

神経栄養因子、
サイトカインの
脳神経作用を
研究しています。

那波 宏之 教授

〈略歴〉

1986年 京都大学大学院医学博士修了
1986年 Calif Inst Technologyポスドク
1989年 京都大学医学部助手、助教授
1991年 Cold Spring Harbor Lab
主任研究員
1994年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

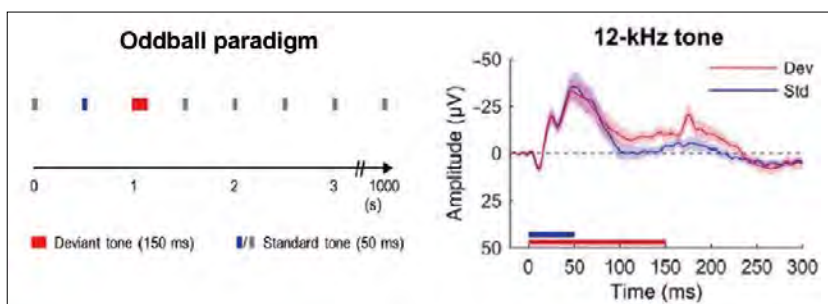
Namba H, Nagano T, Jodo E, Eifuku S, Horie M, Takebayashi H, Iwakura Y, Sotoyama H, Takei N, Nawa H. Epidermal growth factor signals attenuate phenotypic and functional development of neocortical GABA neurons. *J Neurochem* 142 (6), 886-900 (2017)

分子神経生物学分野

Dept. of Molecular Neurobiology

脳内の神経細胞やグリア細胞は、神経伝達物質だけでなく、成長因子、サイトカインと呼ばれている生理活性蛋白を介して脳の恒常性を保っています。また脳発達の際のこれらのシグナル異常が、統合失調症の病因の一つとなると考えられています。分子神経生物学分野では、発達期にサイトカインシグナル異常を引き起こした疾患動物モデルを活用し、疾患発症や脳病態、治療に伴う分子、回路基盤の解明を目指しています。我々はこれまでに、(1)統合失調症の分子病理学と回路制御学、およびそのモデリング(行動学的幻覚再現、事象関連電位、社会行動変化の生理学)、(2)生理活性蛋白による脳内モノアミン神経の発達制御や機能調節(EGF, NRG1, EGFR, ErbB4)機構の分析、(3)生理活性蛋白によって駆動される細胞内シグナル分子の治療標的としての可能性の検討、といった3つのプロジェクトを実施してきました。現在我々は、分子生物学、組織化学、生理・行動薬理的解析手段、すべてを駆使してこれらの研究を遂行しています。今後、これらの研究が精神疾患の解明につながるとともに、新薬開発のシーズとなることを期待しています。

Neurons and glial cells communicate to each other not only via neurotransmitters but also using various bioactive proteins, namely neurotrophic factors and cytokines. Our long-term objective is to elucidate the molecular and pathologic mechanisms of how these bioactive proteins regulate brain development or perturb neural functions related with neuropsychiatric diseases. We have established animal models for schizophrenia by perturbation of cytokine signals during neonatal development. Using these models, we aim to clarify neuropathological and therapeutic mechanisms of the disease. Our efforts have been paid to the following projects: (1) the molecular and system neuropathology of schizophrenia and its animal modeling (hallucination, auditory-evoked potential, social withdrawal), (2) the cytokine-dependent regulation of monoaminergic development and function (EGF, NRG1, EGFR, ErbB4), and (3) the specificity and functionality of the intracellular signaling driven by these bioactive proteins and their possibility as therapeutic targets for schizophrenia. Currently we are addressing these questions employing all types of biological approaches including molecular genetic, biochemical, cell biological, electrophysiological, pharmacological, and behavioral tools and techniques. We hope these studies will lead to the understanding of how bioactive factors control the onset and progression of developmental brain diseases such as schizophrenia, which might hint at developing new drugs.



音長を逸脱刺激としたオドボール課題(左)により、ラット聴覚野からミスマッチ陰性電位(右)が計測可能となることが判明した(Neuropsychopharmacology reportsに掲載)。疾患モデルを解析することで、統合失調症に関連する聴覚野機能異常が明らかになる可能性が今後期待される。

脳内の正常／異常な細胞の中で起っていることを研究しています。

武井 延之 准教授

〈略歴〉

1983年 上智大学文学部心理学科卒
 1988年 上智大学大学院理工学研究科生物科学専攻修了 理学博士
 1989年 三菱化成生命科学研究所ポスドク
 1989年 国立精神・神経センター神経研究所 研究員(厚生技官)
 1992年 京都工芸繊維大学応用生物学科 助手
 1997年 Uppsala University (Sweden) Biomedical Center, Visiting Scientist
 1998-現在 新潟大学脳研究所、講師-准教授
 Scientific Reports :Handling Editor (2011(創刊時) —)
 Frontiers in Molecular Neurosciences :Associate Editor (2019-)

〈業績例〉

Takei N and Nawa H. (2014) mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Front Mol Neurosci.* 7:28

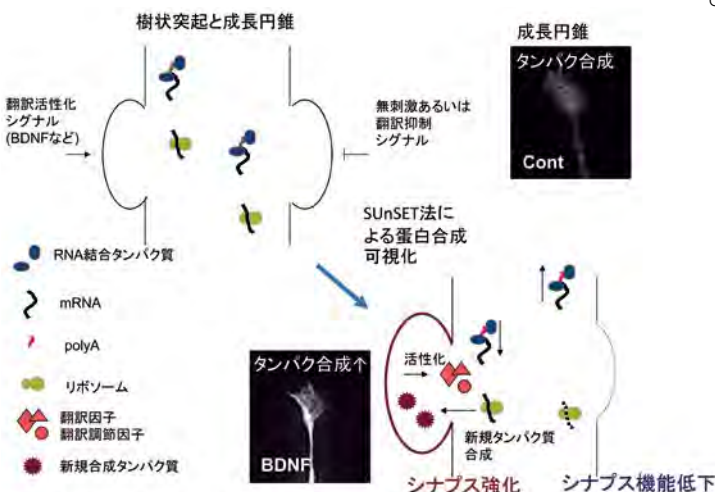
腫瘍病態学分野

Dept. of Brain Tumor Biology

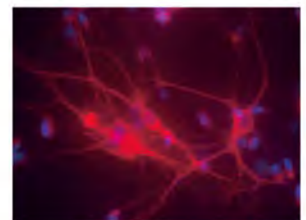
細胞は外部からの刺激をうけて機能を変容します。私達は脳の細胞である、神経幹細胞、神経細胞、グリア細胞、そして脳腫瘍細胞の培養系を用い、外部からの刺激(神経伝達物質、ペプチド、神経栄養因子、増殖因子、サイトカイン、栄養素、温度変化)によって、細胞内のシグナル伝達系の変化と代謝の変化という生化学的反応が、増殖や分化といった生物学的応答に変換される過程を研究しています。齧歯類の初代培養やヒトiPS細胞を用い、正常発達過程と病的変化の過程を追っていきます。正常細胞と腫瘍細胞のシグナル系/代謝系の比較から、神経幹細胞の増殖/分化のスイッチ機構を解明し、それを腫瘍の増殖抑制→制癌へとフィードバックします。

また冬眠哺乳動物であるシマリスの神経幹細胞を用い、温度変化による細胞内代謝変化のメカニズムを解析し、シマリスの持つ長寿命、かつ発癌抵抗性の謎にも迫り、ヒト細胞への応用を目指します。

