Tanji K, Kon T, Tomiyama M, Kakita A, Wakabayashi K (2022) Alteration of vesicle-associated membrane protein-binding protein B in a-synuclein aggregates in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 81 (10): 807-815
 15. 上條祐司、長谷川絵理子、岩渕洋平、下島恭弘、田澤浩一、和田庸子、金澤雅人、小林大介、柿田明美、滝澤淳、鋪野紀好、松本正孝、須永眞治 (2022) CPC～何が起きていたのか？最終病理診断からのメッセージ～. 亜急性進行性の巣症状と腎梗塞を併発した66歳の男性. 日内誌

16. Sato T, Hiraishi T, Tada M, Natsumeda M, On J, Sasaki T, Kou N, Takahashi H, Saito T, Okubo N, Oishi M, Kakita A, Fujii Y (2022) Meningoencephalocele in the lateral sphenoid sinus with congenital abnormalities in the brain tissue: a case report. *NMC Case Rep J* 9: 281-287
17. Matsuda K, Sugita Y, Furuta T, Muta H, Ohshima K, Morioka M, Takahashi K, Higaki K, Kakita A (2022) Elevated expression of transforming acidic coiled-coil containing protein 3 (TACC3) reflects aggressiveness of primary central nervous system lymphomas. *Pathol Int* 72 (9): 437-443
18. Iwakura Y, Kawahara-Miki R, Kida S, Sotoyama H, Gabdulkaev R, Takahashi H, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Izumi R, Shishido R, Someya T, Yabe H, Kakita A, Nawa H (2022) Elevation of EGR1/zif268, a neural activity marker, in the auditory cortex of patients with schizophrenia and its animal model. *Neurochem Res* 47 (9): 2715-2727
19. Takei N, Yokomaku D, Yamada T, Nagano T, Kakita A, Namba H, Ushiki T, Takahashi H, Nawa H (2022) EGF downregulates presynaptic maturation and suppresses synapse formation in vitro and in vivo. *Neurochem Res* 47 (9): 2632-2644
20. Oyanagi K, Shimizu H, Yamada M, Kakita A (2022) The neostriatum in polyglutamine diseases: preferential decrease of large neurons in dentatorubral-pallidolusian atrophy and Machado-Joseph disease, but of small neurons in Huntington disease. *Neuropathology* 42 (4): 274-281
21. 他田真理、柿田明美 (2022) ミクログリア関連疾患の病理 (HDLS, NHD, ALD). 特集II/神経核内封入体病・白質脳症. *脳神経内科* 97 (1): 91-100
22. 齋藤理恵、柿田明美 (2022) 脳小血管病の病理. 特集II/神経核内封入体病・白質脳症. *脳神経内科* 97 (1): 81-90
23. Nakamori M, Shimizu H, Ohawa K, Hasuike Y, Sakurai H, Araki T, Okada Y, Kakita A, Mochizuki H (2022) Cell type-specific abnormalities of central nervous system in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun* 4 (3): fcac154
24. 齋藤理恵, 小野寺 理, 柿田明美 (2022) CARASIL. 臨床医のための神経病理 再入門. *Clin Neurosci* 40 (6): 700-702
25. Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A (2022) Fibrodysplasia ossifications progressive: histopathological implications of aberrant BMP signaling for CNS dysgenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 48 (4): e12805
26. 柿田明美. 神経病理への影響と課題. COVID-19 神経ハンドブック. -急性期, 後遺症からワクチン副反応まで-. (編集) 下畑享良. 中外医学社, 東京. 2022, pp. 283-290
27. Tsujikawa K, Hamanaka K, Sahashi K, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Riku Y, Ishigaki S, Miyatake S, Mitsunashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kura S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Ikeuchi T, Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Katsuno M (2022) Actin-binding protein-A

drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv* 8 (21): eabm5029

28. Kajikawa S, Matsuhashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu M, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Matsumoto R, Kakita A, Namiki T, Tsuda I, Takahashi R, Ikeda A (2022) Two types of ictal direct current shifts convinced by waveform property, cluster analysis and its pathology. *Clin Neurophysiol* 137: 113-121
29. Ishihara T, Koyama A, hatano Y, Takeuchi R, Koike Y, Kato T, Tada M, Kakita A, Onodera O (2022) Endogenous human retrovirus-K is not increased in the affected tissues of Japanese ALS patients. *Neurosci Res* 178: 78-82
30. Sakai K, Ishida C, Hayashi K, Kannon T, Hosomichi K, Takei N, Kakita A, Tajima A, Yamada M (2022) Familial idiopathic basal ganglia calcification with a heterozygous missense variant (c.902C>T/p.P307L) in SLC20A2 showing widespread cerebrovascular lesions. *Neuropathology* 42 (2): 126-133
31. Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A (2022) Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathol Appl Neurobiol* 48 (3): e12786
32. Takahashi M, Kitaura H, Kakita A, Kakihana T, Katsuragi Y, Onodera O, Iwakura Y, Nawa H, Komatsu M, Fujii M (2022) USP10 inhibits aberrant cytoplasmic aggregation of TDP-43 by promoting stress granule clearance. *Mol Cell Biol* 42 (3): e0039321
33. 亀田知明, 柿田明美 (2022) 脊髄梗塞. 臨床医のための神経病理 再入門. *Clin Neurosci* 40 (3): 279-281
34. Izumi R, Hino M, Nagaoka A, Shishido R, Kakita A, Hoshino M, Kunii Y, Yabe H (2022) Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: multi-level study of postmortem brain. *Neurosci Res* 175: 73-81
35. Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y (2022) Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Ann Clin Transl Neurol* 9 (2): 181-192
36. 佐藤朋江, 齊ノ内信, 齋藤理恵, 柿田明美 (2022) 小脳・脳幹梗塞. 臨床医のための神経病理 再入門. *Clin Neurosci* 40 (2): 148-150
37. Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I (Japan Rare Epilepsy Syndrome Resistry Group; JRESG) (2022) Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24 (1): 82-94
38. 淡路正則, 熊谷和樹, 石川浩志, 佐藤健, 岡本浩一郎, 柿田明美 (2022) 著明な嚢胞変性と骨破壊を伴った三叉神経鞘腫. *画像診断* 42 (2): 130-131

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5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. Nishijima H, Kon T, Seino Y, Yagihashi N, Suzuki C, Nakamura T, Tanaka H, Sakamoto Y, Wakabayashi K, Tomiyama M. Bilateral thalamic lesions associated with atezolizumab-induced encephalitis: A follow-up report with autopsy findings. *Neurology* 2022; 98(5): 204-205.
2. Miki Y, Kamata K, Goto S, Sakuraba H, Mori F, Yamagata K, Kijima H, Fukuda S, Wakabayashi K. The clinical and neuropathological picture of adult neuronal intranuclear inclusion disease with no radiological abnormality. *Neuropathology* 2022; 42: 204-211.
3. Nishijima H, Mori F, Kimura T, Miki Y, Kinoshita I, Nakamura T, Kon T, Suzuki C, Wakabayashi K, Tomiyama M. Cabergoline, a long-acting dopamine agonist, attenuates L-dopa-induced dyskinesia without L-dopa sparing in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 2022; 178: 93-97.
4. Liu J, Kasai S, Tataru Y, amazaki H, Mimura J, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Sato T, Ozaki T, Tanji K, Wakabayashi K, Maeda H, Mizukami H, Shinkai Y, Kumagai Y, Tomita H, Itoh K. Inducible systemic *Gcn1* deletion in mice leads to transient body weight loss upon tamoxifen treatment associated with changes of fat and liver glycogen storage. *Int J Mol Sci* 2022; 23(6): 3201.
5. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Nishijima H, Nakamura T, Kinoshita I, Suzuki C, Kurotaki H, Tomiyama M, Wakabayashi K. Accumulation of nonfibrillar TDP-43 in the rough endoplasmic reticulum is the early-stage pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2022; 81(4): 271-281.
6. 若林 孝一、三木 康生、丹治 邦和、森 文秋. 蛋白凝集病としてのシヌクレイノパチーの分子病態病理. *脳神経内科* 2022; 96(6): 706-714.
7. Watabe K, Niida-Kawaguchi M, Tada M, Kato Y, Murata M, Tanji K, Wakabayashi K, Yamada M, Kakita A, Shibata N. Praja1 RING-finger E3 ubiquitin ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation. *Neuropathology* 2022 ;42(6): 488-504.
8. Kon T, Mori F, Kinoshita I, Nakamura T, Nishijima H, Suzuki C, Goto S, Kijima H, Tomiyama M, Wakabayashi K. An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis with striatonigral and pallidoluysian degeneration and cat's-eye-shaped neuronal nuclear inclusions. *Neuropathology* 2022; 42(4): 329-338.

9. Tanaka M, Miki Y, Bettencourt C, Ozaki T, Tanji K, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K. Involvement of autophagic protein DEF8 in Lewy bodies. *Biochem Biophys Res Comm* 2022; 623: 170-175. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.069.
10. Fujita M, Ueno T, Miki Y, Arai A, Kurotaki H, Wakabayashi K, Tomiyama M. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease with an amyotrophic lateral sclerosis phenotype. *Frontiers Neuroscience* 2022; 16:960680.
11. Mori F, Nakamura Y, Miki Y, Tanji K, Kon T, Tomiyama M, Kakita A, Wakabayashi K. Alteration of vesicle-associated membrane protein-binding protein B in α -synuclein aggregates in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2022; 81(10): 807-815.
12. Miki Y, Tanji K, Shinnai K, Tanaka M, Altay F, Foti SC, Strand KM, Kon T, Shimoyama S, Furukawa T, Nishijima H, Yamazaki H, Asi YT, Bettencourt C, Jaunmuktane Z, Tada M, Mori F, Tomiyama M, Lashuel HA, Lashley T, Kakita A, Ling H, Lees AJ, Holton JL, Warner TT, Wakabayashi K. Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2022; 48(7): e12844.
13. Shimizu S, Kasai S, Yamazaki H, Tataru Y, Mimura J, Engler MJ, Tanji K, Inoue T, Suganuma H, Wakabayashi K, Itoh K. Sulforaphane suppresses age-related cognitive decline in mice associated with an increase of mitochondria-encoded respiratory gene expression in the hippocampus. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15): 8433.
14. Tanaka M, Tanji K, Miki Y, Ozaki T, Mori F, Hayashi H, Kakita A, Wakabayashi K. Phosphorylation of tau at threonine 231 in patients with multiple system atrophy and in a mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol* 2022; 81(11): 920-930.

