

脳機能の解明と脳疾患の克服を目指す



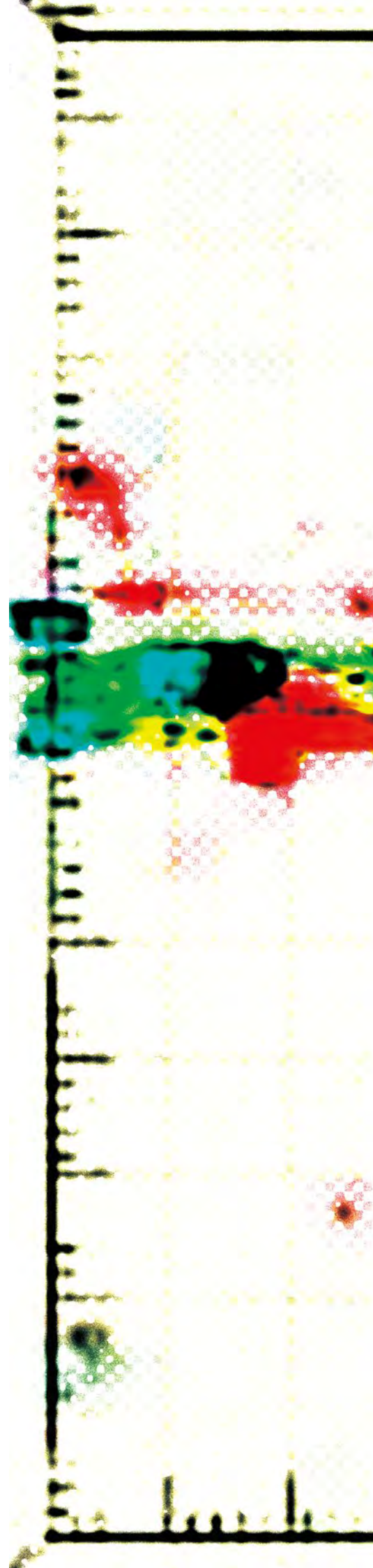
新潟大学脳研究所

BRAIN RESEARCH INSTITUTE, NIIGATA UNIVERSITY 2020

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」

Contents

- 脳研究所長からのメッセージ 1
- 目的と沿革 2
- 年表 3
- 歴代所長 4
- 組織図 5
- 研究部門と主な職員 6~8
- 研究活動
 - 基礎神経科学部門
 - 分子神経生物学分野 9
 - 腫瘍病態学分野 10
 - 細胞病態学分野 11
 - システム脳病態学分野 12~13
 - 病理学分野 14
 - 分子病態学(客員)分野 15
 - 病態神経科学部門
 - 脳神経外科学分野 16
 - 脳神経内科学分野 17
 - 統合脳機能研究センター
 - 脳機能解析学分野 18
 - 生体磁気共鳴学分野 18
 - 臨床機能脳神経学分野 19
 - 生命科学リソース研究センター
 - バイオリソース研究部門
 - 遺伝子機能解析学分野 20
 - 動物資源開発研究分野 21
 - モデル動物開発分野 22
 - 脳科学リソース研究部門
 - 脳疾患標本資源解析学分野 23
 - 分子神経疾患資源解析学分野 24
 - 脳病態解析分野 25~26
- 共同利用・共同研究拠点 27
- 研究プロジェクト 28
- 研究トピックス 29~34
- 国際交流 35
- 診療活動と教育活動 36~37
- 男女共同参画の推進 37
- 社会との連携 38
- アクセス 39



コロナの時代の 脳研究所

新潟大学脳研究所長 小野寺 理



2月より脳研究所長を拝命しています、脳神経内科の小野寺です。拝命後まもなく、新型コロナウイルスの問題で、様々な対応に苦心しています。今後数年は、コロナとの共存が避けられないと思っています。また、新しい生活様式から以前の生活に戻ることはもうないように思います。この経験の中で我々が認識したことは沢山あります。その一つは、高等教育の概念の問題です。コロナの時代を経験した後は、高等教育には、受ける側の認識に大きな地殻変動が起こると思っています。今まで大学は、教育の物理的な場を提供し、その場への入場者を選別してきました。しかし、コロナによって雪崩的に導入されたオンライン授業は、事実上、物理的な場の制限を自らなくしてしまいました。これは空間という物理的な要素で守られてきた高等教育が、無防備に世界にさらされることに他なりません。学生が、世界の誰の授業でも選べるような地殻変動が起きています。自動翻訳も可能な時代では、言語すら飛び越えていくでしょう。学ぶ側にとっては革新的な変革です。一方、提供する側は、物理的な場の優位性を失ったとき、何をよりどころとして、その形を維持できるのでしょうか。

この時代こそ、我々の学問の本質が問われます。その中で、共に存在する空間を使う学問の重要性は、よりいっそう増すと考えます。また、新しい生活様式の中、この空間を共にする学問には、より大きな選別がかかるようになるかもしれません。

近年の脳科学も大規模解析が主流となり、研究のその場性が失われつつあります。また、ネットワーク型研究所という、いわゆるバーチャルな形の提案もある中、この、物理的な制約のある研究所という形態も変革を要求されているのかもしれません。しかし、本当の発見や楽しみは、やはりその、その場性の中から育まれるという古い考えも、私の中では歴然として存在します。研究所の最大の利点は、混沌とした“場”、学問の空間の提供にあると思っています。コロナ後の時代、研究所のあり方や学問の仕方は大きく変革する可能性があります。その中で、我々も選抜されていくと思います。しかし、どの様な時代でも、人が距離を縮めて学問を語る重要性、その本質はなくならないと思います。コロナ後の時代の新しい学問体系の中で、脳を研究する組織として、その空間の整備に尽力したいと考えています。

Message from the Director



中田瑞穂記念室

■ 目的と BRI Development 沿革

中田瑞穂 初代施設長



新潟大学脳研究所は、「脳及び脳疾患に関する学理及びその応用の研究」を目的として、昭和42年にわが国で最初の脳神経に関する国立大学附置研究所として設置されました。

脳研究所設立の経緯は、昭和13年に発足した「新潟神経学研究会」(現在の「新潟脳神経研究会」)にさかのぼることができます。この研究会は、当時脳神経に強い関心を持つ基礎並びに臨床医学者に情報交換の場を提供するとともに、脳研究に関する共同研究の気運を盛り上げました。やがて、その後の学内での共同研究の実績が評価され、昭和32年、「新潟大学医学部附属脳外科研究施設」の設置が認可されました。この認可の主旨は、当時すでに他大学に「脳研究施設」があり、新潟大学は臨床に重点をおいた脳研究施設を作るといったものでした。

脳外科研究施設の部門としては、まず、神経生理学部門が設置され、次いで形態学部門(昭和33年)、神経化学部門(昭和36年)、脳神経外科学部門(昭和37年、医学部第二外科学講座が移行)、神経内科学部門(昭和39年)が設置され、脳外科研究施設は5部門を擁する施設となりました。更に、新潟大学医学部附属病院には脳神経外科(昭和38年、第二外科診療科が移行)及び神経内科(昭和40年)の診療科が設置されました。また、本研究施設の全部門は、新潟大学医学部学生の教育を担当するとともに、新潟大学大学院医学研究科に属し、大学院学生の教育と研究指導を行うとともに、臨床部門は医学部学生及び研究生の臨床教育と診療活動に従事することになりました。この間、各部門及び医学部内の研究者との共同研究、特に基礎神経科学と臨床神経科学間の共同研究が活発に行われるようになり、てんかん、脳腫瘍、聴覚の生理学、脳浮腫、脳の可塑性などについて、幅広い共同研究が行われました。

昭和42年、長年の念願が叶えられ、「新潟大学医学部附属脳外科研究施設」の大学附置研究所への昇格が認められて、「新潟大学脳研究所」が誕生しました。それに伴い、従来の5部門はそのまま脳研究所に移り、また、形態学部門は神経病理学部門と名称を変えました。その後、神経薬理学部門(昭和45年)、附属脳疾患標本センター(昭和46年)、実験神経病理学部門(昭和48年)、神経生物学(客員)部門(昭和59年)が設置され、脳研究所は8部門1センターの構成となりました。なお、神経生物学(客員)部門は、その後時限により発生神経生物学(客員)部門(平成6年)に転換しました。研究所として大きくなるにつれて、研究の対象は多彩となり、成果も格段と増加しましたが、その中で水俣病やスモン病の病因解明に関する研究や、脳死及び脳死判定に関する研究などは、当研究所が特に医療及び社会に対して貢献し

た重要な業績です。また、最近では、当研究所においても遺伝子工学を駆使した分子生物学的研究が盛んに行われていますが、特に興奮性アミノ酸受容体の構造と機能、脳特異蛋白及び遺伝性神経疾患の病態に関する研究などにおいて、先駆的な業績が挙げられています。

新潟大学脳研究所は、最近の脳研究の世界的な変貌と進歩に柔軟に対応すべく、また、急増しつつある認知症をはじめとする脳疾患の治療法の開発などに対する社会的要請に応えるべく、平成7年4月をもって「大部門制」へ改組転換しました。すなわち、従来の8つの研究部門は「基礎神経科学部門(分子神経生物学分野、細胞神経生物学分野、システム脳生理学分野、発生神経生物学(客員)分野)」、「病態神経科学部門(病理学分野、分子神経病理学分野)」及び「臨床神経科学部門(脳神経外科学分野、神経内科学分野)」の3つの大部門、8つの分野に、また、脳疾患標本センターは「脳疾患解析センター」に、それぞれ改組されました。脳疾患解析センターは、平成14年4月には2つの研究センターに改組転換しました。1つは、超高磁場磁気共鳴装置を中心とした、非侵襲性技術を用いてヒト高次脳機能を探る「脳研究所附属統合脳機能研究センター」、またもう1つは、脳疾患リソースの収集、解析、データベース化をはじめ、疾患遺伝子を基盤として疾患モデル動物を作成し、脳疾患病因、病態機序の解明を目的として、新潟大学遺伝子実験施設と医学部附属動物実験施設を統合した「脳研究所附属生命科学リソース研究センター」を設置しました。

平成16年4月全国の国立大学を法人化する機構改革により、国立大学法人新潟大学として新たに出発することになり、より厳しい競争原理が導入されることとなりました。脳研究所も新しい流れに対応するため、研究者の流動性向上、若手研究者の自立性向上を目的として、平成18年4月、従来の3大研究部門と2附属研究施設の枠組みを維持しながら分子神経病理学分野をデジタル病理学分野に改組しました。また、生態情報学分野をデジタル医学分野に転換するとともに、生命科学リソース研究センターの3部門をバイオリソース研究部門と脳科学リソース研究部門の2部門に改組しました。

平成21年6月に、文部科学省の共同利用・共同研究拠点認定制度により「脳神経病理標本資源活用の先端的共同研究拠点」に認定され、平成28年1月、共同利用・共同研究拠点の認定更新を文部科学省より受け、平成28年4月から拠点の名称を「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」に変更し、共同研究領域を広げています。

年表

History

昭和32年	4月	1957	国立学校設置法の一部改正により、 医学部附属脳外科研究施設設置 神経生理学部門を設置	
33年	4月	1958	形態学部門を設置	
36年	4月	1961	神経化学部門を設置	
37年	4月	1962	脳神経外科学部門を設置	
38年	4月	1963	医学部附属病院の診療科に脳神経外科を設置	
39年	4月	1964	神経内科学部門を設置	
40年	4月	1965	医学部附属病院の診療科に神経内科を設置	
42年	6月	1967	国立学校設置法の一部改正により 医学部附属脳外科研究施設が大学に附置され、脳研究所となる	
42年	8月	1967	事務部を設置、形態学部門を神経病理学部門と改称	
44年	6月	1969	事務部を庶務と会計の2係に分離	
45年	4月	1970	神経薬理学部門を設置	
46年	4月	1971	附属脳疾患標本センターを設置	
48年	4月	1973	実験神経病理学部門を設置	
51年	3月	1976	新研究棟(3,467㎡)が竣工	
51年	5月	1976	脳研究所放射性同位元素研究室を設置	
52年	3月	1977	脳疾患標本センター(531㎡)が竣工	
59年	4月	1984	神経生物学(客員)部門を設置	
61年	3月	1986	研究棟の増築(1,018㎡特殊動物実験室など)が竣工	
平成	6年	4月	1994	神経生物学(客員)部門を廃止
	6年	6月	1994	発生神経生物学(客員)部門を設置
	7年	4月	1995	研究部門の大部門化により、基礎神経科学部門(分子神経生物学、細胞神経生物学、システム脳生理学及び発生神経生物学(客員)の4分野)、病態神経科学部門(病理学及び分子神経病理学の2分野)及び臨床神経科学部門(脳神経外科学及び神経内科学の2分野)の3大部門に、また、脳疾患標本センターを脳疾患解析センターに改組転換
	8年	3月	1996	超高磁場磁気共鳴研究棟(251㎡)が竣工
	11年	9月	1999	超高磁場磁気共鳴研究棟の増築(149㎡)が竣工
	14年	4月	2002	脳疾患解析センターを統合脳機能研究センター及び生命科学リソース研究センター(新潟大学遺伝子実験施設と医学部附属動物実験施設を統合)に改組転換
	15年	3月	2003	統合脳機能研究センター棟(3,969㎡)が竣工
	18年	4月	2006	生命科学リソース研究センターの3部門をバイオリソース研究部門及び脳科学リソース研究部門に統合改組し、脳科学リソース研究部門にプロジェクト研究分野を新設 病態神経科学部門分子神経病理学分野をデジタル病理学分野に、統合脳機能研究センター生体情報学分野をデジタル医学分野にそれぞれ改組
	18年	4月	2006	統合脳機能研究センターPET棟(416㎡)が完成
	19年	10月	2007	脳研究所創立50周年記念祝賀会を挙行
	20年	12月	2008	生命科学リソース研究センターの増築(200㎡)が竣工
	21年	6月	2009	文部科学省の共同利用・共同研究拠点に認定
	22年	1月	2010	脳研究所A棟・B棟の耐震工事が竣工
	22年	4月	2010	事務部に共同利用・共同研究拠点の活動全般を支援する共同利用係を設置
	23年	4月	2011	発生神経生物学(客員)分野を廃止、病態神経科学部門に分子病態学(客員)分野を設置
	24年	12月	2012	脳研究所C棟の耐震工事が竣工
	25年	7月	2013	動物実験施設の耐震工事が竣工
	28年	1月	2016	文部科学省の共同利用・共同研究拠点制度の認定更新
	28年	4月	2016	共同利用・共同研究拠点名を「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」と変更
	29年	5月	2017	生命科学リソース研究センター脳科学リソース研究部門のプロジェクト研究分野を廃止し、システム脳病態学分野を新設 生命科学リソース研究センター脳科学リソース研究部門にトランスレーショナル研究分野を新設
	30年	4月	2018	基礎神経科学部門の細胞神経生物学分野を廃止し、細胞病態学分野を新設 生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門にモデル動物開発分野を新設
令和	2年	4月	2020	基礎神経科学部門のシステム脳生理学分野を廃止し、腫瘍病態学分野を新設 システム脳病態学分野を生命科学リソース研究センター脳科学リソース研究部門から基礎神経科学部門に、脳病態解析分野を研究推進機構超域学術院から生命科学リソース研究センター脳科学リソース研究部門にそれぞれ改組