Cells receive extracellular stimuli and change their functions. We analyze these mechanisms using brain cells (neural stem cells, neurons, glial cells, and brain tumor cells) and extracellular stimuli (neurotransmitters, peptides, neurotrophic factors, growth factors, cytokines, nutrients, temperature change, etc.). We are studying the processes by which biochemical reactions such as changes in intracellular signal transduction systems and changes in metabolism are converted into biological responses such as proliferation and differentiation. Using rodent primary cultures and human iPS cells, we will follow the process of normal development and pathological changes. By comparing the signaling system and metabolic system of normal cells and tumor cells, we elucidate the switch mechanism of proliferation / differentiation of neural stem cells, and feed it back to tumor growth suppression leading to the cancer therapy. Using neural stem cells of chipmunk, which is a hibernating mammal, we also analyze the mechanism of intracellular metabolic changes due to temperature changes, aiming at application to human cells by approaching the mystery of longevity and carcinogenic resistance of chipmunks



樹状突起や成長円錐での刺激に応答した局所的蛋白質合成



冬眠シマリス脳からの神経細胞初代培養: MAP2免疫染色

脳の生理および病態を細胞・分子レベルで解明します。

三國 貴康 教授

〈略歴〉

- 2003年 京都大学医学部医学科卒業
小児科、小児神経科の臨床に5年間従事
- 2012年 東京大学大学院医学系研究科卒業、
博士(医学)取得
- 2013年 米国マックス・プランク・フロリダ
神経科学研究所研究員
- 2018年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

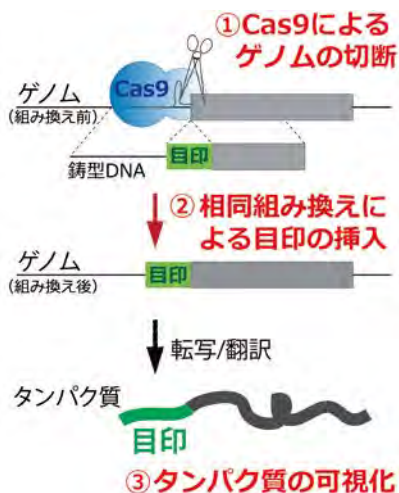
Nishiyama*, Mikuni* et al. Virus-mediated genome editing via homology-directed repair in mitotic and postmitotic cells in mammalian brain. *Neuron*. 2017; 96(4):755-68.
Mikuni et al. High-throughput, high-resolution mapping of protein localization in mammalian brain by in vivo genome editing. *Cell*. 2016; 165(7):1803-17.

細胞病態学分野

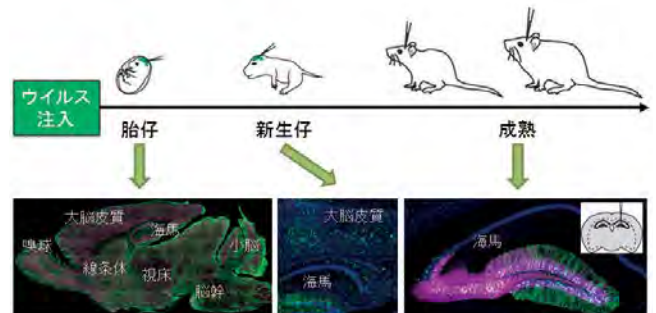
Dept. of Cellular Neuropathology

当研究室では、脳の生理および病態を細胞・分子レベルで理解することを目指します。これまでに私たちは、脳組織内の1細胞でゲノム編集技術を適用し、内在性タンパク質の局在や動態を高精度かつ迅速に観察する方法[SLENDR]を確立しました(*Cell*, 2016)。また、脳の任意の細胞種、脳部位あるいは脳全体で正確なゲノム編集を行う技術[vSLENDR]を確立し、あらゆる時期の脳で内在性タンパク質を観察できるようにしました(*Neuron*, 2017)。今後は[SLENDR]および[vSLENDR]の方法を駆使し、記憶の細胞・分子メカニズムを研究します。さらに、記憶に異常をきたす病態においてこの細胞・分子メカニズムがどのように破綻しているのかを調べることで、病態の理解と新たな治療法の開発につなげます。

Our goal is to understand the physiology and pathophysiology of the brain at the cellular and molecular levels. We established "SLENDR", a technique based on in vivo genome editing, to image endogenous proteins with high specificity, resolution and contrast in single cells in mammalian brain tissue (*Cell*, 2016). In addition, we recently developed "vSLENDR", a genome editing method to target virtually any cell-types, areas and ages across the brain, widely expanding the applicability of genome engineering technologies in the broad field of neuroscience (*Neuron*, 2017). Using "SLENDR" and "vSLENDR", we will explore the cellular and molecular mechanism underlying long-lasting memory, and further investigate how the mechanism is impaired in memory disorders to provide new therapeutic strategies.



Cas9タンパク質は、ゲノムの特定の配列を切断する。目印となるタグ配列を含む鋳型DNA存在下において、相同組み換えにより、タグ配列が正確にゲノムに挿入される。転写、翻訳により、タグ配列が結合したタンパク質が産生され、目的のタンパク質を観察できる。



あらゆる時期、狙った脳部位、脳全体での正確なゲノム編集

ゲノム編集により特定のたんぱく質を緑色で標識。任意の時期の脳にゲノム編集用のウイルスベクターを注入することで、生後2週~2か月の脳全体でβアクチン(左)、大脳皮質と海馬でERK2(中)、海馬でCaMKIIα(右)を効率良く標識している。

脳の病態を組織透明化・3D
イメージングにより解明します。

田井中 一貴 教授

〈略歴〉

2006年 京都大学大学院工学博士修了

2010年 理化学研究所 研究員

2013年 東京大学大学院医学系研究科 講師

2017年 新潟大学脳研究所 特任教授

2018年 新潟大学脳研究所 テニユアトラック教授

〈業績例〉

Tainaka et al. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. 2018; 24(8):2196-2210.e9.

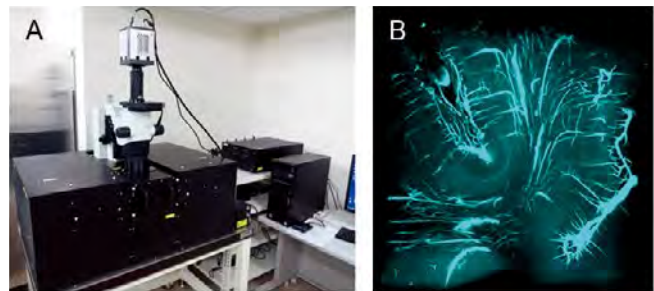
Tainaka et al. Whole-body imaging with single-cell resolution by tissue decolorization. 2014; 159(4):911-924.

システム脳病態学分野

Dept. of System Pathology for Neurological Disorders

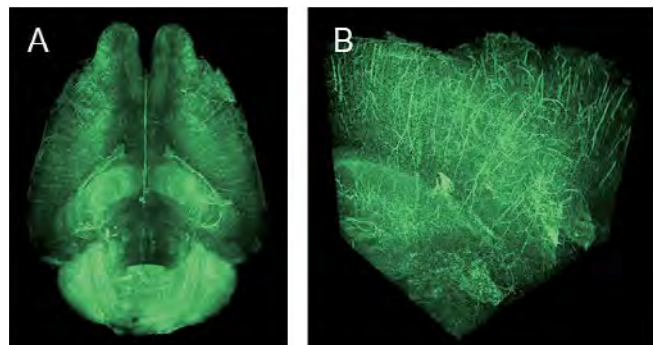
これまで、ヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの2D染色画像の観察に基づいて行われてきました。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の3D画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できます。そこで本分野では、ヒト脳組織を高度に透明化する新規手法を開発するとともにシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の3Dイメージング技術の確立を目指します。ヒト脳組織の透明化においては、透明化処理後の組織内のタンパク質の保存や抗原性の維持が重要です。また、透明化処理後のヒト脳組織の褐変による可視光領域の光透過率の低下や、リポフスチンなどに由来する強度な自家蛍光は、3Dマルチカラーイメージングにおける光学的な障壁となっています。これらの課題を克服する透明化手法を確立すると共に、従来の2D組織診で用いられてきた代表的な神経組織染色技術に替わる各種3D蛍光染色技術の開発や3D免疫染色技術の開発を通じて、新たな3D神経病理学の確立を目指します。

Current biopsy and histology have long relied on thin-sectioned 2D images with several chemical staining methods and specific immunohistochemistry. Facile 3D visualization of human brain tissue with single-cell resolution would provide a novel concept of the neuropathological diagnosis and contribute our understanding of pathological mechanisms based on comprehensive and quantitative analysis of individual biomarker. In this laboratory, we aim at establishing a novel 3D neuropathology by developing a highly efficient clearing protocol for human brain tissue and combining with a rapid 3D imaging using light-sheet fluorescence microscopy.