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5年3月31日現在)

教授	藤井 幸彦
准教授	大石 誠
助教	平石 哲也
助教	棗田 学
博士課程大学院生	温城太郎、斎藤 祥二、安藤和弘、澁谷航平、高橋陽彦

II 研究活動

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

(1) 基礎研究 (共同研究含む)

- ・ 7T-MRIおよび3次元組織透明化技術を駆使した悪性神経膠腫の微小環境の可視化
- ・ 脳腫瘍培養細胞株・マウスモデルを用いたプレジジョンメディシン確立の試み
- ・ ヒト脳腫瘍からの安定脳腫瘍幹細胞株の樹立と新規治療薬の探索への基礎研究
- ・ ポドプラニンを標的とした悪性脳腫瘍への近赤外線光線免疫療法 (NIR-PIT) 確立の研究
- ・ 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
- ・ 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-κB 活性化を標的とした中枢神経原発悪性リンパ腫治療法の開発に向けた多施設共同研究
- ・ JCOG1910：高齢者初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用寡分割放射線治療に関するランダム化比較第 III 相試験
- ・ 脳神経外科周術期深部静脈血栓症の基礎臨床研究
- ・ グリオーマ術後患者頸部内頸動脈狭窄症におけるポドプラニン/CLEC-2発現解析
- ・ 膠芽腫病勢診断マーカーの開発 (AMED)
- ・ 脳腫瘍における SLFN11 発現および DNA 障害型抗がん剤への感受性の検討
- ・ 脳腫瘍における体液（血液、尿、髄液）を利用した液体診断
- ・ 海馬硬化症のてんかん原性機構におけるGAP-43のリン酸化解析
- ・ 臨床手術（脳神経外科、耳鼻咽喉科、整形外科）に関する解剖知識と手術技能の習熟を目的とした遗体解剖実習
- ・ 低悪性度神経膠腫における分子分類と予後についての後方視的研究
- ・ 「厚生労働省がん研究助成金による胚細胞腫に対する多施設共同臨床研究」の後方視的長期フォローアップ研究
- ・ 多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明
- ・ 石灰化を有する神経膠腫の臨床病理学的検討

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Akihiko Saito, Naoki Yajima, Kimihiko Nakamura, Yukihiko Fujii. Acute neurological deterioration after surgical interruption of spinal dural arteriovenous fistulas: clinical characteristics, possible predictors, and treatment. Patient series. JNS: Case Lessons. Vol.2(25), 2021. DOI: 10.3171/CASE21548

2. T Eda, M Okada, R Ogura, Y Tsukamoto, Y Kanemaru, J Watanabe, J On, H Aoki, M Oishi, N Takei, Y Fujii, M Natsumeda, Novel repositioning therapy for drug-resistant glioblastoma: In vivo validation study of clindamycin treatment targeting the mTOR pathway and combination therapy with temozolomide, *Cancers (Basel)*, 14(3): 770, 2022
3. D Mitsuhashi, R Hishida, M Oishi, T Hiraishi, M Natsumeda, K Shibuki, and Y Fujii, Visualization of cortical activation in human brain by flavoprotein fluorescence imaging, *Journal of Neurosurgery* 1.aop:1- 9 ,2022
4. Suzuki T, Hasegawa H, Ando K, Shibuya K, Takahashi H, Saito S, Oishi M, Fujii Y. Long-Term Characteristics of De Novo Bleb Formation at the Aneurysm Neck After Coil Embolization in Unruptured Cerebral Aneurysms *World Neurosurg.* 2022 Feb 26;S1878-8750(22)00239-X.
5. Okada M, Kawagoe Y, Takasugi T, Nozumi M, Ito Y, Fukusumi H, Kanemura Y, Fujii Y, Igarashi M. JNK1-Dependent Phosphorylation of GAP-43 Serine 142 is a Novel Molecular Marker for Axonal Growth *Neurochem Res.* 2022 Sep;47(9):2668-2682.
6. Nakano M, Shimada Y, Matsumoto Y, Saiki T, Zhou Q, Sasaki K, Moriyama M, Yoshihara K, Natsumeda M, Kuriyama Y, Takii Y, Watanabe G, Umezu H, Okuda S, Ikeuchi T, Wakai T, Saijo Y. Efficacy of BRAF inhibitor and anti-EGFR antibody in colorectal neuroendocrine carcinoma. *Clin J Gastroenterol.* 2022 Apr;15(2):413-418.
7. Asano K, Yamashita Y, Ono T, Natsumeda M, Beppu T, Matsuda K, Ichikawa M, Kanamori M, Matsuzaka K, Kurose A, Fumoto T, Saito K, Sonoda Y, Ogasawara K, Fujii Y, Shimuzu H, Ohkuma H, Kitanaka C, Kayama T, Tominaga T. Clinicopathological risk factors for a poor prognosis of primary central nervous system lymphoma in elderly patients in the Tohoku and Niigata area: A multicenter, retrospective, cohort study of the Tohoku Brain Tumor Study Group. *Brain Tumor Pathol.* 2022 Mar 21.
8. Tomoaki Suzuki , Hitoshi Hasegawa , Kazuhiro Ando , Kohei Shibuya , Haruhiko Takahashi , Shoji Saito , Makoto Oishi , Yukihiko Fujii Non-contrast-enhanced silent magnetic resonance angiography for assessing cerebral aneurysms after PulseRider treatment *Jpn J Radiol.* 2022 Sep;40(9):979-985.
9. Sasame J, Ikegaya N, Kawazu M, Natsumeda M, Hayashi T, Isoda M, Satomi K, Tomiyama A, Oshima A, Honma H, Miyake Y, Takabayashi K, Nakamura T, Ueno T, Matsushita Y, Iwashita H, Kanemaru Y, Murata H, Ryo A, Terashima K, Yamanaka S, Fujii Y, Mano H, Komori T, Ichimura K, Cahill DP, Wakimoto H, Yamamoto T, Tateishi K. HSP90 inhibition overcomes resistance to molecular targeted therapy in BRAF V600E mutant high-grade glioma *Clin Cancer Res.* 2022 Jun 1;28(11):2425-2439.
10. Shoji Saito, Manabu Natsumeda, Makoto Sainouchi, Toru Takino, Kohei Shibuya, Jotaro On, Yu Kanemaru, Ryosuke Ogura, Masayasu Okada, Makoto Oishi, Yoshifumi Shimada, Toshifumi Wakai , Shujiro Okuda, Yoichi Ajioka, Akiyoshi Kakita, Yukihiko Fujii Elucidating the multiple genetic alterations involved in the malignant transformation of a KRAS mutant neurenteric cyst. A case report. *Neuropathology.* 2022 Dec;42(6):519-525.
11. Taro SATO, Tetsuya HIRAISHI, Mari TADA, Manabu NATSUMEDA, Jotaro ON, Haruhiko TAKAHASHI, Taiki SAITO, Noritaka OKUBO, Makoto OISHI, Akiyoshi KAKITA, Yukihiko FUJII Meningoencephalocele in the Lateral Sphenoid Sinus Showing Malformation of Cortical Development: A Case Report *NMC Case Report Journal* 9, 281-287, 2022
12. Yoshihiro Mouri, Manabu Natsumeda, Noritaka Okubo, Taro Sato, Taiki Saito, Shibuya Kohei, Shiori Yamada, Jotaro On, Yoshihiro Tsukamoto, Masayasu Okada, Makoto Oishi, Takeyoshi Eda, Junko Murai, Hiroshi Shimizu, Akiyoshi Kakita, Yukihiko Fujii Successful Treatment of Acute Uric Acid Nephropathy with Rasburicase in a Primary Central Nervous System Lymphoma Patient Showing a Dramatic Response to Methotrexate-Case Report *Journal of Clinical Medicine* 2022 Sep 22;11(19):5548

13. Nobuyuki Genkai, Kouichirou Okamoto, Hitoshi Hasegawa Opposite L-configuration double stenting for rupture of an extremely wide-necked anterior communicating artery aneurysm at the acute stage: illustrative case J Neurosurg Case Lessons. 2022 Oct 31;4(18):CASE22165. doi: 10.3171/CASE22165.
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.
15. Watanabe T, Noto S, Natsumeda M, Kimura S, Tabata S, Ikarashi F, Takano M, Tsukamoto Y, Oishi M. Characteristics of health-related quality of life and related factors in patients with brain tumors treated with rehabilitation therapy J Patient Rep Outcomes 2022 Sep 6;6(1):94. doi: 10.1186/s41687-022-00499-y.
16. Mishima K, Nishikawa R, Narita Y, Mizusawa J, Sumi M, Koga T, Sasaki N, Kinoshita M, Nagane M, Arakawa Y, Yoshimoto K, Shibahara I, Shinjima N, Asano K, Tsurubuchi T, Sasaki H, Asai A, Sasayama T, Momii Y, Sasaki A, Nakamura S, Kojima M, Tamaru J, 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. 2023 Apr 6;25(4):687-698.
17. Natsumeda M, Matsuzawa H, Watanabe M, Motohashi K, Gabdulkaev R, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Watanabe J, Ogura R, Okada M, Kurabe S, Okamoto K, Kakita A, Igarashi H, Fujii Y SWI by 7T MR Imaging for the Microscopic Imaging Diagnosis of Astrocytic and Oligodendroglial Tumors 43(11):1575-1581, 2022 AJNR Am J Neuroradiol
18. 桑田 学, 悪性神経膠腫における免疫チェックポイント阻害療法: 現状と可能性, 脳神経外科速報, 32(2): 284-289, 2022
19. 長谷川仁, 藤井幸彦 私の治療 脳動静脈奇形 (AVM) 日本医事新報 No.5112: p48-49, 2022.
20. 長谷川仁: コミュニケーションとその障害を理解するために必要な成人の脳画像: 脳血管障害編 コミュニケーション障害学 Vol.39, No.1: p24-28, 2022.
21. 長谷川仁: dAVF に対する Onyx TAE におけるバルーンカテーテル活用法 脳血管内治療の進歩 ブラッシュアップセミナー2021 p11-17, 2022
22. 長谷川仁: ステントリトリバーの再考・新常識 Tron, 血栓回収療法リニューアル P170-175, 2022, メディカ出版
23. 長谷川仁: 適切なデバイス選択に基づいた未破裂脳動脈瘤の血管内治療 日本脳神経血管内治療学会 学術総会 CEP テキスト 2022
23. 岡田正康: リン酸化プロテオミクスによる神経軸索成長のメカニズム解明 Vol. 61 (No. 2), 90-95, 2022 神経化学