歴代所長

(施設長を含む)

Past Directors

■施設長／昭和32年4月1日～昭和34年3月31日(事務取扱)	中田 瑞穂
昭和34年4月1日～昭和42年5月31日	植木 幸明
■所長／昭和42年6月1日～昭和42年8月15日(事務取扱)	植木 幸明
昭和42年8月16日～昭和44年2月28日	植木 幸明
昭和44年3月1日～昭和46年1月30日(事務取扱)	椿 忠雄
昭和46年1月31日～昭和46年2月19日(同)	小宅 洋
昭和46年2月20日～昭和46年6月12日(同)	椿 忠雄
昭和46年6月13日～昭和46年8月24日(同)	植木 幸明
昭和46年8月25日～昭和47年4月1日(同)	椿 忠雄
昭和47年4月2日～昭和47年4月27日(同)	植木 幸明
昭和47年4月28日～昭和51年4月27日	植木 幸明
昭和51年4月28日～昭和53年4月27日	椿 忠雄
昭和53年4月28日～昭和55年4月1日	植木 幸明
昭和55年4月2日～昭和60年1月31日	丸山 直滋
昭和60年2月1日～平成5年1月31日	生田 房弘
平成5年2月1日～平成7年1月31日	佐武 明
平成7年2月1日～平成13年1月31日	田中 隆一
平成13年2月1日～平成14年6月30日	辻 省次
平成14年7月1日～平成26年1月31日	高橋 均
平成26年2月1日～平成28年1月31日	西澤 正豊
平成28年2月1日～令和2年1月31日	那波 宏之
令和2年2月1日～現在	小野寺 理

組織

Organization

本研究所の組織は、平成7年4月大部門体制をとり、それまでの8研究部門から3大研究部門に改組しました。また、附属研究施設は、平成7年4月脳疾患標本センターを脳疾患解析センターに改組、平成14年4月脳疾患解析センターを統合脳機能研究センターに、新潟大学遺伝子実験施設及び医学部附属動物実験施設を統合し生命科学リソース研究センターに、それぞれ改組転換しました。

平成18年4月、従来の3大研究部門と2附属研究施設の枠組みを維持しながら研究者の流動性向上、若手研究者の自立性向上を目的として、生命科学リソース研究センターの3部門をバイオリソース研究部門と脳科学リソース研究部門の2部門に改組しました。

各研究部門(分野)共通施設として、特殊動物実験室を設置しています。

臨床神経科学部門の脳神経外科学分野及び脳神経内科学分野の両分野は、新潟大学医歯学総合病院に診療科を有し、診療活動を行っています。

組織図



研究部門と主な職員 (令和2年7月1日現在) *Research Branch and Staff (As of July 1, 2020)*

所長(併任)	Director	小野寺 理	ONODERA Osamu
副所長(併任)	Deputy Director	柿田 明美	KAKITA Akiyoshi
教授(兼務)医学部長	Prof., Dean, School of Medicine	染矢 俊幸	SOMEYA Toshiyuki
教授(兼務)医歯学総合病院長	Prof., Director, Medical Hospital	富田 善彦	TOMITA Yoshihiko

基礎神経科学部門 <i>Basic Neuroscience Branch</i>			
分子神経生物学分野 <i>Dept. of Molecular Neurobiology</i>			
教授	Prof.	那波 宏之	NAWA Hiroyuki
助教	Assist. Prof.	難波 寿明	NAMBA Hisaaki
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	外山 英和	SOTOYAMA Hidekazu
同	Specially Appointed Assist. Prof.	稲葉 洋芳	INABA Hiroyoshi
腫瘍病態学分野 <i>Dept. of Brain Tumor Biology</i>			
准教授	Assoc. Prof.	武井 延之	TAKEI Nobuyuki
助教	Assist. Prof.	岩倉百合子	IWAKURA Yuriko
特任助手	Specially Appointed Assistant	北山 栄子	KITAYAMA Eiko
細胞病態学分野 <i>Dept. of Cellular Neuropathology</i>			
教授	Prof.	三國 貴康	MIKUNI Takayasu
准教授	Assoc. Prof.	内ヶ島基政	UCHIGASHIMA Motokazu
助教	Assist. Prof.	内田 仁司	UCHIDA Hitoshi
特任助手	Specially Appointed Assistant	岡本 友貴	OKAMOTO Yuki
システム脳病態学分野 <i>Dept. of System Pathology for Neurological Disorders</i>			
教授	Prof.	田井中一貴	TAINAKA Kazuki
同	Prof.	上野 将紀	UENO Masaki
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	井上 雅文	INOUE Masafumi
同	Specially Appointed Assist. Prof.	佐藤 時春	SATO Tokiharu
特任助手	Specially Appointed Assistant	中村 由香	NAKAMURA Yuka

病態神経科学部門 <i>Pathological Neuroscience Branch</i>			
病理学分野 <i>Dept. of Pathology</i>			
教授	Prof.	柿田 明美	KAKITA Akiyoshi
准教授	Assoc. Prof.	清水 宏	SHIMIZU Hiroshi
特任准教授	Specially Appointed Assoc. Prof.	北浦 弘樹	KITAUURA Hiroki
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	田中 英智	TANAKA Hidetomo
分子病態学(客員)分野 <i>Dept. of Molecular Pathology</i>			
客員教授	Visiting Professor	若林 孝一	WAKABAYASHI Koichi
客員准教授	Visiting Assoc. Prof.	森 文秋	MORI Fumiaki

臨床神経科学部門 <i>Clinical Neuroscience Branch</i>			
脳神経外科学分野 <i>Dept. of Neurosurgery</i>			
教授	Prof.	藤井 幸彦	FUJII Yukihiko
准教授	Assoc. Prof.	大石 誠	OISHI Makoto
助教	Assist. Prof.	平石 哲也	HIRAISHI Tetsuya
同	Assist. Prof.	棗田 学	NATSUMEDA Manabu
脳神経内科学分野 <i>Dept. of Neurology</i>			
教授	Prof.	小野寺 理	ONODERA Osamu
准教授	Assoc. Prof.	金澤 雅人	KANAZAWA Masato
助教	Assist. Prof.	今野 卓哉	KONNO Takuya
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	中島 章博	NAKAJIMA Akihiro

附属統合脳機能研究センター <i>Center for Integrated Human Brain Science</i>			
センター長(併)	Head	五十嵐博中	IGARASHI Hironaka
特任専門職員(リサーチコーディネーター)	Project Specialist (Research Coordinator)	西澤 正豊	NISHIZAWA Masatoyo
同	Project Specialist (Research Coordinator)	杉浦 真	SUGIURA Makoto
脳機能解析学分野 <i>Dept. of Integrated Neuroscience</i>			
准教授	Assoc. Prof.	松澤 等	MATSUZAWA Hitoshi
特任准教授	Specially Appointed Assoc. Prof.	伊藤 浩介	ITOH Kosuke
生体磁気共鳴学分野 <i>Dept. of Biological Magnetic Resonance</i>			
教授	Prof.	五十嵐博中	IGARASHI Hironaka
助教	Assist. Prof.	渡辺 将樹	WATANABE Masaki
臨床機能脳神経学分野 <i>Dept. of Functional Neurology & Neurosurgery</i>			
准教授	Assoc. Prof.	鈴木 雄治	SUZUKI Yuji
同	Assoc. Prof.	山田 謙一	YAMADA Ken-ichi
助教	Assist. Prof.	植木 智志	UEKI Satoshi
特任助手	Specially Appointed Assistant	大湊 詩保	OMINATO Shiho
同	Specially Appointed Assistant	村木 美子	MURAKI Yoshiko
同	Specially Appointed Assistant	松田 豪	MATSUDA Tsuyoshi

附属生命科学リソース研究センター <i>Center for Bioresource-based Researches</i>			
センター長(併)	Head	柿田 明美	KAKITA Akiyoshi
● バイオリソース研究部門 <i>Bioresource Science Branch</i>			
部門長(併)	Chief	笹岡 俊邦	SASAOKA Toshikuni
遺伝子機能解析学分野 <i>Dept. of Molecular Genetics</i>			
教授	Prof.	池内 健	IKEUCHI Takeshi
准教授	Assoc. Prof.	宮下 哲典	MIYASHITA Akinori
助教	Assist. Prof.	春日 健作	KASUGA Kensaku
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	原 範和	HARA Norikazu
特任助手	Specially Appointed Assistant	荒木 亜希	ARAKI Aki
同	Specially Appointed Assistant	長谷川舞衣	HASEGAWA Mai
動物資源開発研究分野 <i>Dept. of Comparative & Experimental Medicine</i>			
教授	Prof.	笹岡 俊邦	SASAOKA Toshikuni
講師	Lecturer	福田 七穂	FUKUDA Nanaho
助教	Assist. Prof.	小田佳奈子	ODA Kanako
特任助手	Specially Appointed Assistant	内山 澄香	UCHIYAMA Sumika
同	Specially Appointed Assistant	山本 美丘	YAMAMOTO Yoshitaka
同	Specially Appointed Assistant	阿部 光寿	ABE Mitsutoshi
同	Specially Appointed Assistant	鈴木 康浩	SUZUKI Yasuhiro
同	Specially Appointed Assistant	足立 周子	ADACHI Shuko
同	Specially Appointed Assistant	阿部紗也香	ABE Sayaka
同	Specially Appointed Assistant	塩谷 美夏	SHIOYA Mika
モデル動物開発分野 <i>Dept. of Animal Model Development</i>			
教授(兼)	Prof.	笹岡 俊邦	SASAOKA Toshikuni
准教授	Assoc. Prof.	阿部 学	ABE Manabu
助教	Assist. Prof.	中務 胞	NAKATSUKASA Ena
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	川村 名子	KAWAMURA Meiko
特任助手	Specially Appointed Assistant	望月 雪絵	MOCHIZUKI Yukie
特任専門職員	Project Specialist	崎村 建司	SAKIMURA Kenji
● 脳科学リソース研究部門 <i>Brain Science Branch</i>			
部門長(併)	Chief	柿田 明美	KAKITA Akiyoshi

脳疾患標本資源解析学分野 <i>Dept. of Pathology Neuroscience</i>			
教授(兼)	Prof.	柿田 明美	KAKITA Akiyoshi
准教授	Assoc. Prof.	他田 真理	TADA Mari
助教	Assist. Prof.	齋藤 理恵	SAITO Rie
分子神経疾患資源解析学分野 <i>Dept. of Molecular Neuroscience</i>			
教授(兼)	Prof.	小野寺 理	ONODERA Osamu
助教	Assist. Prof.	須貝 章弘	SUGAI Akihiro
特任准教授	Specially Appointed Assoc. Prof.	加藤 泰介	KATO Taisuke
特任助手	Specially Appointed Assistant	廣川 祥子	HIROKAWA Sachiko
脳病態解析分野 <i>Dept. of Neuroscience of Disease</i>			
教授	Prof.	松井 秀彰	MATSUI Hideaki
准教授	Assoc. Prof.	菱田 竜一	HISHIDA Ryuichi
准教授	Assoc. Prof.	杉江 淳	SUGIE Atsushi
トランスレーショナル研究分野 <i>Dept. of Translational Research</i>			
准教授	Assoc. Prof.	岡本浩一郎	OKAMOTO Kouichirou