(A) オリンパス社製シート照明型蛍光顕微鏡 MVX10-LS

(B) ヒト脳 1 cm ブロックの自家蛍光イメージング



(A) CAG-EGFPマウス脳の全脳イメージング

(B) CAG-EGFPマウス脳拡大像

健常時、障害時の脳神経回路が働く仕組みを明らかにします。

上野 将紀 教授

〈略歴〉

2002年 東京大学農学部獣医学科卒業
 2006年 東京大学大学院農学生命科学研究科修了(獣医学博士)
 2006年 理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員
 2008年 大阪大学医学系研究科 助教
 2012年 米国シンシナティ小児病院医療センター 研究員
 2013年 科学技術振興機構 さきがけ研究者
 2016年 新潟大学脳研究所 特任教授
 2018年 新潟大学脳研究所 テニユアトラック教授

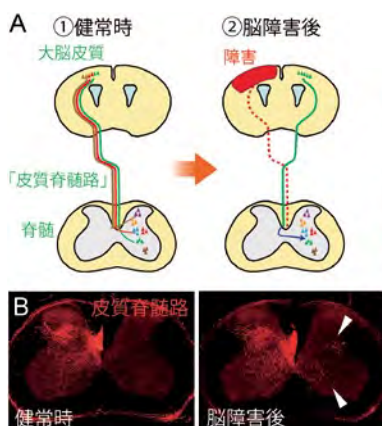
〈業績例〉

Ueno M, et al. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. Cell Reports 23: 1286-300, 2018

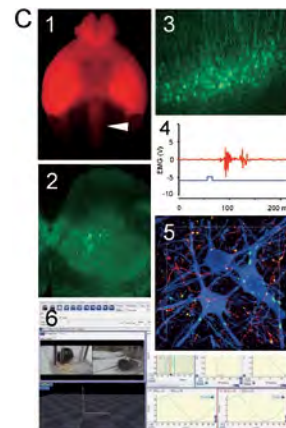
システム脳病態学分野

Dept. of System Pathology for Neurological Disorders

脳血管障害や外傷により脳や脊髄が障害されると、神経回路が破綻して重篤な機能の障害を引き起こします。脳内において神経回路が再生する能力は非常に乏しいため、これらの機能不全に対する有効な治療法は未だ確立されていません。本研究室では、こうした障害により壊された神経回路を再建することを目指して基礎研究を行っています。私たちはこれまでに、障害後に残存した神経回路が、限定的ではありながら新たな回路網を作り出し、運動や自律神経の機能を変容させようを見出してきました。私たちは、この回路の再編機序を制御して、精緻な回路を作り直すことで、機能を回復へと導く方法を見出したいと考えています。そのため本研究室では、障害脳と健常脳、双方の神経回路システムの観察を通して、回路の再編過程やその分子メカニズム、動作原理の解明に挑んでいます。遺伝子改変マウスやウイルス神経トレーサー、光・化学遺伝学、3次元行動解析、など多様な神経回路の解析ツールを駆使して、包括的な解析を行っています。こうした研究から、神経回路を再建し機能を回復へと導く新たな治療戦略を生み出すことを目指しています。



運動神経回路と障害による再編(A)運動回路、特に自発・巧緻運動に重要な皮質脊髄路を研究対象としています。障害後、残存した回路が再編する(青矢印)。(B)皮質脊髄路の軸索(赤色)の再編(矢頭: Ueno et al, Brain (2012)を改訂)。



(C)様々なツールによる神経回路の解析。遺伝子改変マウスによる皮質脊髄路(1: 矢頭)や脊髄ニューロン(2)の標識、経シナプスウイルストレーサーによるニューロンの標識(3)、オプトジェネティクスによる筋反応誘発(4)、皮質脊髄路と脊髄ニューロンの接続(5)、巧緻運動の3次元解析(6)。

臨床神経病理学を基盤に
脳神経疾患の病態形成機序を
明らかにする研究を
進めています。

柿田 明美 教授

〈略歴〉

1989年 新潟大学医学部 卒業
1993年 新潟大学大学院医学研究科 博士課程修了
1995年 新潟大学脳研究所 助手・病理学分野
1997-1999年 コロンビア大学医学部(米国・NY市)
ポスドク(文部省在外研究員)
2000年 新潟大学脳研究所
助教授・脳疾患解析センター
2011年 新潟大学脳研究所 教授

〈業績例〉

Ito J, et al. ALS with pallido-nigro-Luysian degeneration: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2020; 87: 302-312.

病理学分野

Dept. of Pathology

私たちのラボは、チームとして、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ます。

ミッション:

信頼性の高い臨床病理診断と知見を提供し、また医学・医療分野としての神経病理学を推進する

ヴィジョン:

- 私たちは、教育研究機関の病理学教室として、神経系を専門とした臨床病理診断と研究を進めます
- 私たちは、包括的あるいは革新的方法論を積極的に取り入れ、患者や社会のニーズに叶う、また学術動向にみあう、ラボとしての経験知を構築します
- 私たちは、ラボ独自の研究や他施設との共同研究を通して、脳神経に関する医学や実践的医療の推進に努めます
- 私たちは、神経病理学の診断と研究を担うリーダーの育成に努めます

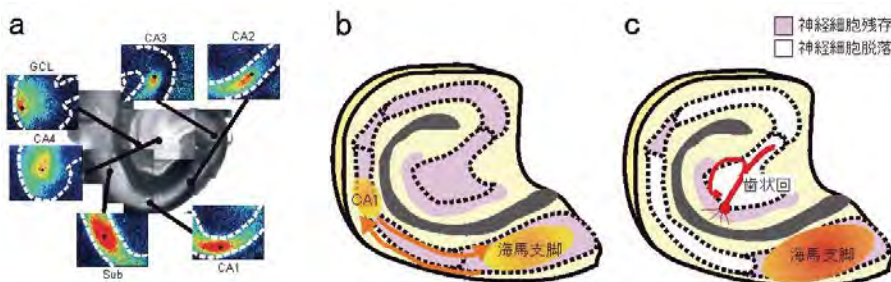
Mission:

To provide the highest quality pathology services and scientific evidence focused on the advancement of developments in the field of neuropathology.

Vision:

As an academic pathology department, we aim to deliver a high degree of professionalism in clinicopathological diagnostic services and neuropathology research, utilizing comprehensive and innovative approaches and building departmental competence to meet the needs of patients, institutions, and society.

Our approach will involve taking full advantage of opportunities to advance both the science and practice of neuropathology through individual and collaborative research, which hopefully will produce leading practitioners and researchers.



内側側頭葉てんかん発症メカニズム。てんかん外科で切除された手術検体の一部を用いて神経活動を記録しました。(a) 海馬支脚とCA1領域間に正常ではあり得ない相互の神経連絡異常が認められる症例 (b)と、海馬支脚内部と歯状回に異常神経活動を認める症例 (c)があることを見出しました。病理組織学的知見と合わせ、これらは順に、海馬硬化症をきたす前、次いで海馬硬化症に至った際の、病態生理であることが示されました。Kitaura H, et al. *EBioMedicine* 2018; 29: 38-46.