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

I 研究組織（構成員 令和5年3月31日現在）

教授 小野寺 理 准教授 金澤 雅人 講師（病院）石原 智彦
助教（病院）徳武 孝允 助教（病院）佐治 越爾 助教 坪口晋太郎
助教（病院）安藤昭一朗 特任助教（病院）二宮 格
病院専任助教 山岸 拓磨、石黒 敬信
技術職員 川口 さやか、保科 加奈

博士課程大学院生

加藤 怜、 大津 裕、 永井 貴大、 中島 章博、 山田 友美、 金山 武史、 森 秀樹
中村 航世、 秋山 夏葵、 五十嵐一也、 小出 慎吾、 北原 匠

II 研究活動

【多発性硬化症・視神経脊髄炎に関する研究】

1) 研究の概要

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は中枢神経系炎症性自己免疫疾患である。これまでに河内泉を中心とする研究グループは、本邦のNMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた (Neurology 2009;73:1628)。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的・心理学的・病理学的特徴を解析し、その発症機序を世界に先駆けて発表した (Annals of Neurology 2013;73:65)。さらにNMOのミトコンドリア蓄積を伴う神経変性の詳細を明らかにした (Annals of Neurology 2016;79:605)。これらをまとめた総説をオーストリア・ウィーン大学・Hans Lassmann教授と報告した (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137)。またMSに関しては、新規治療薬フィンゴリモドによる髄腔内免疫細胞動態を可視化し、服用早期におけるMS再発のリスク因子を解析した (Multiple Sclerosis Journal 2013;19(9):1230-1233)。2017年には、Hans Lassmann教授と佐治越爾はMS脳に浸潤するT細胞の詳細を明らかにした (Acta Neuropathol 2017;133(4):613-627)(Brain 2017;141(7):2066-2082)。さらにMSとNMOの免疫現象と神経変性の関係を検討した。多発性硬化症をはじめとした免疫性神経疾患における「妊娠・出産・授乳」に関する研究を行った。

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の臨床治験薬開発を16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】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループは、免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床免疫学的・病理学的特徴

を検討し、特にANCA関連疾患群において新たな亜型の存在を明らかにした (Brain 2014;137(2):520-536)。厚生労働科学研究費・難治性疾患等政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」(研究代表者; 松井真 [金沢医科大学])において、特発性肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、日本神経学会より承認を受けた。

【抗NMDA受容体脳炎をはじめとした自己免疫性脳炎の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループはペンシルバニア大学のJosep Dalmau教授との共同研究により、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、本邦における抗NMDA受容体脳炎と抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein (LGI1) 脳炎の粗有病率と粗罹患率を推定した。抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1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】

1) 研究の概要

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

【脳梗塞に対する新規治療法の開発】

1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、修復期の新しい細胞療法として、低酸素・低糖刺激を行った末梢血単核球の脳梗塞動物モデルへの投与が有効であることを明らかにしてきた。本知見をもとに特許出願、JSTの支援も受け海外各国移行 (米国、欧州、中国) を進め、知財を獲得した。さらに新規成果の論文を投稿した。

【神経疾患に対する TEMPO ガスの保護効果】

1) 研究の概要

金澤雅人を中心とする研究グループは、群馬大学の鳥居征司教授らとの共同研究により、2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl (TEMPO)ガスが酸化ストレスを軽減され、細胞死フェロトーシスを抑制する効果があることを示した。さらに、ガス吸入でALSモデルマウスに対する保護効果を検討している。

2) 研究の成果

(特許取得)

細胞製剤および細胞製剤の製造方法 Cell preparation and method for producing cell preparation 日本、米国 US20190216856A1、欧州 (イギリス、フランス、ドイツ European patent #3508207、中国 ZL201780067469.9で知財を取得した。

【脊髄小脳変性症の治療に関する医師主導治験】

1) 研究の概要

小野寺理を中心とする研究グループは脊髄小脳変性症の新規治療開発にむけた、第Ⅱ相 医師主導治験を計画し、令和2年度 AMED 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化研究分野に採用された。本学臨床研究推進センターおよび共同実施期間の協力のもと、「脊髄小脳変性症を対象としたAJA030の有効性と安全性を評価するプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験」を実施した。本治験は脊髄小脳変性症のうちSCA6を対象とし、当施設を含めた5施設にて、40例の登録、治験薬投与、観察を行った。治験薬AJA030の安全性・有効性を解析し、治験結果報告書を作成、提出した。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(2022.01～2022.12)

1. 河内泉. H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 下畑享良編集. 脳神経内科診断ハンドブック. 2022年1月5日発行. 257-262頁. 中外医学社. 東京. ISBN 978-4-498-32878-5
2. 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2022年版—私はこう治療している. 2022年1月1日発行. 975-976頁. 医学書院. 東京. ISBN 978-4-260-04776-0
3. 栗原可南子, 藤岡伸助, 三嶋崇靖, 今野卓哉, 関守信, 坪井義夫. King's Parkinson's Disease Pain Scale(KPPS)と King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire(KPPQ)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 臨床神経学. 2022.1. 62 (1): 15-21
4. 上村昌寛. 脳卒中後のうつ症状とその治療法について. 新潟県作業療法士会学術誌. 2022,16:17-19
5. 河内泉. COVID-19における免疫応答 -Neuro-COVID-19を理解するために-. 下畑享良編集. COVID-19神経ハンドブック. 2022年5月30日発行. 44-51頁. 中外医学社. 東京. ISBN 978-4-498-32886-0
6. 金澤雅人. I章 脳血管障害 10.遺伝性脳血管疾患. 脳神経内科学レビュー. 2022: 59-65
7. 荻根沢真也, 石原智彦, 岩淵洋平, 島野雄也, 柏村健, 小野寺理. 症例報告: パチシランにより早期から6分間歩行試験で改善を認めた ATTRv アミロイドーシスの1例. 臨床神経. 2022; 62: 375-379
8. 岡本浩一郎, 佐治越爾, 金澤雅人. II.神経障害の機序. 6.COVID-19の神経系画像所見, COVID-19神経ハンドブック～急性期, 後遺症からワクチン副反応まで (中外医学社) . 2022.5: 59-69
9. Izumi Kawachi, Hiromichi Otaka, Kosuke Iwasaki, Tomomi Takeshima, Kengo Ueda. A Principal Component Analysis Approach to Estimate the Disability Status for Patients with Multiple Sclerosis Using Japanese Claims Data. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):385-396. doi: 10.1007/s40120-022-00324-0. Epub 2022 Jan 22.
10. 河内泉. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) Q2. B 細胞をターゲットとする治療薬を選択する際の留意点はありますか. 臨床のあゆみ No.112.1. 2022年2月発行. ISSN 0913-9516. <https://medical.mt-pharma.co.jp/articles/rinsho-ayumi/member/112/qa3.shtml>.
11. Hiroyuki Mizuno, Chisato Kubota, Yuta Takigawa, Ryosuke Shintoku, Naokatsu Kannari, Takako Muraoka, Hideru Obinata, Yuhei Yoshimoto, Masato Kanazawa, Ichiro Koshiishi, and Seiji Torii. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl acts as a volatile inhibitor of ferroptosis and neurological injury. The Journal of Biochemistry. 2022.5.
12. 中島章博, 佐治越爾, 河内泉. 視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の病理・病態. II. 中枢神経脱髄疾患. 免疫性神経疾患 (第2版) -基礎・臨床の最新知見-. 日本臨床 2022;80(増刊号5号):178-182. 2022年5月31日

発行.

13. 佐治越爾, 河内泉. 肥厚性硬膜炎. IV. 脱髄以外の中枢神経免疫疾患. 免疫性神経疾患 (第2版)-基礎・臨床の最新知見-. 日本臨床 2022;80(増刊号5号):334-339. 2022年5月31日発行.
14. Christopher Drudge, Melody Zhao, Satoru Tanaka, Nozomu Tanaka, Hiromichi Otaka, Izumi Kawachi, Dieter A. Häring, Róisín Brennan, Nicholas Adlard, Imtiaz A. Samjoo. A systematic review and network meta analysis comparing ofatumumab with other disease modifying therapies available in Japan for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. *CENI* 2022;00:1-12. DOI: 10.1111/cen3.12717.
15. Kawachi I, Otaka H, Iwasaki K, Takeshima T, Ueda K. Treatment Status and Healthcare Cost Trends for Patients with Multiple Sclerosis in Japan: A Claims Database Analysis. *Neurol Ther.* 2022;11:1253-1268. doi: 10.1007/s40120-022-00374-4.
16. Kawachi I. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurol Clin Neurosci.* 2022;00:1-8. doi: 10.1111/ncn3.12650.
17. 河内泉. 視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD). *Clinical Science.* 膠原病・自己免疫疾患と神経障害—診断と治療の進歩. 炎症と免疫 2022;30(4):47(343)-52(348).
18. 河内泉. オンライン多職種連携教育.脳神経内科領域における医学教育の展望 Past/with コロナ時代を見据えて. Vol.12. *Brain and Nerve* 2022;74(8):1031-1036.
19. 徳武孝允. 第2章徴候 II.日常診療でみられる症候 15 運動麻痺・筋力低下 地域発 患者の診かた 救急の技で一般外来診療は進化する (著書/編集 遠藤直人, 上村顕也) .
20. Takayoshi Tokutake, Kensaku Kasuga, Tamao Tsukie, Takanobu Ishiguro ,Takayoshi Shimohata, Osamu Onodera, Takeshi Ikeuch. Clinical correlations of cerebrospinal fluid biomarkers including neuron-glia 2 and neurofilament light chain in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2022: 102; 30-55
21. 今野卓哉、池内健、小野寺理. HDLS(hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids). *脳神経内科.* 2022: 97(1); 101-109
22. 関守信, 栗原可南子, 今野卓哉, 藤岡伸助, 坪井義夫. パーキンソン病の痛みの特徴と治療. *Japanese Society of Neurology.* 2022: 62(10); 763-772
23. Ryutaro Hanyu, Shintaro Tsuboguchi, Itaru Ninoymiya, Takanobu Ishiguro, Takuya Konno, Masato Kanazawa , Osamu Onodera. Dysarthria-facial paresis syndrome due to long insular artery infarction. *Journal of the Neurological Sciences.* 2022.10: 442; "https:// doi.org/10.1016/j.jns.2022.120456"
24. Yasuko Kuroha, Takanobu Ishiguro, Mari Tada, Norikazu Hara, Kei Murayama, Izumi Kawachi, Kensaku Kasuga, Akinori Miyashita, Arika Hasegawa, Tetsuya Takahashi, Nae Matsubara , Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita, Ryoko Koike, Takeshi Ikeuchi. Biallelic *COX10* Mutations and *PMP22* Deletion in a Family With Leigh Syndrome and Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsy. *Neurol Genet.* 2022 Sep 27;8(5):e200030. doi: 10.1212/NXG.000000000200030. eCollection 2022 Oct.