診療科(医歯学総合病院に属する) <i>Clinical Departments (University Hospital)</i>			
脳神経外科 <i>Dept. of Neurosurgery</i>			
科長(併)	Head	藤井 幸彦	FUJII Yukihiko
講師	Lecturer	長谷川 仁	HASEGAWA Hitoshi
助教	Assist. Prof.	岡田 正康	OKADA Masayasu
同	Assist. Prof.	鈴木 倫明	SUZUKI Tomoaki
同	Assist. Prof.	佐野 正和	SANO Masakazu
特任教授	Specially Appointed Prof.	米岡有一郎	YONEOKA Yuichiro
同	Specially Appointed Prof.	吉村 淳一	YOSHIMURA Junichi
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	齋藤 祥二	SAITO Shoji
病院専任助教	Clinical Assist. Prof.	澁谷 航平	SHIBUYA Kohei
同	Clinical Assist. Prof.	塚本 佳広	TSUKAMOTO Yoshihiro
同	Clinical Assist. Prof.	安藤 和弘	ANDO Kazuhiro
同	Clinical Assist. Prof.	温 城太郎	ON Jotaro
特任助手	Specially Appointed Assistant	相場恵美子	AIBA Emiko
脳神経内科 <i>Dept. of Neurology</i>			
科長(併)	Head	小野寺 理	ONODERA Osamu
講師	Lecturer	石原 智彦	ISHIHARA Tomohiko
助教	Assist. Prof.	徳武 孝允	TOKUTAKE Takayoshi
同	Assist. Prof.	佐治 越爾	SAJI Etsuji
同	Assist. Prof.	上村 昌寛	UEMURA Masahiro
特任助教	Specially Appointed Assist. Prof.	二宮 格	NINOMIYA Itaru
病院専任助教	Clinical Assist. Prof.	笠原 壮	KASAHARA Sou
同	Clinical Assist. Prof.	若杉 尚宏	WAKASUGI Takahiro

脳研究所 <i>Brain Research Institute</i>			
客員教授	Visiting Professor	イングリッド・クワイ	Ingrid L. KWEE
	Professor of Neurology, University of California, Davis		
客員教授	Visiting Professor	高 旭	GAO Xu
フェロー	BRI Fellow	西澤 正豊	NISHIZAWA Masatoyo
同	BRI Fellow	崎村 建司	SAKIMURA Kenji

事務部 <i>Administration Office</i>			
医歯学系脳研究所事務室			
事務部長	Head	小海 松男	KOKAI Matsuo
事務室長	Chief	大谷 正榮	OTANI Masataka
庶務係長	Chief of General Affairs Section	長崎 雄太	NAGASAKI Yuta
会計係長	Chief of Accounting Section	木戸 一人	KIDO Kazuhito
共同利用係長	Chief of Joint Usage Section	伊藤 憲興	ITOH Norioki
特任専門職員	Project Specialist	山田 梓	YAMADA Azusa

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。

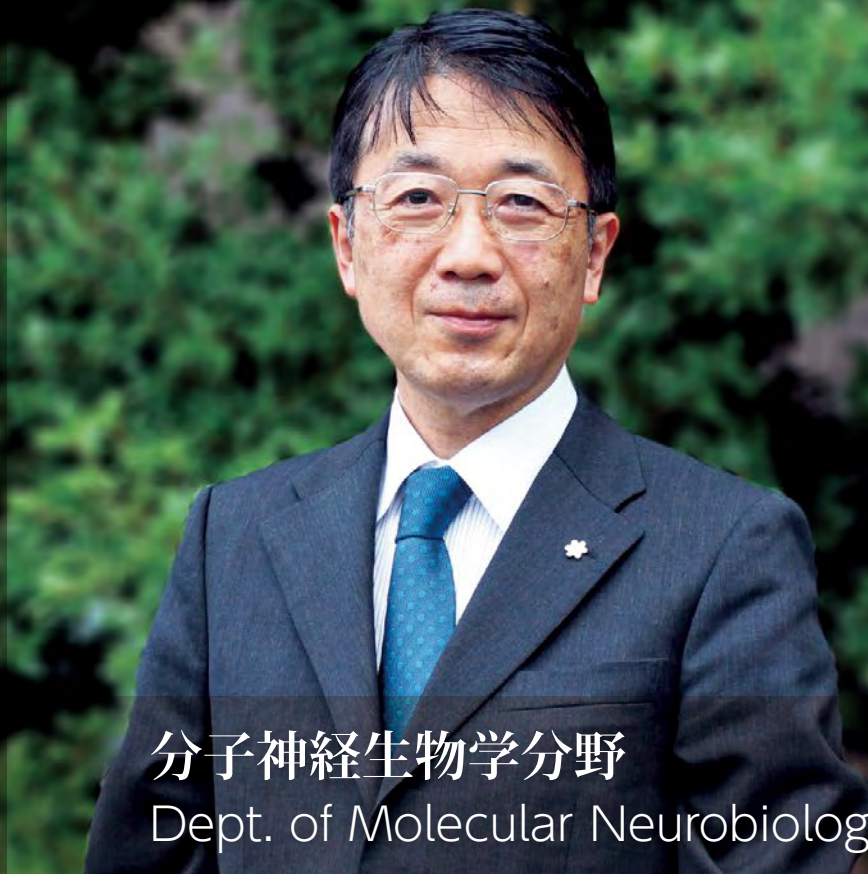
那波 宏之 教授

〈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〉

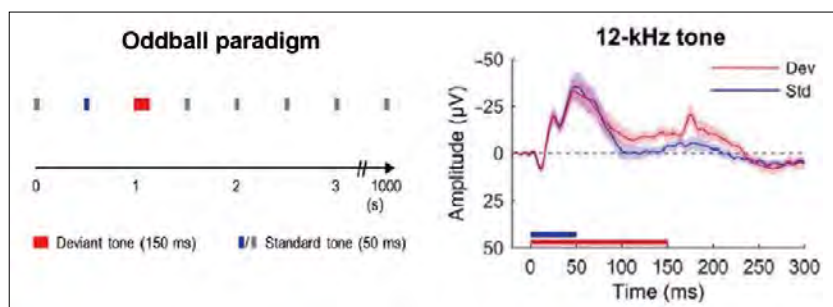
Namba H, Nagano T, Jodo E, Eifuku S, Horie M, Takebayashi H, Iwakura Y, Sotoyama H, Takei N, Nawa H. Epidermal growth factor signals attenuate phenotypic and functional development of neocortical GABA neurons. *J Neurochem* 142 (6), 886-900 (2017)



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

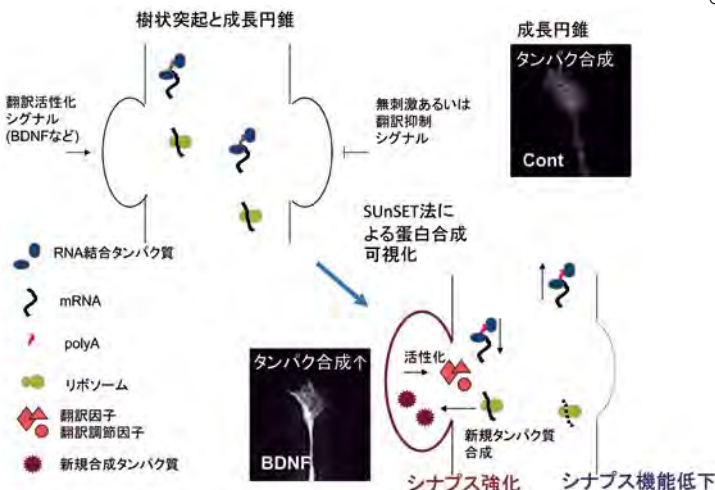
腫瘍病態学分野

Dept. of Brain Tumor Biology

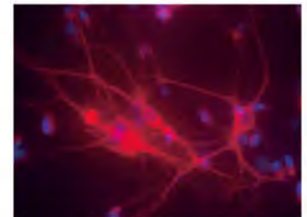
細胞は外部からの刺激をうけて機能を変容します。私達は脳の細胞である、神経幹細胞、神経細胞、グリア細胞、そして脳腫瘍細胞の培養系を用い、外部からの刺激(神経伝達物質、ペプチド、神経栄養因子、増殖因子、サイトカイン、栄養素、温度変化)によって、細胞内のシグナル伝達系の変化と代謝の変化という生化学的反応が、増殖や分化といった生物学的応答に変換される過程を研究しています。齧歯類の初代培養やヒトiPS細胞を用い、正常発達過程と病的変化の過程を追っていきます。正常細胞と腫瘍細胞のシグナル系/代謝系の比較から、神経幹細胞の増殖/分化のスイッチ機構を解明し、それを腫瘍の増殖抑制→制癌へとフィードバックします。

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〉

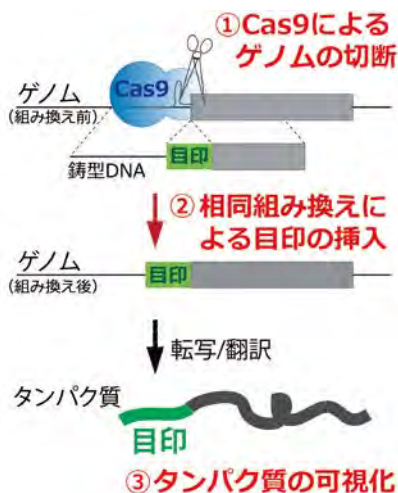
Nishiyama*, Mikuni* et al. Virus-mediated genome editing via homology-directed repair in mitotic and postmitotic cells in mammalian brain. *Neuron*. 2017; 96(4):755-68.
Mikuni et al. High-throughput, high-resolution mapping of protein localization in mammalian brain by in vivo genome editing. *Cell*.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

細胞病態学分野

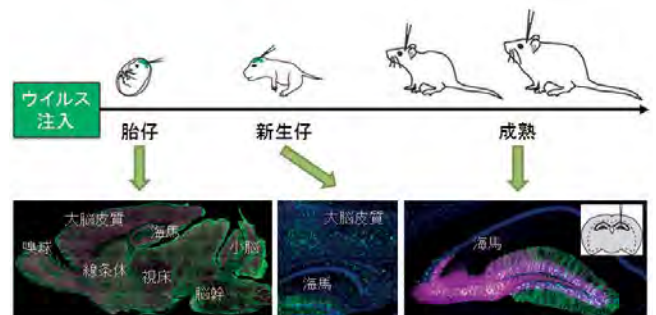
Dept. of Cellular Neuropathology

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.

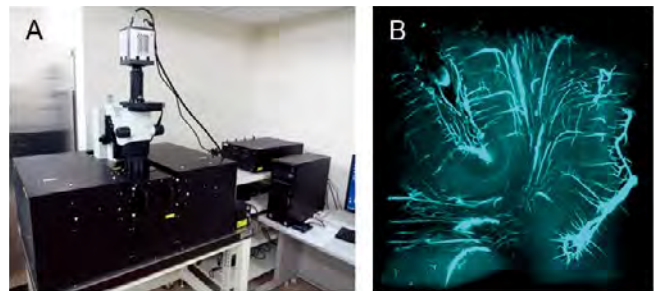
Tainaka et al. Whole-body imaging with single-cell resolution by tissue decolorization. 2014; 159(4):911-924.

システム脳病態学分野

Dept. of System Pathology for Neurological Disorders

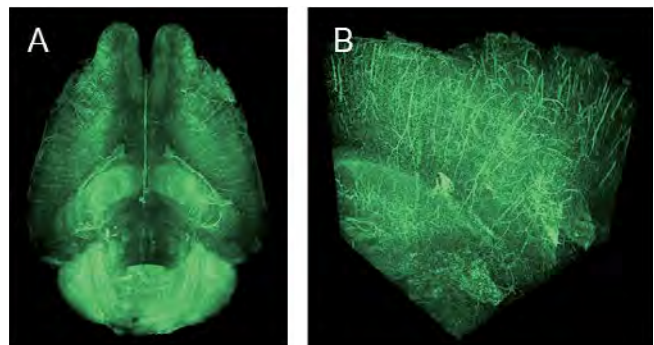
これまで、ヒト脳生検・剖検サンプルの組織診は、薄切した病理組織に対して各種特異染色や免疫組織化学的染色などの2D染色画像の観察に基づいて行われてきました。広視野かつ高解像度にヒト脳病理組織の3D画像を簡便に取得できれば、バイオマーカーの定量的・包括的解析に基づく神経病理学的な診断基準の構築や、新たな病変形成メカニズムの解明が期待できます。そこで本分野では、ヒト脳組織を高度に透明化する新規手法を開発するとともにシート照明型蛍光顕微鏡を駆使した高速かつ高解像度の3Dイメージング技術の確立を目指します。ヒト脳組織の透明化においては、透明化処理後の組織内のタンパク質の保存や抗原性の維持が重要です。また、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

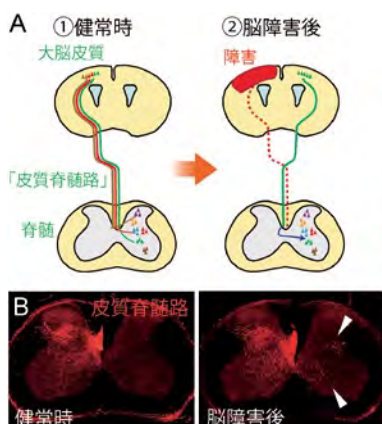
〈業績例〉

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

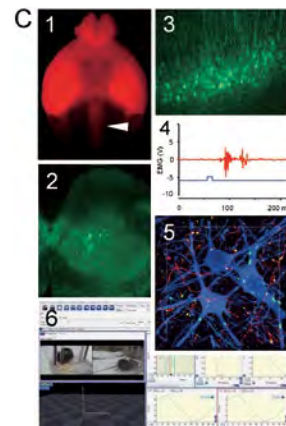
システム脳病態学分野

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

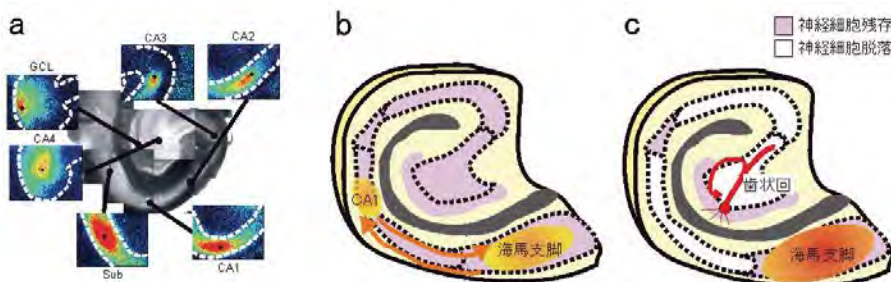
Mission:

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.