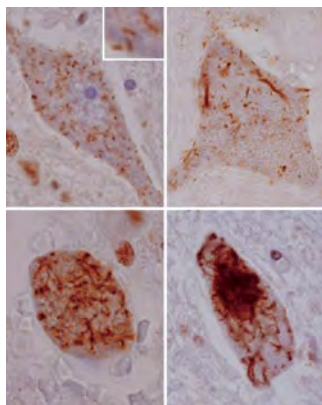
分子病態学(客員)分野 Dept. of Molecular Pathology

形態と分子の両面から
神経変性疾患の病態に
迫ります。

種々の神経疾患剖検例の病理学的検索から得られる知見を研究の基盤としています。特に神経変性疾患の多くは、異常なタンパク質が脳内に蓄積するタンパク質蓄積病であり、その進行を遅延・阻止する治療法は確立していません。これまで、レビー小体病および多系統萎縮症では細胞内のタンパク質分解系、特にオートファジーの機能障害が認められることを報告してきました。オートファジーの活性化や適切な制御によって神経細胞内の異常タンパク質の蓄積が抑制できれば、他の神経変性疾患の類似病態(アルツハイマー病におけるタウの蓄積、筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症におけるTDP-43の蓄積)にも治療効果が発揮できる可能性があります。さらに、多系統萎縮症のモデル動物を作成し解析を進めています。

現在の主な研究テーマは以下です。

1. 神経変性疾患(パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、タウオパチー、運動ニューロン病)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



筋萎縮性側索硬化症の脊髄前角におけるTDP-43の蓄積過程。



変異型 α シヌクレイン遺伝子導入マウス海馬におけるシナプスタンパク質(Synaptophysin)とユビキチン関連タンパク質(NUB1)の共存。



藤井 幸彦 教授

〈略歴〉
 1983年 新潟大学医学部医学科卒業
 1987年 Wayne State大学留学
 1992年 博士(医学)取得
 1996年 新潟大学医学部附属病院・助手
 1998年 新潟大学脳研究所・助教授
 2006年 新潟大学脳研究所・教授

〈業績例〉
 Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: an fMRI study. Neurosci Lett. 622: 45-48(2016)

研究活動／臨床神経科学部門

歴史ある土壤が、
先端医療を育みます。

脳神経外科学分野 Dept. of Neurosurgery

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ました。全国の脳神経外科教室の中でも、脳研究所という神経研究を専門とした基礎医学教室と自由に連携が取れる環境で臨床・研究に当たることができることは大きな特色があります。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、現在も教室員一同で新たな挑戦を続けています。現在取り組む研究課題としては、(1)患者由来脳腫瘍細胞を用いた最適治療を解明する研究、(2)脳脊髄液などの体液から得られるcell free DNAを用いた腫瘍診断法の開発(図. 1)、(3)高難度の脳神経外科手術を確実なものとする手術支援システム・教育トレーニングシステムの開発、(4)西新潟中央病院てんかんセンターと連携したてんかんの病態解明に関する研究、などがあります。

Department of Neurosurgery, University of Niigata was founded by Professor Mizuho Nakata, "the father of Neurosurgery in Japan", in 1953, becoming the first independent Department of Neurosurgery in Japan. Since then, the department has led the field of preclinical research and surgery for brain tumors, cerebral vascular disease, brain trauma, and functional surgery. Also, the department is unique in that it is affiliated with the Brain Research Institute, enabling collaboration with many basic neuroscience laboratories within the Institute. Answering clinical questions through basic research and using the results to improve clinical medicine, is precisely what Professor Nakata envisioned when he founded the Brain Research Institute. It is our obligation to carry on this spirit, and all staff is dedicated in discovering new insight into neurosurgical practice. The main research areas we are currently focusing on include: (1) establishing brain tumor cell lines and intracranial xenografts to develop the best strategies to treat each tumor, (2) diagnosing brain tumors by detecting driver mutations from cell free DNA of cerebrospinal fluid (Fig 1), (3) developing assistive surgical technology to enable accurate simulation for complex neurosurgery cases and education of young neurosurgeons, (4) collaboration with Nishi-Niigata Chuo National Hospital to elucidate the complex pathophysiology of epilepsy.

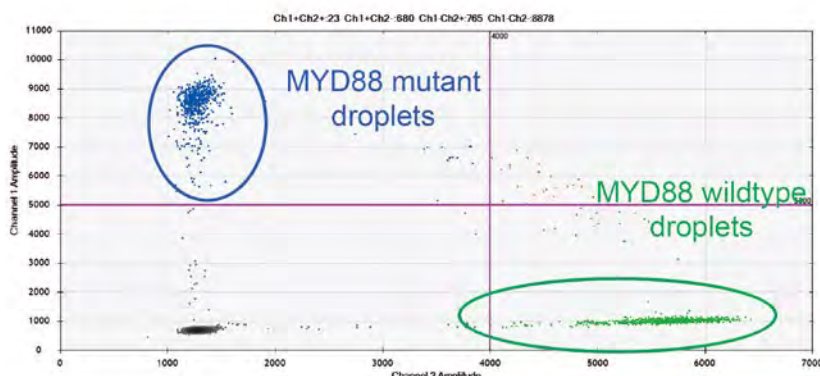


図1. 中枢神経原発性リンパ腫患者の髄液cell free DNAからdroplet PCRを用いてMYD88変異を検出できる。

Fig 1. Detection of MYD88 mutation in CSF cell free DNA taken from a primary CNS lymphoma patient.

General Neurologist
を育成し、神経疾患の
克服を目指します。

小野寺 理 教授

〈略歴〉

新潟大学大学院医学研究科卒業。大学院より、神経疾患の分子遺伝学の研究に携わる。米国デューク大学神経内科にて、脊髄小脳変性症の分子病態の研究。帰国後、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脳血管性認知症等の研究において、厚生労働省研究班の主任、分担研究者等を努める。平成20年、脊髄小脳変性症の研究で日本神経学会賞受賞。平成21年、脳血管性認知症の研究でチームとして学長表彰。平成23年から、新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野教授、平成28年4月より現職。

〈業績例〉

Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease. *N. Engl. J. Med.* 2009 Apr; 360(17):1729-39

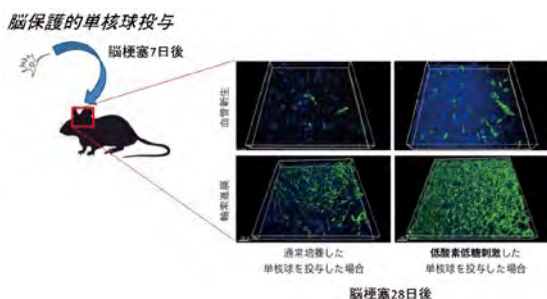
脳神経内科学分野 Dept. of Neurology

本研究所は、基礎部門に臨床部門を併せ持つ日本で唯一の脳研究所です。この特色を生かして、当教室は、脳研究所の各教室と協力しながら、遺伝学的、生化学的、細胞生物学的、病理組織学的な手法を駆使して、脳の疾患の克服を目標に研究に取り組んでいます。これまで、水俣病やSMON病など社会に深く関わる疾患の原因究明をはじめ、神経難病を中心に様々な神経疾患の原因解明と治療法の開発で成果を挙げてきました。一方で、多くの神経内科医を輩出し、神経疾患の地域医療にも貢献しています。日常の臨床の中から見出された新たな発見が、大きな研究成果に繋がっています。このように、私たちの研究成果は、多くの患者さんと第一線で診療に当たる医療者の協力の上に成り立っています。また、脳神経内科で扱う疾患は多様で、他の診療科との境界領域も多く、神経内科医には総合的な臨床力が求められます。私たちの教室は、この能力を持つGeneral Neurologistの育成に取り組めます。最先端の神経病態研究から、日々の神経診療まで、幅広い分野でのスペシャリストの養成を可能とし、世界の神経疾患の克服に向けた取り組みをリードする集団が私たちです。

The Niigata University Brain Research Institute possesses not only a basic neuroscience branch but also a clinical neuroscience branch: Departments of Neurology and Neurosurgery. Thus, the aim of our Institute is to overcome brain diseases. We study a wide variety of brain diseases by using genetic, biochemical, cell biological, histological, and imaging approaches, in collaboration with other departments in the Institute.