IV 共同研究

(1) 自己免疫性脳炎の病態解析 (国際共同研究)

(概要) 河内泉らは、ペンシルバニア大学・バルセロナ大学のJosep Dalmau教授との共同研究より、自己免疫性脳炎の自己抗体に関する解析を行った。

(参加機関) ペンシルバニア大学・バルセロナ大学Josep Dalmau教授

(2) 末梢神経・骨格筋を用いた末梢神経・筋疾患の診断、検体保存、病態研究 (学外共同研究)

(概要) 末梢神経・骨格筋を侵す神経・筋疾患には、炎症性筋疾患、筋ジストロフィー、炎症性末梢神経疾患、遺伝性感覚運動ニューロパチーなどが該当し、末梢神経・骨格筋を用いた病理・生化学的検査、病態研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、長岡赤十字病院神経内科、新潟県立中央病院神経内科、新潟県立新発田病院神経内科、国立病院機構西新潟中央病院

(3) 脳梗塞に対する機能回復促進させる細胞療法の開発 (学外共同研究)

(概要) 金澤雅人らは、岐阜大学大学院医学部脳神経内科分野下畑享良教授、医療イノベーション推進センターの川本篤彦センター長、LHS研究所福島雅典代表理事らとの共同研究を行い、脳梗塞に対する脳保護的細胞療法の研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所脳神経内科、岐阜大学大学院医学部脳神経内科分野、医療イノベーション推進センター、LHS研究所

(4) 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

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 令和5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

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

技術職員 計良 妙

実験助手 富士 淑恵、眞弓 和輝

医局秘書 佐藤 直子、松崎 励奈、遠藤 智代、丸山 美穂

II 主な研究活動

統合脳機能研究センターでは「こころの科学的解明」を目的とした中核的研究拠点（COE）形成プログラムから、さらに文部科学省連携融合事業「水分子の脳科学」（平成17年度～22年度）、文部科学省特別経費「意識の脳科学」（平成23年度～27年度）と引き継がれた研究活動を推進してきた。このプロジェクトでは水分子の移動に特異的に関与するタンパク質のチャンネル、アクアポリンの動態的機能解析を行い、生体におけるアクアポリンの動態を画像化する方法の開発に初めて成功すると共に、世界初のアクアポリン4阻害剤を開発した。さらに、これらのプロジェクトは、今までの研究成果を臨床に還元すべく平成28年度～32年度文部科学省共同利用・共同研究拠点強化事業「アルツハイマー病予防・治療薬の創生」へと引き継がれ、シーズとなる薬剤3種類の開発を終え、国内特許を申請、さらにJSTの大学等知財基盤強化支援に採択されPCTさらにはアメリカ・EUに特許を申請するとともに、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。令和3年度からは、あらたにポジトロンCTを用いた精神神経疾患の脳病態研究を加速させるべく、量子科学技術研究開発機構と連携して脳病態イメージング技術の技術移転・開発を開始している。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4年からは、量子イメージング創薬アライアンス「脳とこころ」にも参画し、産学連携活動の強化を図っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Itoh K, Konoike N, Nejime M, Iwaoki H, Igarashi H, Hirata S, Nakamura K. Cerebral cortical processing time is elongated in human brain evolution. *Sci Rep.* 2022 Jan 20;12(1):1103.
2. Takahata K, Seki C, Kimura Y, Kubota M, Ichise M, Sano Y, Yamamoto Y, Tagai K, Shimada H, Kitamura S, Matsuoka K, Endo H, Shinotoh H, Kawamura K, Zhang MR, Takado Y, Higuchi M. First-in-human in vivo imaging and quantification of monoacylglycerol lipase in the brain: a PET study with ¹⁸F-T-401. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jan; 49(9): 3150-3161.
3. Nakano Y, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Tagai K, Sano Y, Yamamoto Y, Endo H, Matsuoka K, Takahata K, Kubota M, Takado Y, Kimura Y, Ichise M, Ono M, Sahara N, Kawamura K, Zhang MR, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M. PET-based classification of corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 May; 98: 92-98.
4. Konoike N, Iwaoki H, Miwa M, Sakata H, Itoh K, Nakamura K. Comparison of non-invasive, scalp-recorded auditory steady-state responses in humans, rhesus monkeys, and common marmosets. *Scientific Reports* Jun 2;12(1):9210, 2022.
5. Itoh K, Konoike N, Iwaoki H, Igarashi H, Nakamura K. A novel “dip-in electrode” method for electrode application to record noninvasive scalp electroencephalograms and evoked potentials in an awake common marmoset. *Neuroimage: Reports* 2022 Sep; 2(3); 100116.
6. Suzuki Y, Nakamura Y, Igarashi H. Blood Cerebrospinal Fluid Barrier Function Disturbance Can Be Followed by Amyloid- β Accumulation. *J Clin Med.* 2022 Oct 17;11(20):6118.
7. Matsuoka K, Ono M, Takado Y, Hirata K, Endo H, Ohfusa T, Kojima T, Yamamoto T, Onishi T, Orihara A, Tagai K, Takahata K, Seki C, Shinotoh H, Kawamura K, Shimizu H, Shimada H, Kakita A, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. High-contrast imaging of α -synuclein pathologies in living patients with multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2022 Oct; 37(10): 2159-216.
8. Natsumeda M, Matsuzawa H, Watanabe M, Motohashi K, Gabdulkaev R, Tsukamoto Y, Kanemaru Y, Watanabe J, Ogura R, Okada M, Kurabe S, Okamoto K, Kakita A, Igarashi H, Fujii Y. SWI by 7T MR Imaging for the Microscopic Imaging Diagnosis of Astrocytic and Oligodendroglial Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Nov;43(11):1575-1581.
9. Tagai K, Ikoma Y, Endo H, Debnath OB, Seki C, Matsuoka K, Matsumoto H, Oya M, Hirata K, Shinotoh H, Takahata K, Kurose S, Sano Y, Ono M, Shimada H, Kawamura K, Zhang MR, Takado Y, Higuchi M. An optimized reference tissue method for quantification of tau protein depositions in diverse neurodegenerative disorders by PET with ¹⁸F-PM-PBB3 (¹⁸F-APN-1607). *Neuroimage.* 2022 Nov; 264: 119763.
10. Endo H, Tagai K, Ono M, Ikoma Y, Oyama A, Matsuoka K, Kokubo N, Hirata K, Sano Y, Oya M, Matsumoto H, Kurose S, Seki C, Shimizu H, Kakita A, Takahata K, Shinotoh H, Shimada H, Tokuda T, Kawamura K, Zhang MR, Oishi K, Mori S, Takado Y, Higuchi M. A machine learning-based approach to discrimination of tauopathies using [¹⁸F]PM-PBB3 PET images. *Mov Disord.* 2022 Nov ;37(11): 2236-2246.
11. Yagi C, Morita Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Itoh K, Suzuki Y, Igarashi H, Horii A. Gaze instability after exposure to moving visual stimuli in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Front Hum Neurosci.* 2022 Nov 25;16:1056556. eCollection 2022.

12. 松田将門, 伊藤浩介 Q & A—神経科学の素朴な疑問「絶対音感とはなんですか, どのような機序で獲得できるのですか?」 Clinical Neuroscience Vol. 40 No. 9, 1178-1179, 2022.
13. 島田斉. ゼロから学んで最先端まで理解するタウPETイメージング -Tau PET Imaging from the Basics to the State-of-the-Art-. 神経治療. 2022;39:598-602.
14. 島田斉, 小野麻衣子. レビー小体型認知症の神経病理イメージング. 老年精神医学雑誌. 2022;33:478-485.
15. 島田斉. 脳機能イメージングによるパーキンソン病とパーキンソン症候群の病態メカニズム解析. 百年人生におけるPD治療の展望. 2022.

IV 共同研究

- | | | |
|-----|--------------|--|
| (1) | 研究題目
研究内容 | 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～）
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、慶応大学、京都府立大学 |
| (2) | 研究題目
研究内容 | 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～）
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
研究内容 | PETを用いた認知症脳病態の多様性評価に基づく新規診断・治療戦略確立に関する研究（令和3年度～）
脳内異常蓄積タンパクの可視化技術を応用し、認知症患者における脳病理の多様性と治療反応性ならびに予後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、千葉大学 |
| (4) | 研究題目
研究内容 | 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～）
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 |

遺伝子機能解析学分野

I 研究組織（構成員 令和5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	劉 李歆				
特任専門職員	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、佐久間 香織、小竹 葵				
事務補佐員	桑山 恵美子				
博士課程大学院生	朱 斌、Ady Fitrah Yusran、五十嵐 一也、Alfi Raudatil Jannah				
修士課程大学院生	番匠 涼雅				

II 研究活動

本分野はヒト生体試料を用いた統合解析に基づく認知症性疾患の診断・治療法の開発、並びに病態解明に関する研究活動を行っている。国内の多施設と共同してアルツハイマー病等の認知症性疾患ゲノムDNAを収集し、数千例規模のゲノムDNAを有するリソースを構築している。これらのサンプルを活用してアルツハイマー病の感受性遺伝子探索やコモン・レアバリエント解析を行い、孤発性アルツハイマー病の遺伝学的な観点から発症機序解明を目指している。単一遺伝子性の家族性認知症の遺伝子解析については、全国の医療施設から原因遺伝子変異の解析の依頼を受け（累計1,000症例以上）、その結果を臨床に還元するクリニカルシーケンスを実施している。本学において取得された本邦の認知症ゲノム情報は公的データベースであるMGeND（Medical Genomics Japan Variant Database）において非制限公開している。これらの実績をふまえ、令和元年からAMED「網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析」の代表機関として、本邦の認知症ゲノム研究を牽引している。