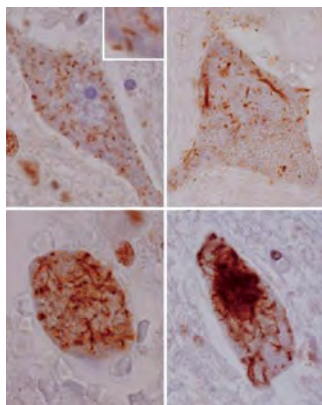
分子病態学(客員)分野 Dept. of Molecular Pathology

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。

Our research activities are generally based on morphological observation of central and peripheral nervous systems of patients suffering from various neurological diseases. Abnormal accumulation of protein in neurons and glial cells is a histological hallmark of neurodegenerative disorders. The goals of our research are to elucidate molecular mechanisms of neurodegenerative movement disorders as well as of dementing disorders and to develop novel therapeutics for these intractable diseases. We are currently focusing to determine the molecular mechanism of autophagy and inclusion body formation in neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease and related disorders. We are also developing animal models of multiple system atrophy.

The main topics of our current researches are as follows:

1. Mechanism of inclusion body formation and neurodegeneration in neurodegenerative disorders (Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, tauopathy and motor neuron disease)
2. Activation of autophagy and therapeutic approach to neurodegenerative diseases
3. Pathological, biochemical and behavioral analysis of animal models of neurodegenerative disorders



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.

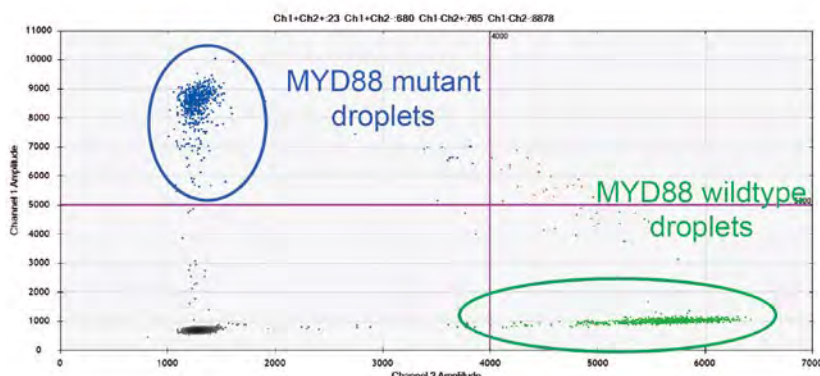


図1. 中枢神経原発性リンパ腫患者の髄液cell free DNAからdroplet PCRを用いてMYD88変異を検出できる。

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

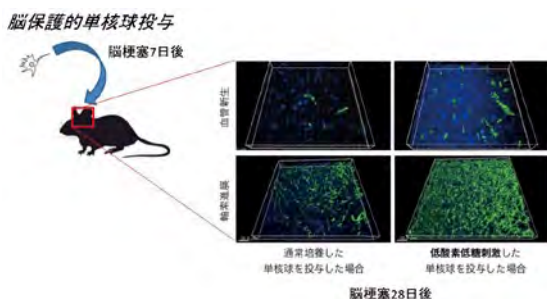
脳神経内科学分野 Dept. of Neurology

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.

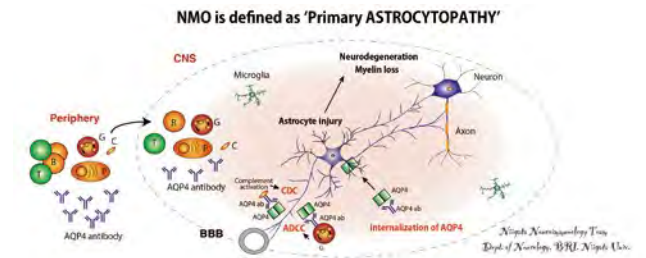
In the past 50 years, we have produced favorable results of clinical and basic research. In the beginning, we revealed Niigata Minamata and SMON diseases, which are caused by toxic reagents, making us to have profound connections with society. Up to now, we established entities of novel brain diseases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



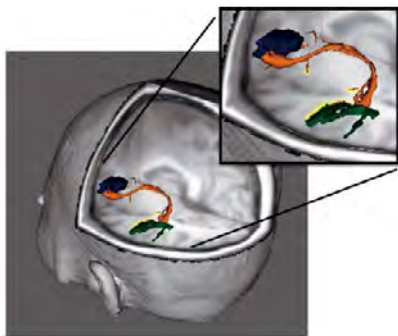
最新技術を駆使した学際的アプローチにより神経科学のフロンティアに挑みます。

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

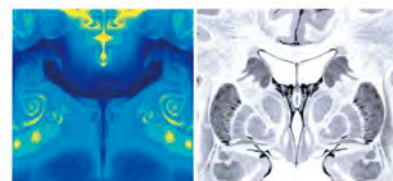
MRIの拡散テンソル解析により得られる固有ベクトルの情報から神経路を描出するためのアルゴリズム出力の例。同時に施行されたfMRIにより同定される運動性言語野(青)と感覚性言語野(緑)をつなぐ神経路(橙)探索の一例。

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。

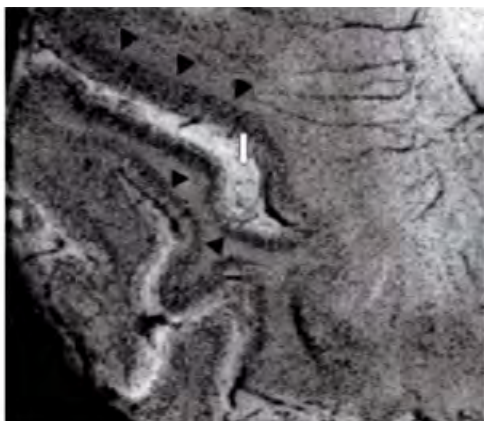


臨床機能脳神経学分野

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 による老人脳の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

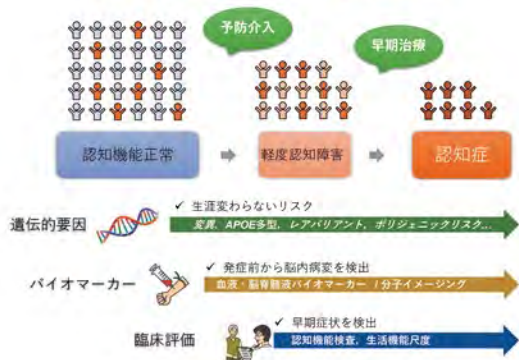
〈業績例〉

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、認知症の臨床シーケ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。

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



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.



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。

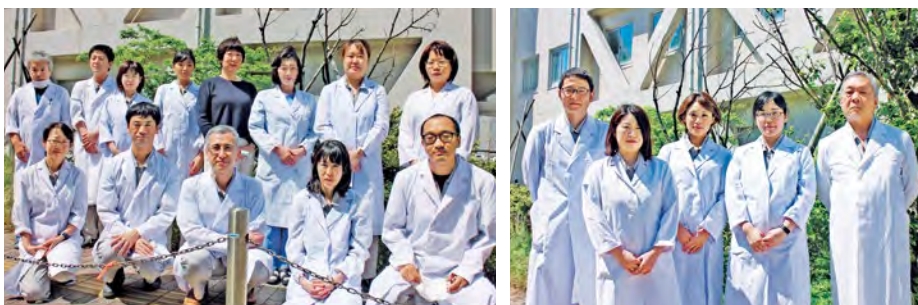
動物資源開発研究分野

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出し、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。

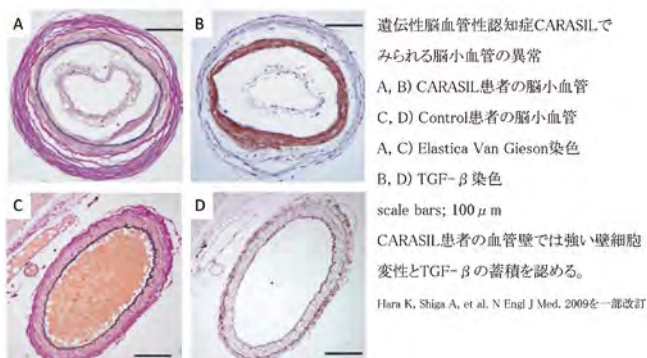
分子神経疾患資源解析学分野 Dept. of Molecular Neuroscience

脳の特徴に注目し、
その病気の解明を
目指しています。

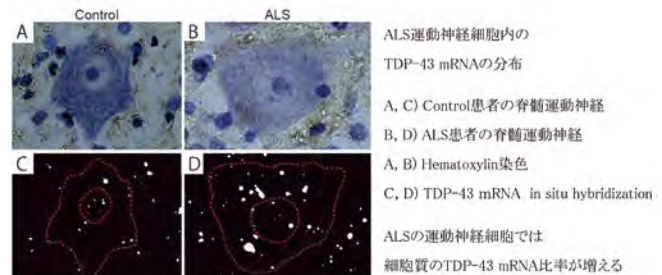
脳に独自の様々な病気がありますが、その多くは根本的な治療法がありません。我々の研究室では、脳の特徴に注目し、これらの病気の新しい診断方法、治療方法を開発することを目標としています。脳の組織の特性は、その張り巡らされた特殊な血管機構と、構成する特殊な細胞群にあります。また、脳の疾患の特性は、特定のタンパク質が特定のシステムに蓄積するというシステム選択性にあります。この組織と病気の特性に注目することが重要です。脳研究所は、ヒトの病理標本を多数保有し、ヒトの脳疾患を研究する上で大きな利点があります。この利点を生かし、疾患脳で、これらの特性を理解し、その異常を解明することを目指しています。現在の研究課題は、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)

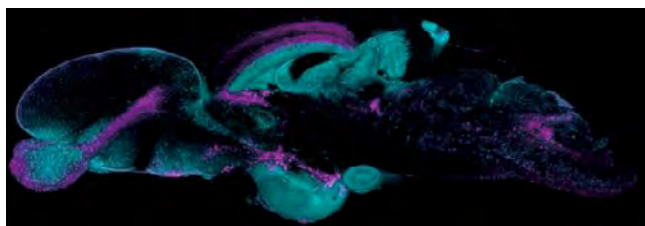
脳病態解析分野

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せ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出すことは可能です。

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。

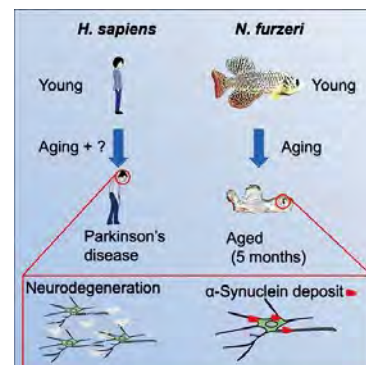


小型魚類の脳神経系。マゼンダはTH陽性のドーパミン及びノルアドレナリン神経。

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〉

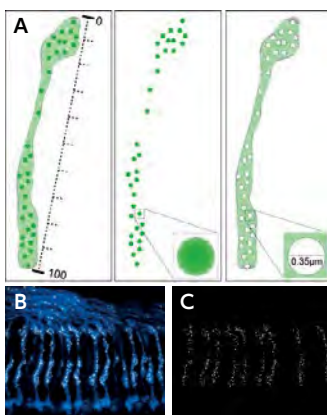
Sugie A., Marchetti G., and Tavanois G. (2018) *Neural Development*. 13:14 <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0111-z> Structural aspects of plasticity in the nervous system of *Drosophila*.
Sugie A., Hakeda-Suzuki S., Suzuki E., Silies M., Shimozone M., Möhl C., Suzuki T. and Tavanois G. (2015) *Neuron*, 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