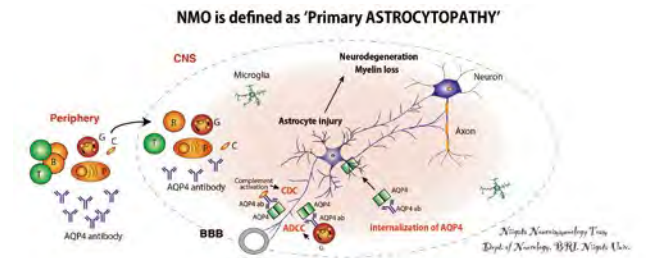
In the past 50 years, we have produced favorable results of clinical and basic research. In the beginning, we revealed Niigata Minamata and SMON diseases, which are caused by toxic reagents, making us to have profound connections with society. Up to now, we established entities of novel brain diseases and elucidated their etiologies and disease mechanisms by genetic, biochemical, and histological approaches.

We have also educated a large number of neurologists. Careful observation of patients by the excellent neurologists brought us fruitful success in a new discovery. Our research is attributable to the support of patients and clinicians, and we will keep tight connection with them. Neurologists need comprehensive knowledge of medicine and a wide range of social skills including communication, leadership, and problem-solving skills. We actively train young doctors to acquire the knowledge and skills to become a specialist in various fields from a cutting-edge basic neuroscience to practical neurology. We are professional for brain diseases and will ensure the best possible support for our patients.



脳梗塞に対する末梢血単核球細胞療法

低酸素低糖刺激を加えて極性を脳保護的に変化させて末梢血単核球を投与することで、血管新生、軸索進展を介して、脳梗塞ラットの運動感覚機能を回復させます。



多発性硬化症・視神経脊髄炎研究のハイライト

視神経脊髄炎はアクアポリン4抗体を特徴とするアストロサイトパチーであり、多発性硬化症とは異なる免疫病態で発症し、異なる神経変性病態を引き起こすという特徴があります。



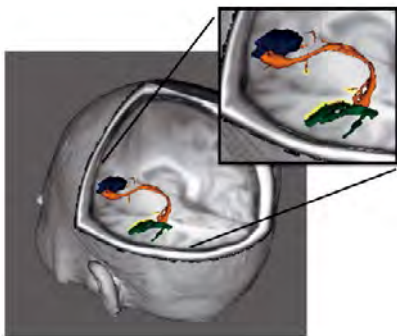
最新技術を駆使した学際的アプローチにより神経科学のフロンティアに挑みます。

脳機能解析学分野

Dept. of Integrated Neuroscience

ヒト特有の高次脳機能の解明には、ヒトそのものを対象とした検索は必須です。言語機能の解明、抽象観念機能の解明などはその良い例です。本分野は技術革新に伴って登場した多くの非侵襲性検索法を駆使して、ヒト脳機能の解明を統合的に行うことを目的とした分野です。脳神経科学、画像学、行動心理学等を広く統合した研究・教育を担当しています。

A final objective of human neuroscience is the elucidation of brain functional organization of human-specific brain functions, for example, language and abstract thinking. The Department of Integrated Neuroscience focuses on the research and education of physiological human brain function based on integrated applications of state-of-the-art, non-invasive technologies such as functional MRI, diffusion tensor analysis, and high density electrical mapping.



神経路画像 Tractography

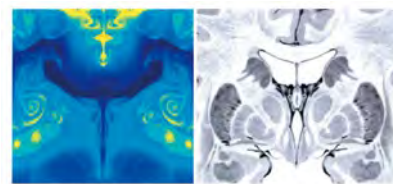
MRIの拡散テンソル解析により得られる固有ベクトルの情報から神経路を描出するためのアルゴリズム出力の例。同時に施行されたfMRIにより同定される運動性言語野(青)と感覚性言語野(緑)をつなぐ神経路(橙)探索の一例。

生体磁気共鳴学分野

Dept. of Biological Magnetic Resonance

量子理論の身近な応用である磁気共鳴は、多彩な脳機能検索法を提供する応用性の高い学問として名高いものです。非侵襲性検索法の技術開発は脳機能解析にとって不可欠な存在であり、また、医学と物理工学との融合は、ヒト脳機能解明への適切なアプローチを提供します。本分野は数理工学の最先端知識を駆使して、ヒト脳機能の詳細解明を図る分野です。磁気共鳴の研究、教育に加え、シミュレーションを中心としたヒト脳機能の非線形数理解析の研究、教育を担当しています。

Continuous technological development represents an indispensable component of the recent remarkable advancements in the state of our knowledge of human brain function. Magnetic resonance is a field which provides a number of versatile non-invasive methodologies applicable to the analysis of human specific brain function. The Department of Biological Magnetic Resonance focuses on the research, development and education of magnetic resonance technologies as well as the research and education of human brain function based on integrated knowledge of advanced engineering and non-linear computational analysis.



脳形態のシミュレーション

熱対流を支配方程式とする数値シミュレーションの結果です。脳をひとつの「系」として表現する理論モデルを構築するための重要な第一歩です。

五十嵐 博中 教授 (生体磁気共鳴学分野)

〈略歴〉

1984年 日本医科大学卒業
1984年 日本医科大学第二内科(神経内科)
1991年 カリフォルニア大学デビス校 神経内科
1994年 都立荏原病院 神経内科
2005年 新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター
臨床機能脳神経学分野 助教授
2007年 同 准教授
2011年 同 生体磁気共鳴学分野 教授

〈業績例〉

現在進行しているプロジェクトでは脳の水動態をテーマに、当センターの創設者である中田力先生が提唱した生体脳の水分子の動態を無侵襲に評価するMRI測定法であるJVCPE法の実用化に成功し、これを用いて、脳組織内の代謝産物等の不要物や有害物質の排泄にはグリア細胞に多く存在する水チャンネルであるアクアポリン4が関与すること(Neuroreport. 2014;25(1):39)、アルツハイマー病モデルマウス(Neurol Res. 2014;36(12):1094) およびヒトのアルツハイマー病症例(PLoS One.2015;10(5):e0123708)では排泄効率が低下していることを突き止めました。この結果をアルツハイマー病をはじめとした神経疾患の発症前診断と先制医療に生かすべく研究を進めています。

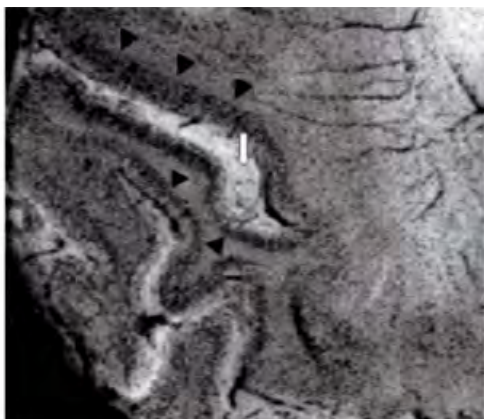


臨床機能脳神経学分野

Dept. of Functional Neurology & Neurosurgery

ヒト脳機能解明の最終目的がヒト脳障害の機能回復法の解明にあることに、議論の余地はありません。本分野はヒトを直接対象とした検索が必須であるヒト脳機能解析学のうち、障害脳を対象とした研究・教育を受け持つ臨床分野です。脳神経外科、神経内科を中心とした既存の臨床分野と連帯して、脳機能障害と脳機能再構築を対象とした教育・研究を担当しています。

The ultimate purpose of clinical brain functional investigation is the development of effective methods for the functional restoration of patients who have sustained brain damage of various causes. The research and education of the Department of Functional Neurology and Neurosurgery, a newly established clinical department, concentrates on delineating the exact brain functional abnormalities associated with structural brain changes and functional brain reorganization. The approach is interdisciplinary and accomplished in close collaboration with previously established clinical departments.