ゲノムDNAに加えて、全国多施設共同研究により統一されたプロトコルで採取された脳脊髄液、血液、RNAなどを維持、管理、運用し、認知症性疾患バイオバンクを運営している。多施設共同認知症臨床研究におけるバイオマーカー測定の品質を担保することを目的に、生体試料の取り扱いと測定方法の標準化を実施している。さらに、これらの生体試料リソースを用いて、認知症性疾患の新規バイオマーカーを探索し、新規候補マーカーを報告している。これらの認知症性疾患バイオバンクを活用し、「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」により、国内外の施設と共同研究を展開している。

III 論文

1. Yokota O, Miki T, Ikeda C, Ishizu H, Haraguchi T, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Takenoshita S, Terada S. Amygdala granular fuzzy astrocytes as lesions preceding development of argyrophilic grains: data from 239 autopsy cases. *Free Neuropathol.* 2022 Jul 27;3:3-18. doi: 10.17879/freeneuropathology-2022-4285. eCollection 2022 Jan.
2. Kondo T, **Hara N**, Koyama S, Yada Y, Tsukita K, Nagahashi A, **Ikeuchi T**, Ishii K, Asada T, Arai T, Yamada R;

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); Inoue H. Dissection of the polygenic architecture of neuronal A β production using a large sample of individual iPSC lines derived from Alzheimer's disease patients. *Nat Aging*. 2022 Feb;2(2):125-139. doi: 10.1038/s43587-021-00158-9. Epub 2022 Feb 17.
3. Kandiah N, Choi SH, Hu CJ, Ishii K, **Kasuga K**, Mok VCT. Current and Future Trends in Biomarkers for the Early Detection of Alzheimer's Disease in Asia: Expert Opinion. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022 Nov 22;6(1):699-710. doi: 10.3233/ADR-220059. eCollection 2022.
 4. **Ikeuchi T**, Kanda M, Kitamura H, Morikawa F, Toru S, Nishimura C, **Kasuga K**, Tokutake T, Takahashi T, Kuroha Y, Miyazawa N, Tanaka S, Utsumi K, Ono K, Yano S, Hamano T, Naruse S, Yajima R, Kawashima N, Kaneko C, Tachibana H, Yano Y, Kato Y, Toue S, Jinzu H, Kitamura A, Yokoyama Y, Kaneko E, Yamakado M, Nagao K. Decreased circulating branched-chain amino acids are associated with development of Alzheimer's disease in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Front Nutr*. 2022 Dec 14;9:1040476. doi: 10.3389/fnut.2022.1040476. eCollection 2022.
 5. Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nishashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Estimation of blood-based biomarkers of glial activation related to neuroinflammation. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Nov 5;26:100549. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100549. eCollection 2022 Dec.
 6. Nosheny RL, Amariglio R, Sikkes SAM, Van Hulle C, Bicalho MAC, Dowling NM, Brucki SMD, Ismail Z, **Kasuga K**, Kuhn E, Numbers K, Aaronson A, Moretti DV, Pereiro AX, Sánchez-Benavides G, Sellek Rodríguez AF, Urwyler P, Zawaly K; Dyadic Patterns of Subjective Report working group within the Subjective Cognitive Decline Professional Interest Area, Alzheimer's Association ISTAART. The role of dyadic cognitive report and subjective cognitive decline in early ADRD clinical research and trials: Current knowledge, gaps, and recommendations. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022 Oct 4;8(1):e12357. doi: 10.1002/trc2.12357. eCollection 2022.
 7. Kikuchi M, Kobayashi K, Itoh S, **Kasuga K**, **Miyashita A**, **Ikeuchi T**, Yumoto E, Kosaka Y, Fushimi Y, Takeda T, Manabe S, Hattori S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Nakaya A, Kamijo K, Matsumura Y. Identification of mild cognitive impairment subtypes predicting conversion to Alzheimer's disease using multimodal data. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Aug 22;20:5296-5308. doi: 10.1016/j.csbj.2022.08.007. eCollection 2022.
 8. Kuroha Y, Ishiguro T, Tada M, **Hara N**, Murayama K, Kawachi I, **Kasuga K**, **Miyashita A**, Hasegawa A, Takahashi T, Matsubara N, Onodera O, Kakita A, Koike R, **Ikeuchi T**. Biallelic COX10 Mutations and PMP22 Deletion in a Family With Leigh Syndrome and Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsy. *Neurol Genet*. 2022 Sep 27;8(5):e200030. doi: 10.1212/NXG.000000000200030. eCollection 2022 Oct.
 9. Hara T, Toyama H, Ohata Y, **Ikeuchi T**, Nakamura S, Joh T, Ohtsubo K. Black rice bran intake reduces phosphorylated tau levels and enhances insulin signaling in the brain of aged normal mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2022 Oct 20;86(11):1570-1575. doi: 10.1093/bbb/zbac125.
 10. Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saitoh Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tachimori H, Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, **Ikeuchi T**, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R; Japan Parkinson's Progression Markers Initiative (J-PPMI) study group. Idiopathic rapid eye

movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Oct;103:129-135. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.011. Epub 2022 Sep 8.

11. Yoshimatsu S, Seki F, Okahara J, Watanabe H, Sasaguri H, Haga Y, Hata JI, Sanosaka T, Inoue T, Mineshige T, Lee CY, Shinohara H, Kurotaki Y, Komaki Y, Kishi N, Murayama AY, Nagai Y, Minamimoto T, Yamamoto M, Nakajima M, Zhou Z, Nemoto A, Sato T, **Ikeuchi T**, Sahara N, Morimoto S, Shiozawa S, Saido TC, Sasaki E, Okano H. Multimodal analyses of a non-human primate model harboring mutant amyloid precursor protein transgenes driven by the human EF1 α promoter. *Neurosci Res.* 2022 Dec;185:49-61. doi: 10.1016/j.neures.2022.08.008. Epub 2022 Sep 6.
12. **Kasuga K**, Kikuchi M, Tsukie T, Suzuki K, Ihara R, Iwata A, **Hara N**, **Miyashita A**, Kuwano R, Iwatsubo T, **Ikeuchi T**; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Different AT(N) profiles and clinical progression classified by two different N markers using total tau and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *BMJ Neurol Open.* 2022 Aug 10;4(2):e000321. doi: 10.1136/bmjno-2022-000321. eCollection 2022.
13. Tokutake T, **Kasuga K**, **Tsukie T**, Ishiguro T, Shimohata T, Onodera O, **Ikeuchi T**. Clinical correlations of cerebrospinal fluid biomarkers including neuron-glia 2 and neurofilament light chain in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Sep;102:30-35. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.07.007. Epub 2022 Jul 30.
14. Takada M, Tanaka S, Tanaka K, **Tsukie T**, Tsukamoto-Yasui M, Suzuki K, Noguchi Y, Imaizumi A, Ishii M, **Ikeuchi T**. Effects of an essential amino acid mixture on behavioral and psychological symptoms of dementia and executive function in patients with Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled exploratory clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2022 Sep;37(9):10.1002/gps.5782. doi: 10.1002/gps.5782.
15. Luo J, Agboola F, Grant E, Morris JC, Masters CL, Albert MS, Johnson SC, McDade EM, Fagan AM, Benzinger TLS, Hassenstab J, Bateman RJ, Perrin RJ, Wang G, Li Y, Gordon B, Cruchaga C, Day GS, Levin J, Vöglein J, **Ikeuchi T**, Suzuki K, Allegri RF, Xiong C; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Accelerated longitudinal changes and ordering of Alzheimer disease biomarkers across the adult lifespan. *Brain.* 2022 Dec 19;145(12):4459-4473. doi: 10.1093/brain/awac238.
16. Strain JF, Brier MR, Tanenbaum A, Gordon BA, McCarthy JE, Dincer A, Marcus DS, Chhatwal JP, Graff-Radford NR, Day GS, la Fougère C, Perrin RJ, Salloway S, Schofield PR, Yakushev I, **Ikeuchi T**, Vöglein J, Morris JC, Benzinger TLS, Bateman RJ, Ances BM, Snyder AZ; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Covariance-based vs. correlation-based functional connectivity dissociates healthy aging from Alzheimer disease. *Neuroimage.* 2022 Nov 1;261:119511. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119511. Epub 2022 Jul 30.
17. Hampel H, Elhage A, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, Iwata A, Yamada M, **Ikeuchi T**, Jia J, Wang H, Teunissen CE, Peskind E, Blennow K, Cummings J, Vergallo A. The use of lumbar puncture and safety recommendations in Alzheimer's disease: a plain language summary. *Neurodegener Dis Manag.* 2022 Oct;12(5):221-229. doi: 10.2217/nmt-2022-0012. Epub 2022 Jul 22.
18. Kuroha Y, Takahashi T, Arai Y, Yoshino M, **Kasuga K**, Hasegawa A, Matsubara N, Koike R, **Ikeuchi T**. [Neuropsychological and regional cerebral blood flow of posterior parietal area features in patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2022 Jul 29;62(7):532-540. doi: 10.5692/clinicalneuro.001709. Epub 2022 Jun 24.
19. Shimizu A, Akagi A, Ishida C, Sakai K, Komai K, Kawamura M, Hasegawa M, **Ikeuchi T**, Yamada M.

Frontotemporal Lobar Degeneration With Unclassifiable 4-Repeat Tauopathy Mimicking Globular Glial Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2022 Jun 20;81(7):581-584. doi: 10.1093/jnen/nlac039.

20. Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, **Hara N**, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsuhashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, **Miyashita A**, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); **Ikeuchi T**; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium; Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M. Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv*. 2022 May 27;8(21):eabm5029. doi: 10.1126/sciadv.abm5029. Epub 2022 May 25.
21. Morris JC, Weiner M, Xiong C, Beckett L, Coble D, Saito N, Aisen PS, Allegri R, Benzinger TLS, Berman SB, Cairns NJ, Carrillo MC, Chui HC, Chhatwal JP, Cruchaga C, Fagan AM, Farlow M, Fox NC, Ghetti B, Goate AM, Gordon BA, Graff-Radford N, Day GS, Hassenstab J, **Ikeuchi T**, Jack CR, Jagust WJ, Jucker M, Levin J, Massoumzadeh P, Masters CL, Martins R, McDade E, Mori H, Noble JM, Petersen RC, Ringman JM, Salloway S, Saykin AJ, Schofield PR, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ, Vöglein J, Weninger S, Bateman RJ, Buckles VD. Autosomal dominant and sporadic late onset Alzheimer's disease share a common in vivo pathophysiology. *Brain*. 2022 Oct 21;145(10):3594-3607. doi: 10.1093/brain/awac181.
22. Sekine M, Enomoto T, Arai M, Den H, Nomura H, **Ikeuchi T**, Nakamura S; Registration Committee of the Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. *J Gynecol Oncol*. 2022 Jul;33(4):e46. doi: 10.3802/jgo.2022.33.e46. Epub 2022 Mar 31.
23. Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, **Ikeuchi T**, Paquet C, Ritchie C, Bozeat S, Quevenec FC, Teunissen C. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022 Apr 27;14(1):e12314. doi: 10.1002/dad2.12314. eCollection 2022.
24. Nakamura S, **Ikeuchi T**, Araki A, **Kasuga K**, Watanabe K, Hirayama M, Ito M, Ohtsubo K. Possibility for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus and Dementia Using Three Kinds of Brown Rice Blends after High-Pressure Treatment. *Foods*. 2022 Mar 12;11(6):818. doi: 10.3390/foods11060818.
25. **Ikeuchi T**, Yano Y, Sato W, Morikawa F, Toru S, Nishimura C, Miyazawa N, Kuroha Y, Koike R, Tanaka S, Utsumi K, **Kasuga K**, Tokutake T, Ono K, Yano S, Naruse S, Yajima R, Hamano T, Yokoyama Y, Kitamura A, Kaneko E, Yamakado M, Nagao K. Development of a Novel Nutrition-Related Multivariate Biomarker for Mild Cognitive Impairment Based on the Plasma Free Amino Acid Profile. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3):637. doi: 10.3390/nu14030637.
26. Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, **Ikeuchi T**, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2769-2784. doi: 10.1093/brain/awac091.
27. Kobayashi R, Kawakatsu S, Hayashi H, Morioka D, **Hara N**, **Ikeuchi T**, Otani K. Focal striatal amyloid deposition in Alzheimer's disease caused by APP p.V717I mutation: Longitudinal positron emission tomography study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Apr;22(4):360-362. doi: 10.1111/ggi.14361. Epub 2022 Feb 24.
28. Papapetropoulos S, Pontius A, Finger E, Karrenbauer V, Lynch DS, Brennan M, Zappia S, Koehler W, Schoels

- L, Hayer SN, Konno T, **Ikeuchi T**, Lund T, Orthmann-Murphy J, Eichler F, Wszolek ZK. Adult-Onset Leukoencephalopathy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia: Review of Clinical Manifestations as Foundations for Therapeutic Development. *Front Neurol.* 2022 Feb 3;12:788168. doi: 10.3389/fneur.2021.788168. eCollection 2021.
29. Nakano M, Shimada Y, Matsumoto Y, Saiki T, Zhou Q, Sasaki K, Moriyama M, Yoshihara K, Natsumeda M, Kuriyama Y, Takii Y, Watanabe G, Umezumi H, Okuda S, **Ikeuchi T**, Wakai T, Saijo Y. Efficacy of BRAF inhibitor and anti-EGFR antibody in colorectal neuroendocrine carcinoma. *Clin J Gastroenterol.* 2022 Apr;15(2):413-418. doi: 10.1007/s12328-022-01599-4. Epub 2022 Feb 8.
 30. Miura A, Funayama K, Nyuzuki H, Takahashi N, Yamamoto T, Koyama A, **Ikeuchi T**, Takatsuka H, Nishio H. PROS1 variant in sudden death case of pulmonary embolism caused by calcification in the inferior vena cava: The importance of postmortem genetic analysis. *Leg Med (Tokyo).* 2022 Mar;55:102029. doi: 10.1016/j.legalmed.2022.102029. Epub 2022 Jan 29.
 31. Rosenstein I, Andersen O, Victor D, Englund E, Granberg T, Hedberg-Oldfors C, Jood K, **Fitrah YA**, **Ikeuchi T**, Danylaité Karrenbauer V. Four Swedish cases of CSF1R-related leukoencephalopathy: Visualization of clinical phenotypes. *Acta Neurol Scand.* 2022 May;145(5):599-609. doi: 10.1111/ane.13589. Epub 2022 Feb 4.
 32. Islam S, Sun Y, Gao Y, Nakamura T, Noorani AA, Li T, Wong PC, Kimura N, Matsubara E, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Tomita T, Zou K, Michikawa M. Presenilin Is Essential for ApoE Secretion, a Novel Role of Presenilin Involved in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *J Neurosci.* 2022 Feb 23;42(8):1574-1586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2039-21.2021. Epub 2022 Jan 5.
 33. Sekine M, Enomoto T, Arai M, Yokoyama S, Nomura H, Nishino K, **Ikeuchi T**, Kuriyama Y, Nakamura S; Registration Committee of the Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Correlation between the risk of ovarian cancer and BRCA recurrent pathogenic variants in Japan. *J Hum Genet.* 2022 May;67(5):267-272. doi: 10.1038/s10038-021-01002-z. Epub 2022 Jan 4.
 34. Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, Alcolea D, Arisi I, Amar EB, Beaume A, Bedel A, Bellomo G, Bigot-Corbel E, Bjerke M, Blanc-Quintin MC, Boada M, Bousiges O, Chapman MD, DeMarco ML, D'Onofrio M, Dumurgier J, Dufour-Rainfray D, Engelborghs S, Esselmann H, Fogli A, Gabelle A, Galloni E, Gondolf C, Grandhomme F, Grau-Rivera O, Hart M, **Ikeuchi T**, Jeromin A, **Kasuga K**, Keshavan A, Khalil M, Körtvelyessy P, Kulczynska-Przybik A, Laplanche JL, Lewczuk P, Li QX, Lleó A, Malaplate C, Marquié M, Masters CL, Mroczko B, Nogueira L, Orellana A, Otto M, Oudart JB, Paquet C, Paoletti FP, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Peoc'h K, Poesen K, Puig-Pijoan A, Quadrio I, Quillard-Muraine M, Rucheton B, Schraen S, Schott JM, Shaw LM, Suárez-Calvet M, Tsolaki M, Tumani H, Udeh-Momoh CT, Vaudran L, Verbeek MM, Verde F, Vermunt L, Vogelgsang J, Wiltfang J, Zetterberg H, Lehmann S. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. *Alzheimers Dement.* 2022 Oct;18(10):1868-1879. doi: 10.1002/alz.12545. Epub 2021 Dec 22.
 35. Sainouchi M, Tada M, **Fitrah YA**, **Hara N**, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, **Miyashita A**, Akazawa K, **Ikeuchi T**, Onodera O, Kakita A. Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: Topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022 Apr;48(3):e12786. doi: 10.1111/nan.12786. Epub 2022 Jan 23.
 36. Kuroda T, Honma M, Mori Y, Futamura A, Sugimoto A, Kasai H, Yano S, Hieda S, **Kasuga K**, **Ikeuchi T**, Ono

K. White Matter Lesions May Aid in Differentiating Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;85(2):851-862. doi: 10.3233/JAD-215187.

37. Asanomi Y, Shigemizu D, Akiyama S, Miyashita A, Mitsumori R, Hara N, Ikeuchi T, Niida S, Ozaki K. A functional variant of SHARPIN confers increased risk of late-onset Alzheimer's disease. *J Hum Genet.* 2022 Apr;67(4):203-208. doi: 10.1038/s10038-021-00987-x. Epub 2021 Nov 5.

38. Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, Iwata A, Yamada M, Ikeuchi T, Jia J, Wang H, Teunissen CE, Peskind E, Blennow K, Cummings J, Vergallo A. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022 Jan;18(1):159-177. doi: 10.1002/alz.12372. Epub 2021 May 27.

池内 健. 【認知症施策up to date】 認知症の血液バイオマーカーへの期待と課題. *公衆衛生*(0368-5187)86巻10号 Page842-850

池内 健. 県医よろずQ&A 認知症の新しい治療薬 新しい認知症治療薬アデュカヌマブについて教えてください. *新潟県医師会報*(0912-2796)871号 Page56-58

池内 健. 【神経疾患における遺伝医療の進歩】 認知症の遺伝医療. *日本内科学会雑誌*(0021-5384)111巻8号 Page1504-1510

池内 健. 【認知症の共生と予防】 認知症予防とゲノム研究. *Geriatric Medicine*(0387-1088)60巻7号 Page625-628

池内 健. 認知症バイオマーカーについての初の適正使用指針. *Medical Technology*(0389-1887)50巻3号 Page210-211

池内 健. 【SNAPの背景疾患:PART、AGD、LATEの臨床病理】 SNAP(suspected non-Alzheimer disease pathophysiology) バイオマーカー、背景病理と実臨床への応用. *Dementia Japan*(1342-646X)36巻1号 Page76-81

春日健作. Alzheimer病の早期診断バイオマーカーと疾患修飾薬の展望 疾患修飾薬 (disease modifying therapy : DMT) 時代を見据えた脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) バイオマーカーの役割. *神経治療学*(0916-8443)39巻3号 Page386-390

春日健作. 【超高齢社会とこれからの医療】 アルツハイマー病の液性バイオマーカー. *アニムス* (1342-0119)27巻3号 Page19-25

春日健作. 【レビー小体型認知症診療のstate-of-the-art】 レビー小体型認知症の体液バイオマーカー. *老年精神医学雑誌*(0915-6305)33巻5号 Page485-494

春日健作. 【認知症を取り巻く現状:バイオマーカー、根本治療薬ってなに?】 認知症研究の最前線世界はgame changerを待っている Alzheimer病に関連する脳脊髄液バイオマーカーとATN分類. *診断と治療*(0370-999X)110巻5号 Page599-604

春日健作. 【2022年 医療展望】 認知症 認知症診療における脳脊髄液・血液バイオマーカーの有用性と適正使用. *クリニシアン*(0387-1541)69巻1号 Page26-31

宮下哲典, 原範和, 池内健. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー : Part 2・アルツハイマー

IV 共同研究

- (1) 研究題目：「国際共同研究ネットワークによる家族性アルツハイマー病に関する多元的臨床データ収集とトランスレーショナル研究」
研究内容：遺伝子変異が同定された家族性アルツハイマー病の家系員を対象とした縦断的コホート研究である。認知症を発症前のバイオマーカーの変化を明らかにする国際的なトランスレーショナル研究。
参加機関：東京大学、神戸市立医療センター中央市民病院、東京都健康長寿医療センター、ワシントン大学など
- (2) 研究題目：「網羅的ゲノム解析とインフォマティクス統合解析による認知症の新規病態解析」
研究内容：アルツハイマー病をはじめとする認知症のクリニカルシーケンスや網羅的ゲノム解析を行い、得られた変異・多型情報を広く共有し、有効活用するためのデータベースを構築する。
参加機関：国立長寿医療センター、大阪大学、慶應義塾大学、東京大学、東京都健康長寿医療センター、愛知医科大学、国立精神・神経医療研究センター病院、医療法人さわらび、会福祉村病院など
- (3) 研究題目：「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」
研究内容：進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同臨床研究。当該疾患の臨床所見、画像所見、バイオマーカー変化などを明らかにする。
参画機関：鳥取大学、東名古屋病院、東京都健康長寿医療センター、自治医科大学、京都府立医科大学、松江医療センターなど

