

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授：	那波宏之	技術職員：	荒木一明
准教授：	武井延之	博士課程大学院生：	坂井美和子
助教：	難波寿明		湯川尊行
助教：	岩倉百合子		古川和郎
特任助教：	外山英和		

II 研究活動

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- 1) Ishizuka Y, Kakiya N, Witters LA, Oshiro N, Shirao T, Nawa H, Takei N. AMP-activated protein kinase counteracts brain-derived neurotrophic factor-induced mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neurons. *J Neurochem*. 2013 Oct;127(1):66-77. doi: 10.1111/jnc.12362.
- 2) Eda T, Mizuno M, Araki K, Iwakura Y, Namba H, Sotoyama H, Kakita A, Takahashi H, Satoh H, Chan SY, Nawa H. Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism. *Neurosci Lett*. 2013 Jun 28;547:21-5. doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.055.
- 3) Mizuno M, Sotoyama H, Namba H, Shibuya M, Eda T, Wang R, Okubo T, Nagata K, Iwakura Y, Nawa H. ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia: implication of their dopamine-modulatory actions. *Transl Psychiatry*. 2013 Apr 30;3:e252. doi: 10.1038/tp.2013.29.
- 4) Wang R, Iwakura Y, Araki K, Keino-Masu K, Masu M, Wang XY, Takei N, Higashiyama S, Nawa H. ErbB2 dephosphorylation and anti-proliferative effects of neuregulin-1 in ErbB2-overexpressing cells; re-evaluation of their low-affinity interaction. *Sci Rep*. 2013;3:1402. doi: 10.1038/srep01402.
- 5) Sotoyama H, Namba H, Chiken S, Nambu A, Nawa H. Exposure to the cytokine EGF leads to abnormal hyperactivity of pallidal GABA neurons: implications for schizophrenia and its modeling. *J Neurochem*. 2013 Aug;126(4):518-28. doi: 10.1111/jnc.12223. 8.
- 6) Iwakura Y, Nawa H. ErbB1-4-dependent EGF/neuregulin signals and their cross talk in the central nervous system: pathological implications in schizophrenia and Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2013 Feb 13;7:4. doi: 10.3389/fncel.2013.00004. eCollection 2013.

- 7) 武井延之 (2013) 神経栄養因子 「脳神経科学イラストレイテッド第三版」 羊土社 東京
pp200-207

IV 共同研究

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

細胞神経生物学分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授	崎村 建司	実験補助	大堀 千洋
准教授	阿部 学	実験補助	望月 雪絵
助教	山崎 真弥	実験補助	番場 彩子
助教	中務 胞	実験補助	石川 裕利子
技術職員	櫛谷 悦子	秘書	野澤 佳世
技術職員	夏目 里恵	大学院生（博士）	長澤 寿磨
研究員	川村 名子	大学院生（博士）	渡辺 和泉
研究員	周 麗	大学院生（博士）	彭 菲
研究員	鈴木 哲世	大学院生（博士）	鈴木 康浩
実験補助	矢部 恵稚子	大学院生（博士）	中本 千尋
		大学院生（修士）	西川 千晶

II 研究活動

本分野では脳高次機能の分子機構解明を目的として、シナプス伝達、可塑性に重要な役割を果たす分子を標的とした遺伝子改変マウスをC57BL/6N純系胚性幹細胞を用いて作製し、その分子の生理機能を解析している。当該年度では、科学研究費補助金「シナプスにおける逆行性シグナルによる機能的神経回路形成の機構解明」、「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」等を受けて研究を遂行し、グルタミン酸受容体の生理機能や、内因性カンナビノイドによるシナプス伝達制御機構の一端を明らかにするなど、主としてシナプス伝達に関わる学術論文13本の発表に貢献した。

また「新潟大学脳研究所共同利用・共同研究」として9件の共同研究を行い、「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク リソース・技術支援」として11件のマウス作製支援を行った。さらに、科学研究費補助金「ヒト脳機能解明への道程としての遺伝子改変ラット作製法の開発」を受け、生殖伝達系列可能なラット胚性幹細胞の開発を行った。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Increased brain monoaminergic tone after the NMDA receptor GluN2A subunit gene knockout is responsible for resistance to the hypnotic effect of nitrous oxide. Petrenko AB, Yamakura T, Kohno T, Sakimura K, Baba H. *Eur J Pharmacol.* 2013 Jan 5;698(1-3):200-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.034.
2. Calcium-dependent regulation of climbing fibre synapse elimination during postnatal cerebellar development. Kano M, Nakayama H, Hashimoto K, Kitamura K, Sakimura K, Watanabe M. *J Physiol.* 2013 Jul 1;591(Pt 13):3151-8. doi: 10.1113/jphysiol.2012.248252.
3. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol negatively regulates habituation by suppressing excitatory recurrent network activity and reducing long-term potentiation in the dentate gyrus. Sugaya Y, Cagniard B, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M. *J Neurosci.* 2013 Feb 20;33(8):3588-601. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3141-12.2013.