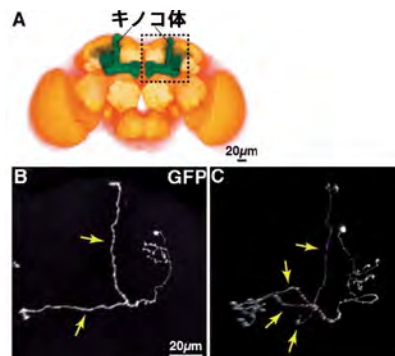
Dept. of Neuroscience of Disease

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)

共同利用・共同研究拠点

Joint Usage / Research Center

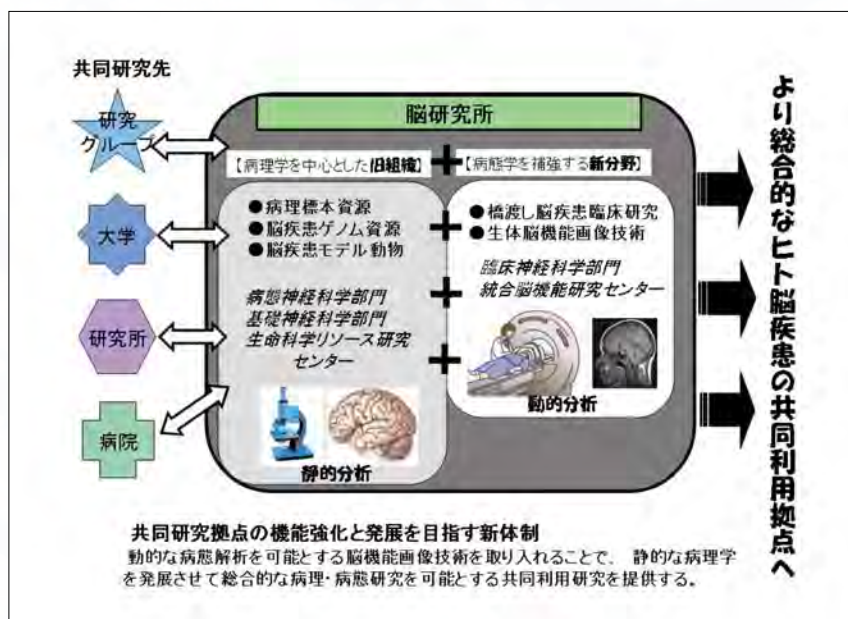
文部科学大臣認定制度 共同利用・共同研究拠点 「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」事業

文部科学大臣が認定する「共同利用・共同研究拠点」制度は、個々の大学の枠を越えて、研究設備やデータ・資料等を全国の研究者が活用して共同で研究を行うためのシステムです。

新潟大学脳研究所では、平成22年4月より「脳神経病理標本資源活用の先端的共同研究拠点」として認定され、ヒト脳疾患の克服を目指し、本研究が所有する膨大な脳神経疾患に関わる資源と、それに関わる専門的な知識・技術をわが国の脳科学研究者コミュニティに公開し、脳神経病理学とその関連分野において多様な共同研究を創出し、実施してきました。

さらに、平成28年度から共同研究領域の広がりを踏まえて、「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」に拠点の名称を変更し、共同利用・共同研究拠点として認定更新されており、本研究所に蓄積されてきた世界有数規模の脳神経病理標本資源と最先端の脳機能画像解析技術を基に、アルツハイマー病等の脳神経疾患に関する脳病理・病態解析、早期診断技術開発、進行抑制治療に向けた橋渡し等の課題を先進的に研究し、その成果を発信するわが国唯一の共同利用・共同研究拠点として、世界をリードします。

「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」事業の概要



平成22年度から共同利用・共同研究の公募を開始し、令和2年度はプロジェクト型共同研究47件、連携資源利用型共同研究22件、国際共同研究13件を採択しました。共同利用・共同研究課題申請の詳細は、脳研究所ホームページに掲載しています。
<https://www.bri.niigata-u.ac.jp/joint/index.html>

また、複数の共同研究者が参加する、合同セミナー等を実施している分野もあります。採択した共同利用・共同研究課題に関する講演を共同研究者に実施していただき、共同研究の成果や進捗状況を共有し、共同研究が円滑に進むようにサポートしています。



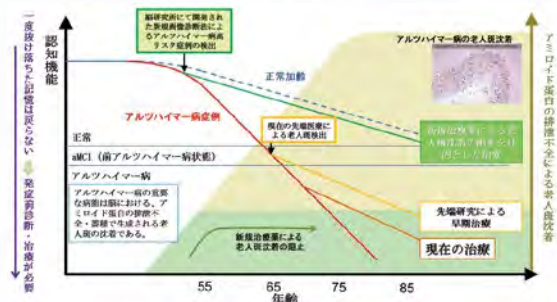
研究プロジェクト

Research Projects

アルツハイマー病予防・治療薬の創生

【文部科学省 共同利用・共同研究拠点強化事業】

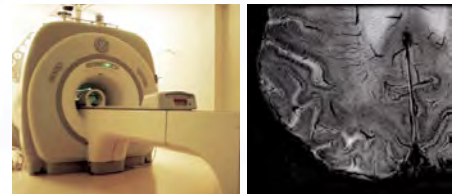
脳研究所統合脳機能研究センターにおける20年に渡る地道な研究は、アルツハイマー病の無侵襲な発症前診断につながる画像診断法を開発すると共に、アルツハイマー病の発症メカニズムに脳の水チャンネル蛋白であるアクアポリンの機能低下から生ずるアミロイド蛋白の排泄不全が関与していることを突き止めました。本事業はこれらの画期的な成果を踏まえ、MRI・PETを用いたアルツハイマー病の発症前診断法を開発・確立すると共に、開発された診断技術を利用したアルツハイマー病発症予防に生かすために、アクアポリンを制御する薬剤の開発を行い、アミロイド蛋白の排泄不全を予防・治療する特異的な新薬を創生することを目標としています。



統合脳機能研究センターでは下記のような大型装置を導入し、非侵襲的な脳機能画像解析を実施しています。

■ 7テスラ磁気共鳴画像装置 (MRI)

本邦では最高強度の7テスラの磁場を持つMR装置です。ヒト脳の顕微鏡の高解像度画像「MR microscopy」をはじめ、MRの最先端技術を駆使した種々の研究・開発を可能にします。この装置により、世界で初めて、生きている人間のアルツハイマー病の病変(老人斑)を撮影することに成功しています。

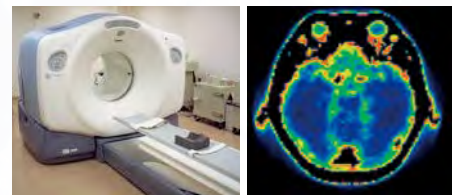


7TMRI

老人斑画像

■ 陽電子放射断層撮影装置 (PET)

本装置はポジトロン断層撮影(PET)装置とCT装置を同一ガントリーに組み合わせたX線CT重ね合わせ型PET装置です。世界に先駆けてPETによるヒト脳におけるアクアポリンの画像化に成功しています。



PET

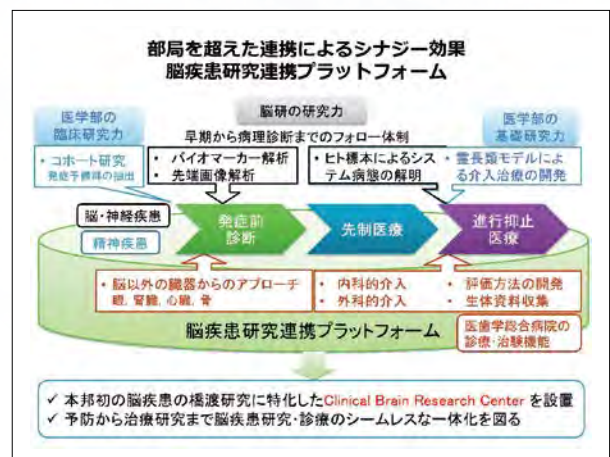
AQP-4 PET画像

システム脳病態学の確立による脳疾患臨床研究推進事業

— 脳リソースを活用した脳疾患臨床研究プラットフォームの確立 —

【文部科学省 教育研究活動プロジェクト】

従来の局在論による脳の診断学は、脳疾患の治療研究において、その限界が垣間見えるようになってきています。脳疾患の克服のためには、脳の各部位の機能的な結合状態(システム)に基づいて脳疾患を理解する新しい学問が必要とされます。新潟大学は、このような病態学を"システム脳病態学"と称し、その知見に基づき新たな病態評価方法を設定することを目標とする事業を開始しました。この知見に基づき介入試験を行うことにより脳疾患克服への道筋をつけます。この事業は、脳に対する脳研究所の基礎的な知見と、医学部の脳神経関係の研究、さらに医歯学総合病院の医療体制を統合し、基礎的な成果をより早く実践医療に役立てる、シームレスな環境の設立を目標とします。この事業を通して、脳疾患の橋渡し研究を主に扱う臨床研究センターの設立を目指します。



◆分子神経生物学分野

クロザピンが保有するErbB受容体キナーゼ活性阻害作用は 定型抗精神病薬に耐性のある統合失調症の治療に有効かもしれない

クロザピンは、モノアミン阻害を主作用とする通常の定型抗精神病薬に耐性のある統合失調症患者に対して処方されます。しかしながらこの独特な作用の薬理基盤は明らかになっていません。当分野では、クロザピンが上皮成長因子受容体ErbBキナーゼに直接作用し、リン酸化酵素を阻害することで下流シグナル抑制することを見出し、Transl Psychiatry誌に論文発表しました。培養下の細胞株や皮質神経細胞において、EGF刺激により引き起こされるErbB1受容体のリン酸化はクロザピン添加により阻害されますが、リスペリドン、オラ

ンザピンでは阻害されませんでした。またクロザピンがErbB受容体キナーゼと直接相互作用するかどうか、in vitroキナーゼアッセイにより評価したところ、クロザピンがErbB1、2、4の酵素活性を阻害することが明らかになりました。これまでに分野で報告してきたErbBキナーゼ阻害活性を持つキナゾリン化合物による抗精神病薬活性作用を考慮すると、クロザピンが保有するErbBキナーゼ活性阻害は、クロザピン独自の抗精神病薬活性の一部を説明するものと考えられます。

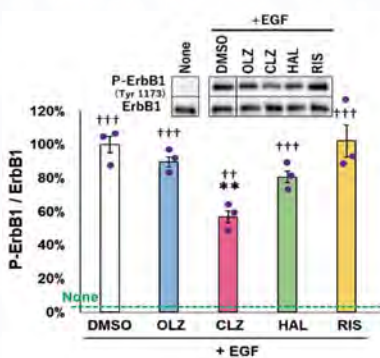


Fig. 1 皮質培養にEGF添加によって生じるErbB1受容体リン酸化はクロザピン(CLZ)によって抑制される。

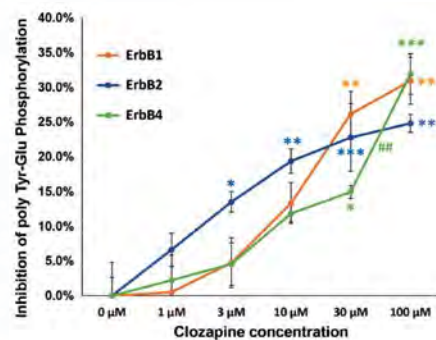


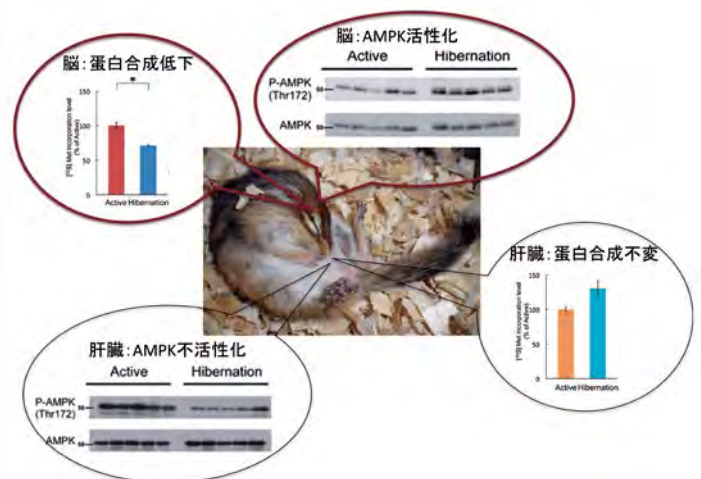
Fig. 2 ErbB受容体キナーゼの酵素活性阻害作用がクロザピンに認められた。

◆腫瘍病態学分野

冬眠シマリスの脳特異的な代謝変化

冬眠中、哺乳類の細胞は低体温、低酸素、低栄養といった過酷な環境ストレス下におかれるので、細胞は代謝を下げて対応します。AMPK(AMP-activated protein kinase)は細胞のエネルギーセンサーなので、この働きを調べました。興味深いことに脳(大脳皮質)でのみAMPKの活性化が見られ、他の臓器、肝臓や心臓、骨格筋では変化がありませんでした。さらにAMPKの下流シグナルであるmTOR(mammalian target of rapamycin)-eEF2(eukaryotic elongation factor2)を介し、大脳皮質では蛋白合成が低下していました。このことは冬眠時にはまず脳で代謝変化が起こり、環境ストレスに応答する全身反応を導く可能性を示唆するものでした。

Yamada S, Kamata T, Nawa H, Sekijima T, Takei N AMPK activation, eEF2 inactivation, and reduced protein synthesis in the cerebral cortex of hibernating chipmunks. Sci Rep. 2019 9(1):11904.