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 令和5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
特任助教	竹鶴 裕亮	教務助手	那須野 純映	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	山本 美丘	事務補佐員	久住 真由美
事務補佐員	野澤 佳世				
技術職員	作間 赳法, 齊藤 奈英, 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ている。
- (3) RNA結合タンパク質は、神経細胞の形成や機能に重要な働きを担っており、多種の神経疾患においてRNA結合タンパク質の遺伝子変異が関連付けられている。当分野では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、高度化した動物実験の推進のため、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ブタ、ニホンザル、マーモセット、メダカなどを用いる動物実験環境を整えるとともに、上記の発生・生殖工学技術を用いた研究支援を行っている。また、近年、急速に発展しているゲノム編集法を活用した遺伝子改変動物作製についても、実験条件を整え、利用者からの依頼を受託している。これらの実験技術を駆使して、動物実験環境をSpecific Pathogen Free (SPF)環境に保持し、かつ計画的な動物の生産による迅速な研究の実施に貢献している。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Yoshimatsu S, Nakajima M, Sonn I, Natsume R, Sakimura K, Nakatsukasa E, Sasaoka T, Nakamura M, Serizawa T, Sato T, Sasaki E, Deng H, Okano H: Attempts for deriving extended pluripotent stem cells from common marmoset embryonic stem cells *Genes Cells*. 2022 Dec 19. doi: 10.1111/gtc.13000.
- (2) Yoshida Y, Shimizu I, Shimada A, Nakahara K, Yanagisawa S, Kubo M, Fukuda S, Ishii C, Yamamoto H, Ishikawa T, Kano K, Aoki J, Katsuumi G, Suda M, Ozaki K, Yoshida Y, Okuda S, Ohta S, Okamoto S, Minokoshi Y, Oda K, Sasaoka T, Abe M, Sakimura K, Kubota Y, Yoshimura N, Kajimura S, Zuriaga M, Walsh K, Soga T, Minamino T: Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism. *Scientific Reports* 2022 Sep 1;12(1):14883. doi: 10.1038/s41598-022-19245-x.
- (3) Kai R, Takahashi K, Tainaka K, Iwakura Y, Namba H, Saito N, Sasaoka T, Yamaguchi S, Nawa H, Horii A: Cerebrocortical activation following unilateral labyrinthectomy in mice characterized by whole-brain clearing: implications for sensory reweighting. *Scientific Reports*, 2022 Sep 14;12(1):15424. doi: 10.1038/s41598-022-19678-4.
- (4) Sato T, Oda K, Sakai S, Kato R, Yamamori S, Itakura M, Koderia Y, Nishizawa M, Sasaoka T, Onodera O, Yokoyama M: Importance of the Q/N-rich segment for protein stability and activity of endogenous mouse TDP-43. *Scientific Reports*, 2022 Sep 2;12(1):14923. doi: 10.1038/s41598-022-19153-0.
- (5) 笹岡俊邦、中務胞、崎村建司、阿部学：遺伝子改変マーモセット作製にかかる胚操作システムの開発 特集 革新脳と関連プロジェクトから見えてきた新しい脳科学 *生体の科学* 73巻 5号 400-401. 2022年10月 doi: 10.11477/mf.2425201553
- (6) 齊藤奈英、板倉誠、田井中一貴、Tom Macpherson、疋田貴俊、山口瞬、佐藤朝子、大久保直、知見聡美、南部篤、笹岡俊邦: D1およびD2ドーパミン受容体を介する神経伝達による運動制御と学習記憶の仕組みの理解. *日本生物学的精神医学会誌* 33 巻3 号 (2022) /*Japanese Journal of Biological Psychiatry* Vol.33, No.3, 2022. 2022年9月号 https://doi.org/10.11249/jsbjpp.33.3_100
- (7) Liu N, Iijima A, Iwata Y, Ohashi K, Fujisawa N, Sasaoka T, Hasegawa I: Mental construction of object symbols from meaningless elements by Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Scientific Reports*, 2022 Mar 4;12(1):3566. doi: 10.1038/s41598-022-07563-z.
- (8) Miura K, Kobayashi T, Zhang Z, Prasoon P, Hirose Y, Ishikawa H, Takizawa K, Sakata J, Miura S, Sasaoka T, Wakai T: Establishment of a long-term survival swine model for observation of transplanted islets: A preliminary step in an allogeneic transplant experiment. *Transplantation Proceedings* 2022 Mar;54(2):507-512. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.10.029. Epub 2022 Jan 20.
- (9) Saito N, Itakura M, Sasaoka T: D1 receptor mediated dopaminergic neurotransmission facilitates remote memory of contextual fear conditioning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2022 Feb 17; 16: 751053. doi: 10.3389/fnbeh.2022.751053. eCollection 2022.
- (10) Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, Nawa H : The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. *The FASEB Journal*, 2022 Feb; 36(2): e22160. doi: 10.1096/fj.202101637R.

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4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7件
- (2) 令和4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：脳研究に必須な遺伝子改変マウスの系統保存に重要な培養条件の検討
研究代表者：久慈 直昭 教授（東京医科大学） 他7件
- (3) 令和4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. (DANDRITE, Aarhus University, Denmark) 他3件

I 研究組織（構成員 令和5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 技術専門職員 夏目 里恵 フェロー 崎村 建司
非常勤講師 田中 恵子
実験補助 矢部 恵稚子、大堀 千洋、石本 菜穂子、早川 香織、小幡 桃子
小林 智子
修士課程大学院生 平山 瑠那

II 研究活動

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

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

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

- 4) 我々は、C57BL/6系統マウスから独自にES細胞株RENKAを樹立して、コンディショナルノックアウトを中心に脳機能解析に資する遺伝子改変マウスを500系統以上樹立して脳研究コミュニティに供与してきた。これらの活動は、新学術研究「包括脳」、それに引き続き新学術研究「モデル動物支援プラットフォーム」の事業として継続されている。さらに新潟大学脳研究所共同利用・共同研究の柱の一つとして支援事業展開をおこなっている。この11年間で包括脳、マウス作製支援プラットフォーム事業として合計193件（令和4年度、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・共同研究で合計95件（令和4年度、4件）の支援をおこなった。

以上、この12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208編（令和4年度、12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. Zhou, L., Konno, K., Yamazaki, M., Abe, M., Natsume, R., Watanabe, M., Takebayashi, H., & Sakimura, K. (2022). *Nna1*, Essential for Purkinje Cell Survival, Is also Associated with Emotion and Memory. *Int J Mol Sci*, 23(21). <https://doi.org/10.3390/ijms232112961>
2. Yoshida, Y., Shimizu, I., Shimada, A., Nakahara, K., Yanagisawa, S., Kubo, M., Fukuda, S., Ishii, C., Yamamoto, H., Ishikawa, T., Kano, K., Aoki, J., Katsuumi, G., Suda, M., Ozaki, K., Yoshida, Y., Okuda, S., Ohta, S., Okamoto, S., . . . Minamino, T. (2022). Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism. *Sci Rep*, 12(1), 14883. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19245-x>
3. Uemura, T., Suzuki-Kouyama, E., Kawase, S., Kurihara, T., Yasumura, M., Yoshida, T., Fukai, S., Yamazaki, M., Fei, P., Abe, M., Watanabe, M., Sakimura, K., Mishina, M., & Tabuchi, K. (2022). Neurexins play a crucial role in cerebellar granule cell survival by organizing autocrine machinery for neurotrophins. *Cell Rep*, 39(1), 110624. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110624>
4. Sakamoto, M., Inoue, M., Takeuchi, A., Kobari, S., Yokoyama, T., Horigane, S. I., Takemoto-Kimura, S., Abe, M., Sakimura, K., Kano, M., Kitamura, K., Fujii, H., & Bito, H. (2022). A Flp-dependent G-CaMP9a

transgenic mouse for neuronal imaging in vivo. *Cell Rep Methods*, 2(2), 100168. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2022.100168>

5. Sakai, S. S., Hasegawa, A., Ishimura, R., Tamura, N., Kageyama, S., Komatsu-Hirota, S., Abe, M., Ling, Y., Okuda, S., Funayama, M., Kikkawa, M., Miura, Y., Sakimura, K., Narita, I., Waguri, S., Shimizu, R., & Komatsu, M. (2022). Loss of Atg2b and Gskip Impairs the Maintenance of the Hematopoietic Stem Cell Pool Size. *Mol Cell Biol*, 42(1), e0002421. <https://doi.org/10.1128/mcb.00024-21>
6. Oota-Ishigaki, A., Takao, K., Yamada, D., Sekiguchi, M., Itoh, M., Koshidata, Y., Abe, M., Natsume, R., Kaneko, M., Adachi, T., Kaizuka, T., Suzuki, N., Sakimura, K., Okuno, H., Wada, K., Mishina, M., Miyakawa, T., & Hayashi, T. (2022). Prolonged contextual fear memory in AMPA receptor palmitoylation-deficient mice. *Neuropsychopharmacology*, 47(12), 2150-2159. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01347-9>
7. Kawai, T., Narita, H., Konno, K., Akter, S., Andriani, R. T., Iwasaki, H., Nishikawa, S., Yokoi, N., Fukata, Y., Fukata, M., Wiriyasermkul, P., Kongpracha, P., Nagamori, S., Takao, K., Miyakawa, T., Abe, M., Sakimura, K., Watanabe, M., Nakagawa, A., & Okamura, Y. (2022). Insight into the function of a unique voltage-sensor protein (TMEM266) and its short form in mouse cerebellum. *Biochem J*, 479(11), 1127-1145. <https://doi.org/10.1042/bcj20220033>
8. Ito, S., Hashimoto, H., Yamakawa, H., Kusumoto, D., Akiba, Y., Nakamura, T., Momoi, M., Komuro, J., Katsuki, T., Kimura, M., Kishino, Y., Kashimura, S., Kunitomi, A., Lachmann, M., Shimojima, M., Yozu, G., Motoda, C., Seki, T., Yamamoto, T., . . . Yuasa, S. (2022). The complement C3-complement factor D-C3a receptor signalling axis regulates cardiac remodelling in right ventricular failure. *Nat Commun*, 13(1), 5409. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33152-9>
9. Ishimura, R., El-Gowily, A. H., Noshiro, D., Komatsu-Hirota, S., Ono, Y., Shindo, M., Hatta, T., Abe, M., Uemura, T., Lee-Okada, H. C., Mohamed, T. M., Yokomizo, T., Ueno, T., Sakimura, K., Natsume, T., Sorimachi, H., Inada, T., Waguri, S., Noda, N. N., & Komatsu, M. (2022). The UFM1 system regulates ER-phagy through the ufmylation of CYB5R3. *Nat Commun*, 13(1), 7857. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35501-0>
10. Hayashi, Y., Shimizu, I., Yoshida, Y., Ikegami, R., Suda, M., Katsuumi, G., Fujiki, S., Ozaki, K., Abe, M., Sakimura, K., Okuda, S., Hayano, T., Nakamura, K., Walsh, K., Jespersen, N. Z., Nielsen, S., Scheele, C., & Minamino, T. (2022). Coagulation factors promote brown adipose tissue dysfunction and abnormal systemic metabolism in obesity. *iScience*, 25(7), 104547. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104547>
11. Fujita, W., Uchida, H., Kawanishi, M., Kuroiwa, Y., Abe, M., & Sakimura, K. (2022). Receptor Transporter Protein 4 (RTP4) in the Hypothalamus Is Involved in the Development of Antinociceptive Tolerance to Morphine. *Biomolecules*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/biom12101471>
12. Bizen, N., Bepari, A. K., Zhou, L., Abe, M., Sakimura, K., Ono, K., & Takebayashi, H. (2022). Ddx20, an Olig2 binding factor, governs the survival of neural and oligodendrocyte progenitor cells via proper Mdm2 splicing and p53 suppression. *Cell Death Differ*, 29(5), 1028-1041. <https://doi.org/10.1038/s41418-021->