7T microscopy による老人斑のMRI画像

皮髄境界(矢頭)で縁取られた皮質外套に、正常皮質構造とは全く異なる“black dot”の集簇を描出。白矢印は脳脊髄液腔。



遠隔医療用システムの一部

脳研究所の叡智を集結し、
認知症の研究開発を推進します。

池内 健 教授

〈略歴〉

1991年 新潟大学 医学部 卒業
 2000年 新潟大学 大学院医学科博士課程修了
 2000年-2003年 シカゴ大学 博士研究員
 2003年 新潟大学 医歯学総合病院 助手
 2004年 新潟大学 脳研究所 助手
 2007年 新潟大学 脳研究所 助教
 2007年-2008年 文部科学省 研究振興局 学術調査官(併任)
 2011年 新潟大学 研究推進機構 超域学術院 准教授
 2013年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

Kikuchi M, Sekiya M, Hara N, et al. Disruption of a RAC1-centred network is associated with Alzheimer's disease pathology and causes age-dependent neurodegeneration. *Human Molecular Genetics* 29:817-833, 2020

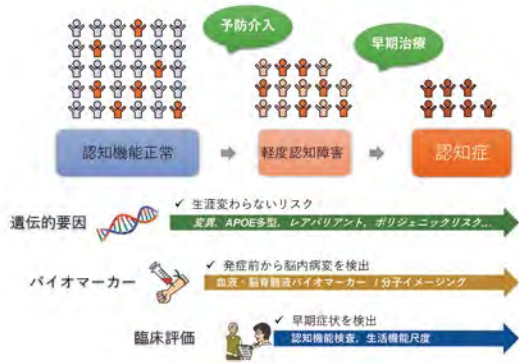
遺伝子機能解析学分野 Dept. of Molecular Genetics



認知症の研究開発は、大きく変貌しています。症状の改善を目指す症候改善薬から、病態に根本的に作用する疾患修飾薬へ薬劑開発はシフトしました。診断面では、臨床症候に立脚した臨床診断から、脳内病変を反映するバイオマーカーを基盤とした病態診断が重要視されています。このようなパラダイムシフトを先取りし、当研究室では、認知症医療の変革を目指した研究を行っています。私たちの研究の二つの柱は、バイオマーカー開発とゲノム研究です。疾患コホート研究で収集した血液や脳脊髄液を用い、発症前からの症候期にわたる脳内病変の進展をバイオマーカーで把握します。ゲノム情報に基づいて認知症を理解するために、私たちは国内最大規模の認知症ゲノムリソースを構築しました。次世代シーケンサーを用いた全ゲノム/全エクソーム解析を行い、日本人に特有な遺伝的リスクの解析を進めています。また、認知症の臨床シークエンス拠点として全国展開し、認知症に対するゲノム医療の実装を実現させたいと考えています。認知症研究を取り巻く環境は大きく変貌していますが、認知症の方に明るい未来を提供するという初心を忘れずに、日々の研究を着実に進めていきます。

Recent research and development of dementia has drastically changed. Therapeutic approach to dementia has shifted from symptomatic drugs to disease-modifying drug. More attention has been paid in dementia to pathophysiological diagnosis based on biomarker rather than symptom-based diagnosis. Prospering in research by virtue of paradigm shift, we have pioneered research that will bring revolution in clinical practice of dementia. Our mission has two elements; one is biomarker development, and the other is genome research of dementia. We attempt to see through pathological changes occurring in the brain affected with dementia using blood and cerebrospinal fluid samples from preclinical phase to symptomatic phase. We have established large sample collection of genomic DNA for dementia disorders. Whole genome/exosome analyses have been applied in the genome analysis of dementia to explore novel genetic factors in Japan. We have provided a clinical sequence examination for physicians across Japan for genetic diagnosis of dementia. By this effort, we will contribute to the realization of genome medicine of dementia in Japan. Even though the environmental surrounding of dementia research has been drastically moving, we keep pioneering the dementia research without forgetting our mission that we will deliver a bright future to patients with dementia.

認知症における新しい医療モデル



認知症の新たなパラダイムに基づいた私たちの研究戦略



研究室のメンバー(2020年4月)

笹岡 俊邦 教授

〈略歴〉

1990年 名古屋大学大学院
医学研究科 博士課程修了
1990年 日本学術振興会特別研究員
1992年 九州大学 生体防御医学研究所
附属発生工学実験施設 助手
1992年 米国タフツ大学医学部
神経科学部門 ポスドク研究員
1993年 米国マサチューセッツ工科大学
癌研究センター ポスドク研究員
1996年 国立精神・神経センター神経研究所
機能研究部 室長
2000年 国立精神・神経センター神経研究所
疾病研究第七部 室長
2003年 基礎生物学研究所 形質転換生物
研究施設 助教授
2010年 北里大学医学部 実験動物学単位教授
2013年 新潟大学脳研究所
生命科学リソース研究センター
動物資源開発研究分野 教授

〈業績例〉

Saito et al. Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. *Neurosci Res* in press (2020) May 4. pii: S0168-0102(20)30206-6. doi: 10.1016/j.neures.2020.04.006

運動・情・意の制御に
おけるドーパミンの
働きに着目して
研究しています。

動物資源開発研究分野

Dept. of Comparative & Experimental Medicine

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ます。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(PD)の運動障害に着目し、PD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等の遺伝子操作マウスを開発し、運動調節や学習・記憶の行動解析、神経回路の働きの解析により、運動調節と学習・記憶の仕組み解明と治療法開発への発展を目指しています。併せて、神経細胞の形成・維持・機能を担うRNA結合タンパク質の探索と解析の研究を進めています。また、モデル動物開発分野と共同して、マーマセットの新しい発生・生殖工学技術の開発にも力を注いでいます。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、マーマセット、メダカなどを用いる動物実験環境を整えるとともに、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ます。また、急速に進歩しているゲノム編集技術を取り入れ、遺伝子操作動物作成の迅速化も進めています。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効率的な研究の実施にも貢献しています。

Dopamine is thought to play an important role in motor control, memory, learning and motivation. We focus on motor symptoms of Parkinson's disease (PD) which is one of the important neurological diseases, and as a PD model animal, develop a genetically engineered mouse for dopamine receptors and related molecules that convey dopamine information. By analysis of animal behavior regarding learning and memory and analysis of the function of neural circuit, we aim to clarify mechanism of motor control, learning and memory, and develop therapeutic method for PD. At the same time, we are conducting research into the search and analysis of RNA-binding proteins that are responsible for development and maintenance of neural circuit as well as function of neural circuit. Recently, we are focusing on development of an innovative embryo manipulating system for the generation of genetically modified marmosets in collaboration with Dept. of Animal Model Development. Simultaneously, we are in charge of administration and management of core facility for animal experiments in Niigata University with mice, rats, rabbits, guinea pigs, dogs, pigs, Japanese monkeys, marmosets, medaka etc as experimental animals to promote advanced animal experiments. In addition to setting up the experimental environment, we support research using developmental and reproductive engineering technologies such as in vitro fertilization, embryo transfer, cryopreservation of embryos and spermatozoa. In addition, we are rapidly advancing the creation of genetically modified animals by incorporating rapidly progressing genome editing technology. Using

these experimental techniques, we maintain the animal experiment environment in the Specific Pathogen Free (SPF) environment, and also contribute to the implementation of efficient research through planned animal production.