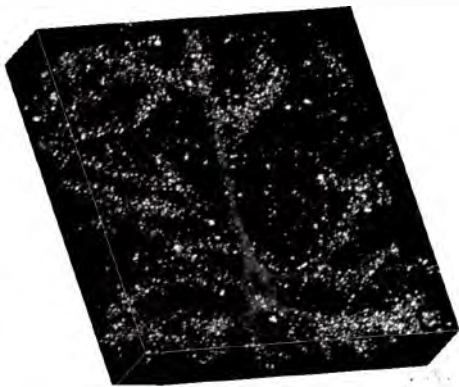
図：冬眠時にシマリス脳ではAMPKのリン酸化(活性化)が亢進し、タンパク合成能が低下しているが、肝臓では変化がない。

◆細胞病態学分野

脳内の単一神経細胞まるごとでシナプス分布を可視化

マウスでは、わずか0.4グラムの脳の中に7000万個の神経細胞がひしめいています。個々の神経細胞は「シナプス」という構造を介して他の神経細胞と回路を形成しており、ひとつの神経細胞には1万個のシナプスがあるとされています。シナプスは学習・記憶などの様々な脳機能にとって重要な構造であり、脳の多くの病態ではシナプスに何らかの異常があると考えられています。しかしながら、個々の神経細胞において1万個のシナプスの空間的分布を可視化することは、これまで容易ではありませんでした。

当研究室では、生体脳内ゲノム編集・分子イメージング技術を駆使して、マウス的大脑皮質の単一神経細胞まるごとで、迅速かつ正確にシナプスの空間的分布をイメージングすることに成功しました。この方法を用いれば、脳内神経細胞で全ての情報入力構造基盤を空間的に定量的に理解できるので、脳機能の生理および病態の細胞・シナプスレベルでの解明につながります。

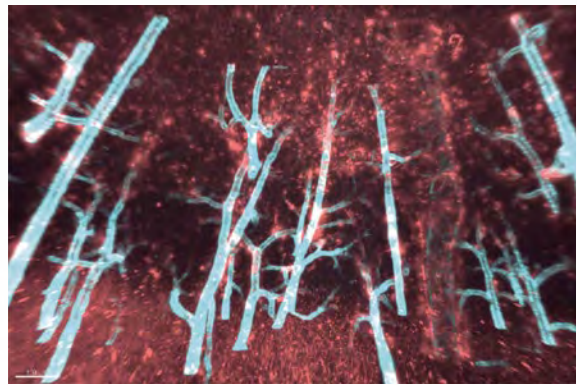


マウス大脑皮質の単一神経細胞まるごとで興奮性シナプスの分布を3次元イメージングした一例。

◆システム脳病態学分野

ヒト脳に適した透明化プロトコルの開発

私たちの研究室では、脳内の様々な細胞を立体的に観察するために、組織透明化技術の開発に取り組んでいます。特にヒト脳の白質は脂質を潤沢に含んでおり、組織透明化に求められる脱脂過程を達成するのが難しい組織です。脱脂操作では、通常、界面活性剤が用いられます。当分野は、病理学分野の柿田教授との共同研究により、化粧品材料にも使用される1,2-ヘキサジオール(HxD)が、従来の界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウムや、以前私たちが発見した脱脂試薬(CUBIC-L)よりもヒト脳白質を迅速かつ高度に脱脂することを発見しました。その結果、1cm³程度の大きさのヒト脳組織を高速に透明化する新規プロトコルを開発しました(Inoue et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019)。また、組織化学的解析の結果、HxDにより脱脂されたヒト脳組織は、未処理の病理組織像と類似の染色性が認められました。HxDを利用した組織透明化プロトコルにより3D神経病理学への応用が期待できます。



図：ヒト脳の3D免疫染色イメージング

◆システム脳病態学分野

動きを生み出す神経回路の再建

私たちの研究室では、大脑皮質と脊髄を結ぶ「皮質脊髄路」と呼ばれる神経回路に着目して研究を行っています。この回路は意図した運動をしたり、手足を巧みに動かしたりするのに重要な神経回路として知られています。私たちはこれまで、皮質脊髄路を構成する神経細胞とその働きを最新の技術を用いて徹底的に探ってきました。その結果、皮質脊髄路の中に、これまで知られていなかった多様な接続を持った神経回路が内在し、異なる運動機能の要素をコントロールしていることを見いだしてきました(Cell Rep 23:1286-1300, 2018)。この成果から、動作を発揮するもととなる神経基盤が明らかになりました。脳卒中や脊髄損傷など運動機能が障害される神経疾患において、この複雑な神経回路網をどのようにして再建するか、さらに研究を進めています。

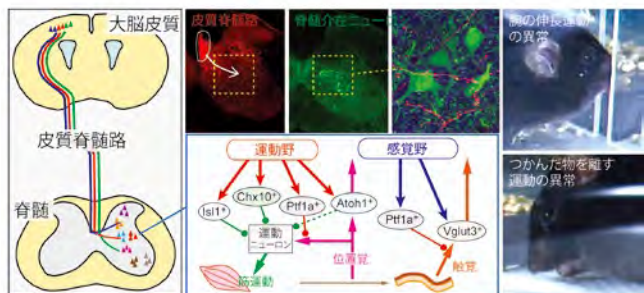


図. 皮質脊髄路の多様なネットワーク。大脑皮質の運動野、感覚野などから脊髄へ異なる投射がある(マウスで解析)(左)。これらは脊髄で、運動、感覚に関わる多様なニューロンと接続する(中)。各回路の遮断で、運動中に多様な障害が現れる(右)。皮質脊髄路が、運動の指令、出力、感覚の制御など、多様な接続と機能を持つことを示唆する。

◆病理学分野・脳疾患標本資源解析学分野

筋萎縮性側索硬化症：淡蒼球・黒質・視床下核の変性を伴う稀な亜型の臨床病理像

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は成人に発症し全身の筋肉が萎縮する疾患です。通常ALSでは運動を直接担う神経細胞のみが変性・脱落し、それ以外の脳や脊髄の領域は障害を免れます。ところが稀ながら運動の調節に関わる大脳基底核という領域が侵されることがあり、淡蒼球・黒質・視床下核の変性を伴うALSとして報告されてきました。こうした症例はALS剖検例の約5%を占め、通常のALSと比較して若年で発症する、舞蹈病などの不随意運動を伴うことがある、大脳皮質の運動神経細胞(一次運動神経細胞)の脱落が軽いなどの特徴があることがわかりました。

ALSではTDP-43という蛋白質の異常が病態に関わる可能性が指摘されています。脳や脊髄の様々な領域でTDP-43の異常リン酸化・凝集を観察した場合、その広がり方が通常の

ALSと本亜型とは異なり、病気のプロセスが同一ではない可能性が示唆されました。

ALSの臨床病理学的な多様性、また疾患の機序を考える上で貴重な知見が得られ、以下に報告しました。

Ito et al., ALS with pallido-nigro-luysian degeneration: a clinicopathological study. *Annals of Neurology* 2020; 87: 302-312

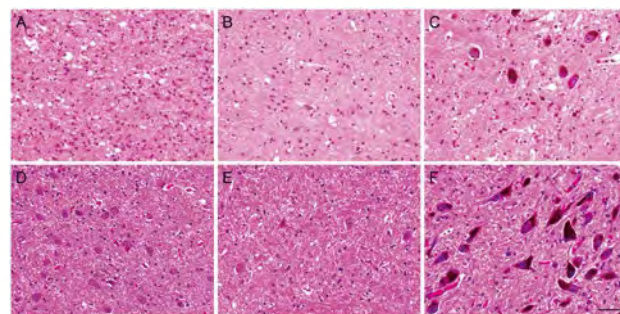


図 本亜型の視床下核(A)、淡蒼球(B)、黒質(C)では神経細胞が高度に脱落している。通常のALSではこれらの領域はよく保たれている(D-F)。

◆脳神経外科学分野

患者由来悪性脳腫瘍モデルでプレジジョンメディシンを実現

近年、脳腫瘍の網羅的な遺伝子解析から、腫瘍化や細胞増殖に関わるドライバー遺伝子変異の同定が重要であることが解って来ました。2019年に国内で2つの癌ゲノムパネルが保険収載され、癌ゲノムパネルを用いて個別化治療を図る「プレジジョンメディシン」に対する期待が高まっています。我々は、プレジジョンメディシンの効果を事前に予測するために、手術の際に培養細胞株の樹立とマウス頭蓋内移植モデルを試みております。

当科で経験した類上皮膠芽腫に対して、ゲノムパネルで

BRAF V600E変異を確認し、さらには摘出組織から培養細胞株(NGT41、図1A)を樹立し、もとの腫瘍を正確に模倣するヌードマウスの頭蓋内移植モデル(図1B)の作成に成功しました。こうした実験によりNGT41細胞株に対して*BRAF*阻害剤・*MEK*阻害剤の併用療法が有効であることを証明しました(図1C, 1D)。症例が脊髄播種再発した際に、*BRAF*阻害剤・*MEK*阻害剤を使用した所、たった4週間の治療で劇的な治療効果が得られ(図2)、論文(*Acta Neuropathol Commun*, 2019)報告しました。

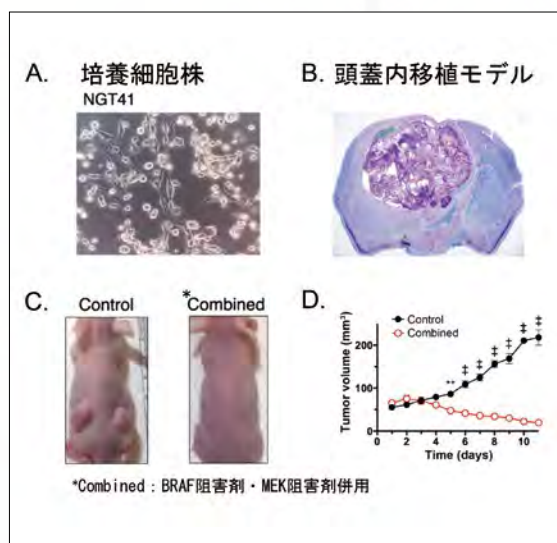


図1A. 類上皮膠芽腫症例から樹立した培養細胞株NGT41, 図1B. ヌードマウス脳内移植モデル, 図1C. 皮下移植モデル, 図1D. *BRAF*阻害剤・*MEK*阻害剤の有効性を示した。

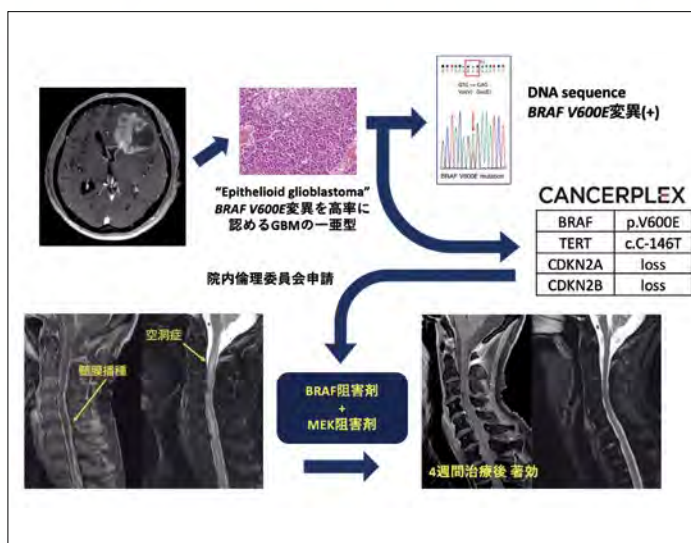


図2. 治療までの流れとその効果

末梢血単核球を用いた脳梗塞に対する新規細胞療法

脳梗塞は重度の後遺症を呈するため、脳梗塞後の機能回復療法の開発が望まれています。これまで我々は、低酸素低糖(OGD)刺激という簡便な刺激をミクログリアに加えると、ミクログリアが脳保護的な性質になり、刺激したミクログリアを脳梗塞ラットに投与すると、後遺症が改善することを示してきました(Sci Rep 2017;7:42582)。

今回、我々は本技術のヒトへの臨床応用を考え、より簡便に採取できる末梢血単核球(PBMC)に着目しました。PBMC中にはミクログリア類似の細胞が存在するため、我々は

PBMCを用いてミクログリア同様の検討を行いました。その結果、OGD刺激したPBMCは脳保護的な性質に変化することを明らかにしました。さらにOGD刺激したPBMCを脳梗塞ラットに投与すると、脳梗塞巣周囲での血管新生、軸索進展が亢進し、後遺症が改善することを明らかにしました(Sci Rep 2019;9:16819)。本技術は簡便に投与細胞を準備できる点で、iPS細胞などを用いた従来の細胞療法と一線を画します。現在、本技術の臨床応用を目指して、産学官共同の研究が進行中です。