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抗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 |

I 研究組織（構成員 令和5年3月31日現在）

教授 小野寺 理（兼任）
准教授 加藤 泰介
助教 須貝 章弘
特任助手 廣川 祥子、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。本年度は、CARASILが、マトリソームタンパク質の蓄積による加齢性の血管硬化によって発症するという新たな分子メカニズムを発見し、カンデサルタンの投与によって、CARASILモデルマウスの脳血管機能障害が治療可能であることを発見した。本研究成果は、今後の脳小血管病に対する治療法開発の基盤になることが期待される。また、**Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL)** の原因遺伝子である **three-prime repair exonuclease-1 (*TREX1*)** の毒性機能獲得メカニズムを研究に取り組んでいる。遺伝子遺伝性脳小血管病を疑った症例の遺伝子サンプルを全国から収集し、エクソーム解析、分子病態機序の解析、臨床症状との対応を検討している。日本における遺伝性脳小血管病についての調査を行っている。

ALSは、ALSは中年期以降に発症し、運動野の神経細胞を主体にTDP-43が蓄積する神経変性疾患である。当教室では、ALSの原因遺伝子から、病態の解明、治療法の開発まで一貫した研究を行っている。最近の研究成果としては、TDP-43発現調節におけるエピジェネティックな要因を基礎的な研究から明らかにし、さらにヒト剖検脳を用い、運動野におけるエピジェネティックな加齢変化が、TDP-43発現調節機構を乱すことを見出した。本研究は、加齢により、運動野という特定の領域に疾患が引き起こされるALSの謎に迫る成果であり、今後の治療法開発への発展が期待される。また、原因遺伝子の解析について、病理学分野と連携し、病理学的に診断が確定したALS連続症例における解析を進めている。とくに本年度は、ALS患者由来の病理組織を用いて、脊髄および大脳運動野におけるヒト内在性レトロウイルス-K (HERV-K) の発現量を測定し、正常対照群とALS群間で明らかな差はないことを確認した。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Tomohiko Ishihara, Akihide Koyama, Yuya Hatano, Ryoko Takeuchi, Yuka Koike, Taisuke Kato, Mari Tada, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera. Endogenous human retrovirus-K is not increased in the affected tissues of Japanese ALS patients. *Neuroscience Research* 2022 doi: 10.1016/j.neures.2022.01.009
2. Masahiro Uemura, Yuya Hatano, Hiroaki Nozaki, Shoichiro Ando, Hajime Kondo, Akira Hanazono, Akira Iwanaga, Hiroyuki Murota, Yosuke Osakada, Masato Osaki, Masato Kanazawa, Mitsuyasu Kanai, Yoko Shibata, Reiko Saika, Tadashi Miyatake, Hitoshi Aizawa, Takeshi Ikeuchi, Hidekazu Tomimoto, Ikuko Mizuta, Toshiki Mizuno, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera. High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022 doi:10.1136/jnnp-2022-329917
3. 北原 匠, 加藤 泰介, 小野寺 理. *HTRA1*遺伝子変異に関連する脳小血管病. *脳神経内科* 2022, 97: 71-73
4. 須貝 章弘. 筋萎縮性側索硬化症に対するアンチセンス核酸治療薬の可能性. *神経治療* 2022, 39: 311-314.
5. 北原 匠, 加藤 泰介, 小野寺 理. 脳小血管病の分子レベルでの再考. *神経治療* 2022, 39: 439-443

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5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
博士研究員 Mohammad Tufazzal Hussan
技術職員 小林 科野
博士課程大学院生 古寺 一樹、Fahmida Zannat、Mohammad Nazmul Islam
研究生 Ummay Ayman
学部生 石黒 航平、向山 翼

<杉江研究室>

准教授 杉江 淳 特任助教 新田 陽平 特任助手 杉江 歩美
技術職員 西山 花音、荻野 雅人

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

脳の神経回路は、通常は生涯に渡ってその機能を維持し続ける。そのためターンオーバーによって健全な組織を維持する他の体細胞と異なり、回路を形成している神経細胞は独自の細胞間相互作用によって長期的に健康状態を保つメカニズムを有していると考えられる。これが破綻すると老化または神経変性疾患や精神疾患へと繋がるのが予想される。しかし、神経細胞を維持するために機能する細胞間コミュニケーション機構は調査に要する期間が非常に長く、十分解明されていない。私達は個体の生活環サイクルが短く重複遺

伝子が少ないショウジョウバエのメリットを活かし、複雑な遺伝子解析を迅速に推進しこの問題に取り組んでいる。そして、神経細胞間で情報伝達の場となるシナプスや、隣接細胞間を隔てる細胞膜を構成するリン脂質の代謝に焦点を当てた細胞間相互作用解明に向けた研究を進めている。これらの研究から、シナプスや脂質代謝の適切な調節による新規神経保護の分子基盤の知見の提案し、従来説明がつかなかった神経変性疾患や精神疾患の脳回路で起こる障害の実体解明につなげることを目指す。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. **Mohammad, H., Sakai, A., Matsui, H.*** Glutamatergic pathways in the brains of turtles: A comparative perspective among reptiles, birds, and mammals. *Front. Neuroanat.* 16:937504, 2022. *corresponding author
2. **Dougnon, G., Matsui, H.*** Modelling autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) using mice and zebrafish. *Int. J. Mol. Sci.* 23(14):7550, 2022. *corresponding author
3. Oginuma, M., Nishida, M., Ohmura-Adachi, T., Abe, K., Ogamino, S., Mogi, C., **Matsui, H.**, Ishitani, T. Rapid reverse genetics systems for *N. furzeri*, a suitable model organism to study vertebrate aging. *Sci. Rep.* 12(1):11628, 2022.
4. **Dohi, E., Matsui, H.*** The utility of small fishes for the genetic study of human age-related disorders. *Front. Genet.* 13:928597, 2022. *corresponding author
5. **Kodera, K., Matsui, N., Saitoh, A., Matsui, H.*** Loss of GBA in zebrafish leads to dopaminergic neurodegeneration, but overexpression of α -synuclein in addition does not further worsen the degeneration. *Neuroreport* 33(7):320-325, 2022. *corresponding author
6. **Mohammad, H., Matsui, N., Matsui, H.*** Evaluation of Ectopic Mitochondrial DNA in Hela Cells. *Curr. Issues Mol. Biol.* 44(3):1215-1223, 2022. *corresponding author
7. **Kodera, K., Matsui, H.*** Zebrafish, Medaka and Turquoise Killifish for Understanding Human Neurodegenerative/Neurodevelopmental Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 23(3):1399, 2022. *corresponding author
8. **Sakai, A., Matsui, H.*** Cellular response against cytosolic leakage of mitochondrial DNA: insights into the pathology of Parkinson's disease. *Neural Regen. Res.* 17(12):2682-2684, 2022. *corresponding author
9. **松井秀彰.** 異所性核酸. *生化学*, 94(6): 929, 2022
10. **松井秀彰.** ミトコンドリア DNA の漏出が引き起こす細胞死. *生化学* 94(5): 696-700, 2022
11. Richard, M., Doubková, K., **Nitta, Y., Kawai, H., Sugie, A.***, Tavosanis, G.* Quantitative model of sporadic axonal degeneration in the *Drosophila* visual system. *J. Neurosci.* 42(24) 4937-4952, 2022. *co-corresponding authors
12. **Nitta, Y.***, **Sugie, A.*** Studies of neurodegenerative diseases using *Drosophila* and the development of novel approaches for their analysis. *FLY* 16(1) 275-298, 2022. *co-corresponding authors
13. Utomo, RY., **Sugie, A.***, Okada, S. Miura, K. Nakamura, H.* Detoxification of amyloid β fibrils by curcumin derivatives and their verification in a *Drosophila* Alzheimer's model. *Chem. Commun. (Cambridge, England)* 58(15) 2576-2579, 2022. * co-corresponding authors

IV 共同研究

(1) 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、

(2) 研究題目：「PI4P 駆動型脂質対向輸送システムの分子機構とその生理機能の解明」

研究内容：小胞体と細胞膜が近接した膜接触部位において、異なる脂質が小胞体と細胞膜の間で交換輸送される仕組み（脂質対向輸送機構）とその生理的機能を明らかにする。

参加機関：新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 中津史准教授

(3) 研究題目：「自律神経調節による非アルコール性脂肪性肝疾患の治療への基盤研究」

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

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

(4) 研究題目：「モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究」

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

参加機関：国立遺伝学研究所 井ノ上逸朗教授