脳高次機能を担う分子機構を遺伝子改変動物から解明します。

モデル動物開発分野

Dept. of Animal Model Development

当分野の研究目的は、記憶・学習など脳高次機能の分子機序を解明することであり、そのために分子生物学および発生工学の手法を用いて研究を進めています。中枢神経系を構成する神経細胞はシナプスという構造を介して情報を伝達しますが、当分野では、シナプスに存在し神経伝達や可塑性発現への関与が示唆されている分子に焦点を絞り解析を進めています。脳機能解析に適したC57BL/6N系マウスES細胞を用いた標的遺伝子組換え法により、当該分子を欠損あるいは改変したマウスを作成し、これらの遺伝子改変動物の表現型を行動学的、組織学的、生化学的、電気生理学的手法や、新規開発された最先端の技術を駆使して解析することで、各分子が担っている生理機能を個体レベルで明らかにしています。また、神経疾患に関連する遺伝子を標的として、ヒト神経疾患モデル動物の開発とその解析も行っています。近年、マウスと比較して非常に困難であると考えられてきたラット胚性幹細胞の樹立と遺伝子改変ラット作製にも成功し、さらにゲノム編集技術を適用することで、より洗練された遺伝子改変動物作製技術の開発を遂行しています。さらに、遺伝子改変動物作製に関わる技術者の育成にも力を入れています。

Our research efforts are focused on understanding of molecular mechanisms of higher brain functions such as learning and memory. Making good use of current methods in molecular biology and developmental engineering, we are now engaged in the following projects: 1) functional assay of neurotransmitter receptors and related molecules with gene-targeting techniques, 2) generation and analysis of animal models for human nervous diseases, 3) establishment of germ line-competent embryonic stem cells derived from rat embryos, and 4) development of basic methods for generation of gene-modified animals using gene-editing technology.



(左上) 当分野で樹立されたC57BL/6N系マウスES細胞であるRENKA細胞。
(左下) マイクロインジェクション法によるキメラマウス作製。ICRマウス8細胞胚中にわずか数個のES細胞を注入することで、全細胞がES細胞由来のマウス(100%キメラマウス)が作製可能です。(右) 作製されたキメラマウス。毛色が黒色に近いほどES細胞由来する細胞の比率が高くなります。右端の黒色マウスは100%キメラマウスです。



当分野で樹立されたSD系統ラットES細胞より作製された遺伝子改変ラット。
(右) マイクロインジェクション法により作製されたキメララットと野生型ラットとの交配により得られた3頭の産仔。(左) 全身性に蛍光タンパクVenusを発現するベクターを導入したES細胞由来の遺伝子を有する1頭が黄緑色に光っています。

脳神経疾患の病態病理学的研究を進め、本邦のブレインバンク中核拠点として活動しています。

脳疾患標本資源解析学分野 Dept. of Pathology Neuroscience

脳研究所は設立当初から脳神経疾患の臨床病理学的研究を進めて参りました。この長年にわたる地道な活動は、患者や家族の思いを受け多くの臨床医や病理医が注いだ情熱と、研究所や本学関係者の理解があって、はじめて継続し得たことだと思います。当分野は研究所各分野と協力しつつ、こうした活動から蓄積されてきたヒト脳神経疾患の組織標本リソースを管理し、それらを用いた病態病理学的研究を進めています。脳研究所は、病理解剖3,400例や手術生検20,000例からなる多数の標本リソースを有しています。なかでも30,000点に及ぶ生鮮凍結脳組織は、本邦およびアジア最大規模であり、世界的に見ても有数のリソースコレクションです。脳研究所が行っている事業：全国共同利用・共同研究拠点の担当部門として、また本邦のブレインバンク中核拠点として、脳腫瘍、筋萎縮性側索硬化症、難治てんかん、パーキンソン病、統合失調症などに関する様々な共同研究課題を進めています。

The neurosurgeons, neurologists, and neuropathologists of Brain Research Institute, Niigata University, have performed high-quality clinicopathological practice for over 50 years. Through the experience, as an academic pathology department, we have built a comprehensive collection of human brain tissue resource obtained from consecutive autopsies and surgical resections. We take advantage of opportunities to advance the medical science through individual and collaborative research by using the tissue resource, for understanding pathomechanisms underlying brain disorders.



光学顕微鏡観察用ガラス標本を収納している電動式スタックランナー。ガラス標本は200万枚保存しています。



超低温冷凍庫(-80℃)専用室。計32台に3万点の生鮮凍結脳を収納し、デジタルデータベース管理しています。

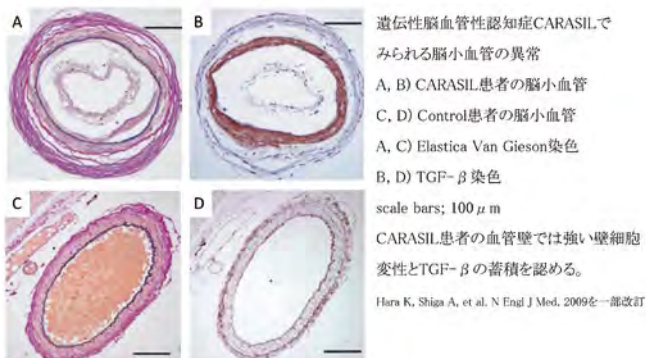
分子神経疾患資源解析学分野 Dept. of Molecular Neuroscience

脳の特性に注目し、
その病気の解明を
目指しています。

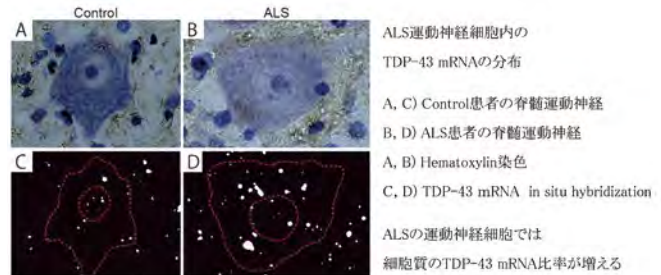
脳に独自の様々な病気がありますが、その多くは根本的な治療法がありません。我々の研究室では、脳の特性に注目し、これらの病気の新しい診断方法、治療方法を開発することを目標としています。脳の組織の特性は、その張り巡らされた特殊な血管機構と、構成する特殊な細胞群にあります。また、脳の疾患の特性は、特定のタンパク質が特定のシステムに蓄積するというシステム選択性にあります。この組織と病気の特性に注目することが重要です。脳研究所は、ヒトの病理標本を多数保有し、ヒトの脳疾患を研究する上で大きな利点があります。この利点を生かし、疾患脳で、これらの特性を理解し、その異常を解明することを目指しています。現在の研究課題は、1) TDP-43の関連する筋萎縮性側索硬化症でのRNA代謝のゆらぎ、2) 脳血管性認知症に於ける神経血管連関と、それを支える壁細胞生存メカニズムの解明、3) ポリグルタミン病の進行抑制治療法とその評価方法の開発です。全く新しい視点で、神経疾患の克服を目指しています。

Our brain diseases are unique, while we have no therapeutic strategy for these diseases. We aim to develop diagnostic methods and therapeutic strategies for these diseases. For this purpose, we have to know the unique property of the brain and brain diseases. The brain has a neurovascular network consisting of unique cells. Most of the brain disease is accumulating the particular protein within distinct nervous systems. We focus on both these characters in our research by using more than thousand human brain samples stored in our institute. The brain bank gives us an excellent opportunity to elucidate the human brain disease. Our current research projects are, 1) elucidation of a fluctuation of RNA metabolism in the amyotrophic lateral sclerosis, 2) explanation of a mechanism for maintaining the neurovascular coupling which contributes a higher function of our brain, 3) developing the therapy and the new evaluation system for ataxia. From an entirely new perspective, we will address these issues.