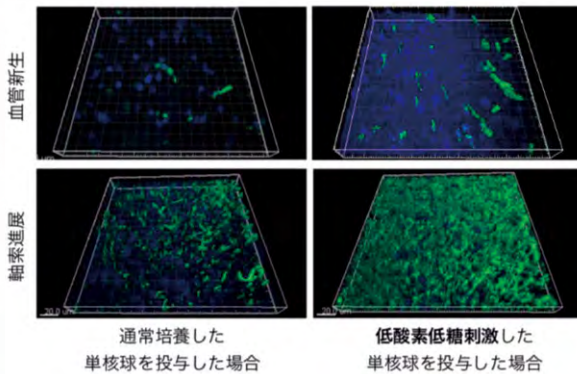


図1 保護的単核球投与による血管新生、軸索進展

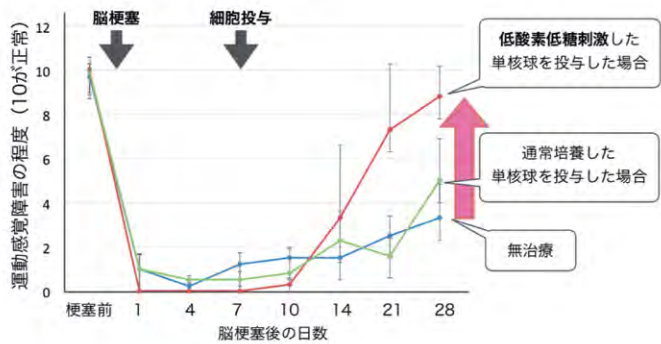


図2 保護的単核球投与による運動感覚障害の改善

◆統合脳機能研究センター

小児の神経難病に迫る:白質消失病の新たな病態モデルマウスを樹立

発育不良や運動障害およびてんかんなどの神経症状を示す突然変異マウスを発見し、「toy(トイ)マウス」と名付けました。さらに脳研病理学、医学部神経解剖学教室をはじめとする共同研究にてその原因となるEif2b5遺伝子の突然変異を特定し、toyマウスの細胞では、タンパク合成の開始に関わる翻訳開始因子eIF2Bの酵素活性が低下していることを示しました。

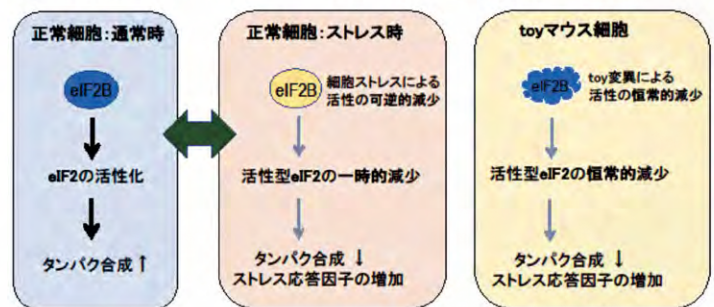
ヒトではEIF2B5遺伝子の変異により、脳の白質が急激に萎縮・消失してしまう「白質消失病」を発症することが知られています。白質消失病は、脳の白質の変性が起こる遺伝性の神経難病です。本疾患では、慢性進行性の運動障害と白質変性を示し、小児期に感染症や軽度の頭部外傷などのストレスによって急激に症状が悪化し、多くの患者が死に至ります。白質消失病における詳細な病態メカニズムは解明されておらず、現在のところ有効な治療法はありません。

本研究により、toyマウスは、新たな白質消失病の病態モデルマウスとなりうることを示しました。今後は本モデル動物を用いて病態を詳細に解析することで、白質消失病の新たな治療法を開発できる可能性があります。



図1 正常マウスとtoyマウス
5ヶ月齢のtoyマウスの体重は、正常マウスの体重の約半分である。

図2 正常マウス脊髄とtoyマウス脊髄の髄鞘染色
8ヶ月齢のtoyマウスでは、脊髄周囲で青色の髄鞘染色が薄く(矢印)、脱髄が起こっていることがわかる。

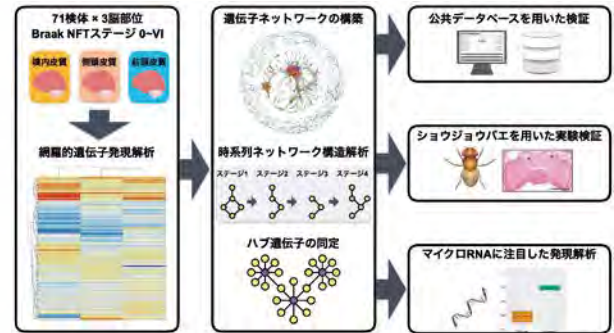


◆遺伝子機能解析学分野

新たな遺伝子ネットワーク解析によるアルツハイマー病関連遺伝子の同定

アルツハイマー病(AD)は認知症の中で最も頻度が高く、その数は年々増加しています。AD患者の脳では神経原線維変化(NFT)と呼ばれる異常なタンパク質の凝集体が観察され、神経細胞内に蓄積したNFTは神経細胞死を誘導します。NFTは記憶を司る海馬や嗅内皮質に蓄積し始め、徐々に新皮質へと進展し、それに比例して患者の認知機能は低下します。この進行ステージはBraak NFTステージと呼ばれていますが、Braak NFTステージの進行に伴って、細胞内の遺伝子の発現や遺伝子間の関係も動的に変化すると考えられます。しかし、その内容はほとんど解明されておりません。そこで当分野では大阪大、国立長寿医療研究センターと共同でこの謎に挑み、新たな遺伝子ネットワーク解析を駆使して、ADに関わる新規遺伝子RAC1を同定しました。本研究成果はADの発症

機序の解明に貢献するものと期待されます。今後のさらなる研究を通して、ADの新たなバイオマーカー開発や創薬における標的遺伝子探索等に役立つと期待されます。

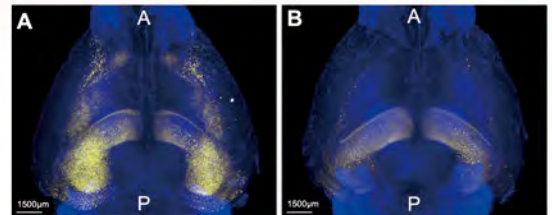


図：遺伝子ネットワーク解析技術によるアルツハイマー病関連遺伝子の同定

◆動物資源開発研究分野

ドーパミンD1受容体が伝える信号はリスク回避の学習と大脳皮質の活性化に必須の情報である

ドーパミン作動性神経伝達は、報酬学習と嫌悪学習の両方に重要な役割を果たすと考えられています。本研究では、ドーパミンD1受容体(D1R)の発現を可逆的に制御できるD1Rノックダウン(KD)マウスを用いて、受動的回避テストでの嫌悪学習におけるD1Rを介したドーパミン作動性神経伝達の役割を解析しました。また、最初期遺伝子(IEG)であるArc 制御下でdVenusを発現するトランスジェニックマウスとD1RKDマウスを掛け合わせ、電気刺激を与えた後の全脳イメージングを行い、dVenusの海馬と大脳皮質における発現分布を調べました。その結果、D1R発現が抑制されると、受動的回避テストで成績低下をもたらし、対照マウスと比較し、大脳皮質でのdVenus発現量が減少していました。これらの結果は、D1Rを介したドーパミン作動性伝達が、嫌悪学習に重要であり、特に大脳皮質のArc発現に影響を与えることを示しています(Saito et al., *Neurosci. Res.* in press)。



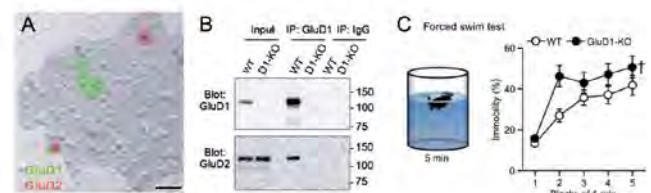
電気刺激後のArc-dVenus D1RKDマウスの全脳3Dイメージングの水平断面図。(A) D1R発現あり、電気刺激あり (B) D1R欠損、電気刺激あり 黄色はdVenusシグナル、青色は核染色 A: anterior, P: posterior

◆モデル動物開発分野

精神疾患関連遺伝子 デルタ型グルタミン酸受容体の分子機能解明

中枢神経系のシナプス形成に重要な役割を果たすデルタ型グルタミン酸受容体は精神疾患の関連遺伝子としても注目されていますが、受容体ファミリーに属するGluD1の分子機能については未知の部分が多かったため、我々はGluD1遺伝子を欠損するマウスを作製して生化学的、組織学的解析と包括的行動テストバッテリーを行いました。その結果、GluD1を含む受容体タンパクの詳細な発現脳領域、細胞内局在等について明らかとなり(Nakamoto et al., *J Comp Neurol* 2019)、GluD1遺伝子の欠損が記憶や社会性、うつ様行動の発現に影響を与えることを見出しました(Nakamoto et al., *PLOS ONE* 2020)。これらの知見が

精神疾患の病態解明に役立ち、複雑な脳機能を理解するための手掛かりになることを期待しています。

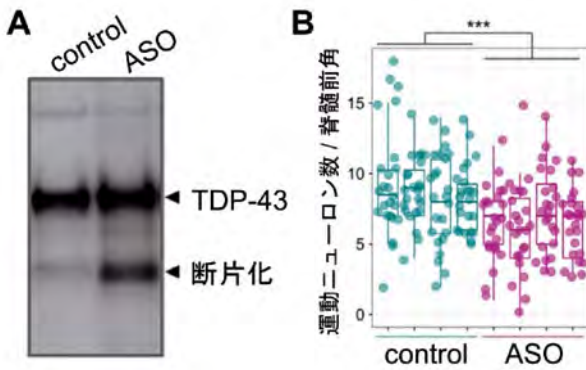


(A) 組織学的解析と(B) 生化学的解析より明らかとなったポストシナプスでのデルタ型受容体の局在様式と、(C) うつ様行動の指標となる強制水泳テストにおいてGluD1欠損マウスが示す無動時間の増加

◆分子神経疾患資源解析学分野

TDP-43選択的スプライシングの操作によるALS病態モデル

筋萎縮性側索硬化症(ALS)はTDP-43が細胞質に蓄積し、運動ニューロンが変性します。TDP-43は自身のRNAの3'UTRに結合して発現を自己調節していますが、これには選択的イントロン6のスプライシングが重要な役割を担っていることを当教室では明らかにしました。さらに、ALSの運動ニューロンでは、自己調節の関与によりTDP-43がアップレギュレートされていることを見出しています(Koyama et al., Nucleic Acids Res. 2016)。今回、アンチセンスオリゴによる選択的スプライシングの阻害により、マウス脊髄のTDP-43の断片化と不溶性画分の増加、運動ニューロン数の減少を誘導しました。ALSの病態モデルを示唆し、今後のさらなる発展が望まれます(Sugai et al., Neurobiol. Dis. 2019)。

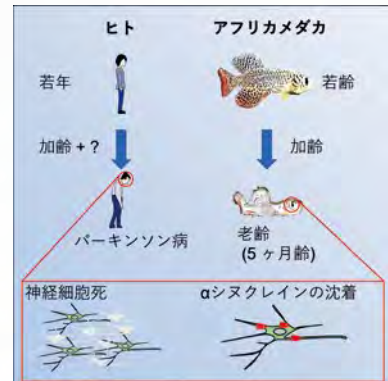


図：選択的スプライシングを阻害するアンチセンスオリゴ(ASO)をマウス髄腔内に投与すると、(A)TDP-43の断片化と不溶性画分の増加、(B)運動ニューロン数の減少を認める。

◆脳病態解析分野

ミトコンドリアDNAの漏出が起こす病態

疾患状態を模倣した培養細胞、小型魚類の疾患モデル(Matsui et al., Cell Reports, 2019等)、脳研究所に蓄積された疾患例の剖検脳、これらを総合的に解析することで、私達の研究室ではパーキンソン病、認知症、あるいはそれ以外の加齢関連疾患の病態に迫ろうとしています。具体的な一例として、ミトコンドリアDNAが細胞質に漏出することで先述の加齢関連疾患における炎症や細胞死につながる可能性を研究しており、AMED革新的先端研究開発支援事業(PRIME)、AMED脳科学研究戦略推進プログラムなどの他、武田薬品工業との共同研究を推進しています。これらの研究では、細胞質に漏出したミトコンドリアDNAのセンサーを同定し、さらに細胞質に漏出したミトコンドリアDNAが惹起する諸臓器の加齢関連疾患(認知症、パーキンソン病、心疾患、肝疾患など)について培養細胞、小型魚類、マウスモデル、剖検試料などを用いて明らかにします。また、不要となったミトコンドリアDNAおよびその周辺のパスウェイをターゲットにそれら疾患の治療の可能性を探っていきます。

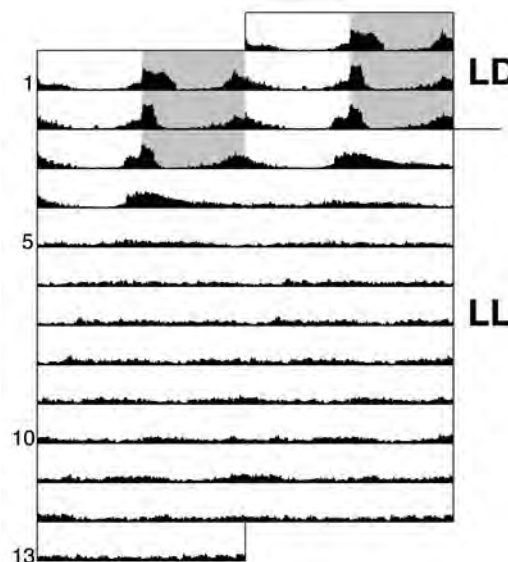


図：研究室で扱う疾患モデルの1例

◆脳病態解析分野

神経の変性前における概日リズムの変化を検証する

神経変性という構造的な損傷が起こる前に、神経の機能や個体の行動にはどのような変化が現れるのでしょうか。私たちの研究室では、モデル生物ショウジョウバエの個体の行動活動をモニタリングすることができる設備を樹立いたしました(Nitta et al., Scientific Reports, 2019)。これを利用することにより、生体にストレスがかかる条件で概日リズムを評価することが可能になりました。私たちはショウジョウバエ神経変性モデルを用い、ストレス下で神経回路を正常に戻す分子メカニズムを明らかにしたいと思っています。そのために細胞内小器官の構造変化、神経活動の変化、そして概日リズムモニタリングによる個体活動の変化を包括的に解明し、構造と機能の両面から神経回路の健康状態を保つ未知の分子基盤を包括的に解明することを目指します。



概日リズムの分析

ハエの平均自発運動活性を示すアクトグラム。個々の雄ハエを12時間:12時間サイクル(LD)で3日間同調させ、次いで常時光ストレス条件下(LL)で10日間モニターした。灰色の網掛けはLD期の暗期を示す。

国際交流

Global Partnerships



■国際シンポジウム

共同利用・共同研究拠点事業として、例年国際シンポジウムを開催しています。脳研究所に関する特定のテーマのもと、著名な外国人研究者の招待講演や国内先端研究者の講演、ポスター発表を通して、研究成果の発表や若手研究者の育成に努めています。



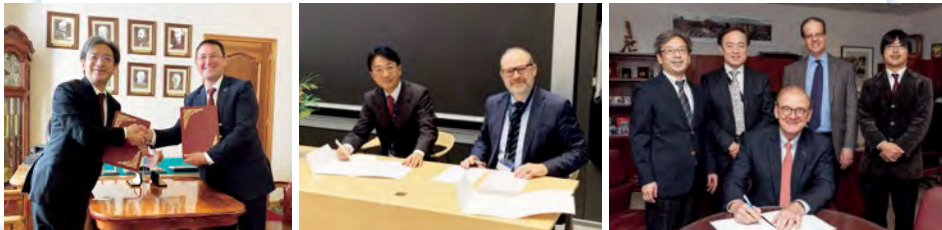
■国際共同研究

毎年公募を行い、海外の様々な研究機関と共同研究を実施しています。



■国際研究交流協定

国際研究交流の推進のため、ロシア、米国、デンマーク、中国、韓国など、海外の様々な研究機関と研究協力に関する協定を締結し、研究者同士の人事交流等を活発に行っています。



■視察

外国人研究者等による視察を多数受け入れ、特色ある脳研究所の施設や研究リソース、研究内容を紹介し、交流を深めています。



■新潟脳神経研究会

昭和13年開始の由緒ある新潟脳神経研究会に、海外の著名な研究者を多く招聘し、最先端の脳研究に関するセミナーを実施しています。



診療活動と教育活動

Medical Practice and Education

本研究所の使命は、脳神経系統をめぐる研究活動にあります。しかし、本研究所の創立に至る背後には、教育と研究の場である医学部の中で、主として脳外科的疾患を中心とする診療を通じ、その中核が芽生えてきた長い歴史があります。したがって、研究活動と並んで診療活動と教育活動とが鼎を形成し一体となって進められているところに研究所の大きな特徴があります。他方、本研究所における研究活動の内容は「基礎神経科学」は勿論ですが、

ヒトの脳疾患に関する「臨床神経科学」並びに二者を結び「病態神経科学」が相互に一体となって研究活動を推進していることが大きな特色であり、これはまた本邦における脳研究の理想と考えられる姿でもあります。これらの研究活動が更にたゆみなく進められるために、優れた研究者を育成し続け、他方診療上の疑問点に出発した研究成果が医療の発展に取り入れられるよう以下のごとく活発な活動が行われています。

診療活動

診療活動は、脳神経外科と脳神経内科の2診療科によって行われていますが、特徴的なことは、2診療科ともその外来診療はもちろん、病室、手術室、レントゲン室など、すべて診療活動が新潟大学医歯学総合病院内で行われていることです。このことは脳神経系が人体の最も重要な部分であるという当然の事実を診療面にあらわしているもので、これら2診療科は常に関連する医学部の臨床各科、たとえば精神科、外科、内科、眼科、耳鼻科、放射線科、小児科、整形外科などと緊密な連絡のもとで、受診者に適切な治療を行っています。

脳神経外科は、毎週月・水曜日の午前中外来患者の診療を行っています。県内・県外の関連病院から脳腫瘍、脳血管障害、小児先天奇形など多数の症例が紹介されています。入院ベッドは現在40床で、手術は火・木・金と週3回、脳血管内手術は水、その他緊急手術は即時行い年間約440件の脳神経外科手術(脳血管内治療を含む)を行っています。

脳神経内科は月～金曜日の午前中外来診療を行っています。

入院ベッド数は37床で常に満床の状態です。患者は県内のみならず県外からも紹介され、令和元年度には延14,016人の外来患者と延12,808人の入院患者を数えました。その患者の内訳は、認知症、脱髄、変性、代謝性、筋及び脳血管障害など多岐にわたります。

こうした研究所内あるいは医学部内において行われている活動と並んで、脳神経外科は30の、脳神経内科は26の県内外の関連病院を有し、それらの地域で診療の中核的役割を果たしています。

病理学分野では、当脳研究所脳神経外科はもとより全国の大学、病院から依頼される脳腫瘍、てんかん原性病変、脳血管障害例などを中心に年間約400例の生検例の病理組織学的検索を、また当脳研究所脳神経内科ならびに脳神経外科、それらの関連病院をはじめとし、さらに医学部病理学教室との共同検索例も含め、年間約40～50例の剖検例の検索を脳科学リソース研究部門と共に行っています。



教育活動

優れた研究活動も治療も、常に優れた人材の育成にかかっているという前提のもとに、本研究所は研究活動と同時に、教育活動にも多大な努力をはらってきました。本研究所の8分野、すなわち分子神経生物学分野、腫瘍病態学分野、細胞病態学分野、システム脳病態学分野、病理学分野、分子病態学(客員)分野、脳神経外科学分野及び脳神経内科学分野の各分野並びに統合脳機能研究センター及び生命科学リソース研究センターは、各専門領域ごとにすべて新潟大学医学部学生の教育も担当し、かつ、臨床2分野は臨床講義、ポリクリ、ベッドサイド教育を医学部の他講座と同等に行っています。また、各分野、統合脳機能研究センター及び生命科学リソース研究センターは医歯学総合研究科に所属して、大学院学生の教育及び研究指導を行っています。

本研究所の教育活動として最も古い歴史をもち、その中核をなすものに「新潟脳神経研究会」があります。これは中田瑞穂、平沢興先生らによってきわめて自由な話し合いの場として昭和13(1938)年9月28日、新潟大学医学部第2講堂において第1回の例会がもたれたことに始まります。以来休みなく続けられているこの研究会は、定例の会だけで現在318回におよび、その間多くの歴史的な業績が語られ、後継者を育成しつつ今日に至っています。

他方、大学院学生、研究生を対象とする教育活動として各分野は、毎週定期的に研究討論会を開いています。病理学分野と脳科学リソース研究部門とによって毎週1回組織診断検討会並びに臨床医と共にブレインカッティング(肉眼的脳検索)とが催され、剖検から組織診断に至るまで一貫して行いうるような教育が行われています。各分野合同で行われる教育活動の一つに「新潟脳神経臨床



病理検討会」があります。これは、病理学分野と脳科学リソース研究部門によって剖検検索されたほとんどの症例について、毎月定期的に臨床医とともに大学院学生を交え討論するもので、医学部及び医歯学総合病院教官等のもとより、検索を依頼した県内外の病院医師も参加し、活発にその診断や治療、そして病因が検討されています。

毎週定期的に「症例検討会」を催し、症例の検討を行うとともに神経放射線診断学の教育の実をあげています。更に、臨床2分野は合同で種々の臨床研究会を定期的に開催し、多数の学外医師の参加のもとで活発な討論が行われています。「新潟脳卒中研究会」は2回/年、「新潟無症候性脳疾患研究会」、「新潟臨床神経懇話会」、「新潟臨床認知症研究会」、「新潟てんかん懇話会」、「新潟画像医学研究会」等が1回/年開催されています。

こうした各分野を主体とする教育活動は、更に各分野の研究員の交流によって強化されています。すなわち本研究所分野間で、数ヶ月ないし数年間の活発な医員の交流教育が互に実施されています。更に医学部の内科、外科、精神科、耳鼻科、麻酔科、病理学などの他教室と盛んな医員の交流があり、他大学とも短期間あるいは年余にわたる教育を目的とした人事の交流が行われています。

男女共同 参画の推進

Equality and Diversity

脳研究所では、新潟大学男女共同参画宣言に基づき、男女共同参画を推進し、性別に関係なく個性と能力を十分に発揮できる環境づくりに取り組んでいます。女性研究者確保や、教職員のワーク・ライフ・バランスの実現にむけて、行動計画を策定し、様々な取組みを実施しています。

脳研究所ホームページにて、脳研究所で活躍する女性研究者を紹介しています。詳細は、下記URLをご覧ください。

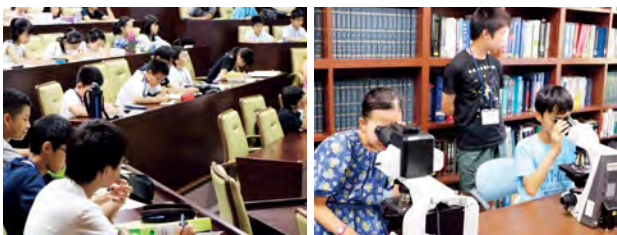
<https://www.bri.niigata-u.ac.jp/about/femresearcher/index.html>



社会との連携

■新潟大学ジュニアドクター育成塾

昨年8月、小中学生を対象に新潟大学ジュニアドクター育成塾のマスタープログラムの一環である「第4回：見てみよう！ヒトの脳と心～ヒトの脳を見てその不思議を感じ考えよう～」と題した体験学習を開催しました。脳研究所の教育プログラムでは41名の参加がありました。研究室見学と講義を通して、脳研究の一端に触れていただくことができました。



■スーパーサイエンス ハイスクール(SSH)事業

脳研究所では、県内の高等学校との教育連携活動を積極的に実施しています。SSH指定校に対して研修プログラムを実施したり、その他の高等学校へも出前講義を行う等の活動を通して、高校生が大学の教育・研究に触れることのできる機会を提供しています。



■新潟神経学夏期セミナー

毎年夏に、全国の若手研究者を対象に、神経学に関する教育を目的として開催しています。特定のテーマのもと、所内外の専門研究者による講演と討論から、最先端の知識を学びます。また、「見学・体験実習コース」では、各研究室で行われている研究を実践する機会も提供しています。



■脳研究所セミナー

新潟大学医学部・歯学部が合同で開催する医歯学祭において、脳研究所セミナーを行っています。脳治療等に関する最新研究を、一般の方にも理解できるように説明しています。

令和元年度は、42名の参加者が集まるなか講演を行い、最新の脳カテーテル治療についてご紹介しました。



アクセス

- ① 脳研究所
- ② 脳研究所附属統合脳機能研究センター
- ③ 脳研究所附属生命科学リソース研究センター(脳科学リソース研究部門)
- ④⑤ 脳研究所附属生命科学リソース研究センター(バイオリソース研究部門)
- ⑥ 脳研究所事務室



■JR新潟駅から

〈バス利用〉

万代口駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

・C20、21、22 浜浦町線

⇒「旭町通二番町」下車(所要15~20分)

⇒バス停より徒歩3分

・C80 新大病院線

⇒「新潟大学病院」下車(所要15~20分)

⇒バス停より徒歩5分

〈タクシー利用〉

万代口より脳研究所まで15~20分

■新潟空港から

新潟空港より新潟駅行き乗車(新潟駅からは上記参照)

■自動車利用の場合

新潟バイパス(国道8号線)桜木ICより和合線を直進、
新大病院前交差点を右折約1分



新潟大学脳研究所概要2020

2020年7月発行

【お問い合わせ】

新潟大学脳研究所

〒951-8585 新潟市中央区旭町通1番町757番地

TEL : 025-223-6161 (代)

E-Mail : jimmu@bri.niigata-u.ac.jp

<https://www.bri.niigata-u.ac.jp/>

脳研

検索