遺伝性脳血管性認知症CARASILでみられる脳小血管の異常



ALS運動神経細胞内のTDP-43 mRNAの分布



小さな魚をみることで、
神経難病をみています。

松井 秀彰 教授

〈略歴〉

2001年 京都大学医学部卒業、住友病院神経内科など勤務
2010年 京都大学大学院医学博士修了
2011年 ドイツTU Braunschweig大学博士研究員
(フンボルト財団フェローシップ)
2016年 新潟大学 研究推進機構 テニユア・トラック准教授
2020年 新潟大学 脳研究所 教授

〈業績例〉

Matsui H, Kenmochi N, Kazuhiko N. Age- and α -Synuclein-Dependent Degeneration of Dopamine and Noradrenaline Neurons in the Annual Killifish *Nothobranchius furzeri*. *Cell Reports* 26(7),1727-1733 (2019)

Matsui H, Namikawa K, Babaryka A, Köster R. Functional regionalization of the teleost cerebellum analyzed in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(32),11846-11851 (2014)

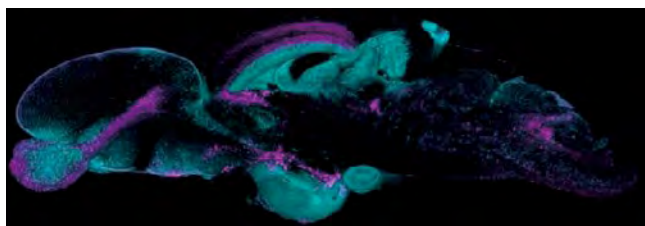
脳病態解析分野

Dept. of Neuroscience of Disease

ヒトの脳の中には千億とも言われる神経細胞とそれ以上のグリア細胞が存在し、その機能を司っています。神経細胞を星に例えると、さながら脳は小宇宙とも言えますが、さらに複雑なことに神経細胞は多数の突起をのびて各々にシグナルを伝達しています。ある意味では宇宙よりも複雑かもしれません。

宇宙の星の一つ一つを全て研究することは技術的にも理論的にも時間的にも不可能です。しかし身近な太陽や太陽系の惑星を研究することで、他の恒星や惑星の性質を類推することは可能です。同じように脳の神経細胞およびその連絡を一つ一つ明らかにすることも同様に不可能ですが、ミニチュア版の脳が存在すればそこから類推し正しい結論を導きだすことは可能です。

私達は小型魚類の中樞神経を研究することで、ヒトの脳内で起きている現象を明らかにします。特に脳・神経機能の異常によっておこる疾患や障害の原因を明らかにし、その治療や理解に結びつけます。我々人類は魚類を経て進化しており、ほとんどの脳・神経の構造や機能は既に魚の段階から存在します。魚で脳・神経の働きおよび病態を解明し、得られた知見を脳研究所に蓄積されたヒト試料と照らし合わせることで、これまで難しかったヒト神経精神疾患の治療や理解につなげていきます。

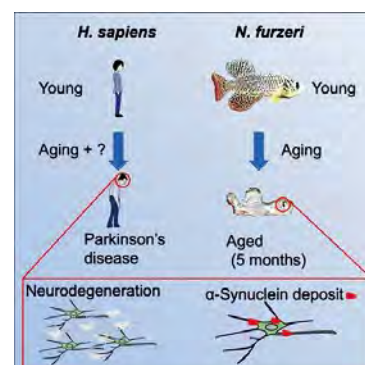


小型魚類の脳神経系。マゼンダはTH陽性のドーパミン及びノルアドレナリン神経。

There exist approximately 100,000,000,000 neurons in each human brain, and the number of glia cells is much more than that of neurons. Supposed that each neuron is a star in the Universe, we could compare the brain to a small Universe within. However, things are more complicated because each neuron extends long fibers to other neurons for communicating signals. In one sense, the brain, a small Universe, is much more complicated than the Universe itself.

It is theoretically, technically and physically impossible to study all the twinkling stars in the sky. But we could estimate the characters of stars or planets by carefully observing and analyzing the sun and planets in the solar system. It is also impossible to elucidate functions, anatomies and networks of all the neurons one by one, but we are able to reach a right conclusion if we handle a miniature brain and deduce common principles from the mini-brain.

This is the way that we have followed. We will disclose the phenomenon occurring in human brain by studying Fish brain. Especially our aim is to elucidate the mechanism of neurological diseases and disorders, deepening scientific and social understanding for some, or finding a drug for others. We human beings have evolved exactly from Fish, and most of the functions and structures in the human brain are preserved in Fish brain. Our laboratory has tried uncovering the physiological functions and pathophysiology of the human brain by comparing Fish and human brains, and we will surely find therapies for neurological diseases and disorders.



アフリカメダカは加齢及び α シヌクレイン依存性にパーキンソン病様の表現型を呈する。

ショウジョウバエモデルを用い、
神経回路を健康に保つ
分子基盤を解明します。

杉江 淳 准教授

〈略歴〉

2010年 東京大学大学院理学系研究科修了、
博士(理学)取得
2011年 ドイツマックスプランク研究所 研究員
2012年 ドイツ神経変性疾患研究所 研究員
2016年 新潟大学 研究推進機構 テニユア・トラック助教
2020年 新潟大学 脳研究所 准教授

〈業績例〉

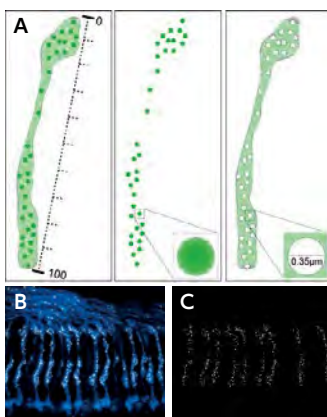
Sugie A., Marchetti G., and Tavano G. (2018) *Neural Development*. 13:14 <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0111-z> Structural aspects of plasticity in the nervous system of *Drosophila*.
Sugie A., Hakeda-Suzuki S., Suzuki E., Silies M., Shimozone M., Möhl C., Suzuki T. and Tavano G. (2015) *Neuron*, Volume 86, Issue 3, 711-725. Molecular remodeling of the presynaptic active zone of *Drosophila* photoreceptors via activity-dependent feedback.

脳病態解析分野

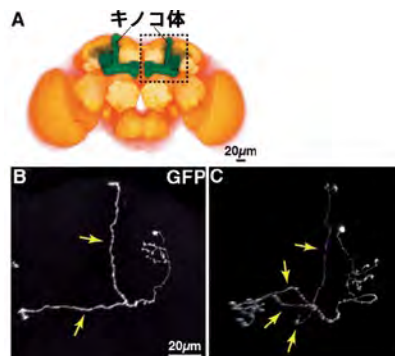
Dept. of Neuroscience of Disease

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ます。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ます。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ます。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、十分解明されていません。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ます。そして、神経細胞間で情報伝達の場となるシナプスや(図1)、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おります(図2)。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します。

Neural circuits of the brain usually maintain their function over a long duration; therefore, it is believed that circuit-forming neurons sustain a long-term health-maintenance mechanism via unique cell-cell interactions, unlike somatic cells that preserve tissue health via cell turnover. Disruption of this circuit-maintenance mechanism could lead to aging, neurodegenerative diseases, and mental disorders. However, intercellular communication mechanism to maintain neuronal health has not been fully elucidated owing to such an investigation being time consuming. We overcome this complication by taking advantage of the short life cycle and rarely duplicated genes of *Drosophila* that enable rapid genetic analyses. We are conducting research that focuses on synapses that serve as transmission sites for neuronal information. Further studies are also being undertaken to investigate the metabolism of the phospholipids that constitute the cell membranes between adjacent cells. From these studies, we expect to propose novel findings on the molecular basis of neuroprotection through regulation of synapse transmission and lipid metabolism.



ショウジョウバエ視神経軸索にあるシナプス
(A) シナプスの分布と数の半自動定量。シナプスの位置情報、スポットとして判定されるシナプスのシグナル強度、そしてバックグラウンドとなる細胞質のシグナル強度の模式図。(B) ショウジョウバエ視神経軸索終末(青色)とシナプスマーカー(白色)。(C) 画像解析ソフトウェアIMARISの自動選択によるシナプスのスポット化。
(図1)



脂質代謝異常による神経形成異常
(A) ショウジョウバエ成虫脳とキノコ体(点線部)。(B) 野生型キノコ体の1細胞。(C) 脂質代謝に必要なDIP2の変異体では過剰な軸索枝が観察された。各図の矢印は軸索枝を示す。
(図2)