4. Cell of origin in radiation-induced premalignant thymocytes with differentiation capability in mice conditionally losing one Bcl11b allele. Go R, Hirose S, Katsuragi Y, Obata M, Abe M, Mishima Y, Sakimura K, Kominami R. *Cancer Sci*. 2013 Aug;104(8):1009-16. doi: 10.1111/cas.12193.
5. Diacylglycerol lipase α manipulation reveals developmental roles for intercellular endocannabinoid signaling. Keimpema E, Alpár A, Howell F, Malenczyk K, Hobbs C, Hurd YL, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, Doherty P, Harkany T. *Sci Rep*. 2013;3:2093. doi: 10.1038/srep02093.
6. NMDA receptor subunits have different roles in NMDA-induced neurotoxicity in the retina. Bai N, Aida T, Yanagisawa M, Katou S, Sakimura K, Mishina M, Tanaka K. *Mol Brain*. 2013 Jul 31;6:34. doi: 10.1186/1756-6606-6-34.
7. NG2 proteoglycan promotes tumor vascularization via integrin-dependent effects on pericyte function. You WK, Yotsumoto F, Sakimura K, Adams RH, Stallcup WB. *Angiogenesis*. 2014 Jan;17(1):61-76. doi: 10.1007/s10456-013-9378-1.
8. Disruption of cerebellar microzonal organization in GluD2 (GluR δ 2) knockout mouse. Hashizume M, Miyazaki T, Sakimura K, Watanabe M, Kitamura K, Kano M. *Front Neural Circuits*. 2013 Aug 20;7:130. doi: 10.3389/fncir.2013.00130.
9. Point mutation in syntaxin-1A causes abnormal vesicle recycling, behaviors, and short term plasticity. Watanabe Y, Katayama N, Takeuchi K, Togano T, Itoh R, Sato M, Yamazaki M, Abe M, Sato T, Oda K, Yokoyama M, Takao K, Fukaya M, Miyakawa T, Watanabe M, Sakimura K, Manabe T, Igarashi M. *J Biol Chem*. 2013 Nov 29;288(48):34906-19. doi: 10.1074/jbc.M113.504050.
10. Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. Takeuchi K, Yoshioka N, Higa Onaga S, Watanabe Y, Miyata S, Wada Y, Kudo C, Okada M, Ohko K, Oda K, Sato T, Yokoyama M, Matsushita N, Nakamura M, Okano H, Sakimura K, Kawano H, Kitagawa H, Igarashi M. *Nat Commun*. 2013;4:2740. doi: 10.1038/ncomms3740.
11. Spike timing-dependent selective strengthening of single climbing fibre inputs to Purkinje cells during cerebellar development. Kawamura Y, Nakayama H, Hashimoto K, Sakimura K, Kitamura K, Kano M. *Nat Commun*. 2013;4:2732. doi: 10.1038/ncomms3732.
12. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, Baba H. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 15;723:29-37. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.039.
13. GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. Saito YC, Tsujino N, Hasegawa E, Akashi K, Abe M, Mieda M, Sakimura K, Sakurai T. *Front Neural Circuits*. 2013 Dec 2;7:192. doi: 10.3389/fncir.2013.00192.

IV 共同研究

- | | |
|----------|--------------------------------|
| (1) 研究題目 | 「新潟大学脳研究所 共同利用・共同研究」 |
| 研究内容 | C57BL/6系統ES細胞を用いた遺伝子改変マウスの作製支援 |
| 参加機関 | 自然科学研究機構、東北大学、東京大学、関西医科大学 |

- (2) 研究題目 「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」
 研究内容 独創性の高い脳モデル動物、モデルマウス脳機能解析に特化した遺伝子改変マウス作製支援
 参加機関 自然科学研究機構、京都大学、東京大学、新潟大学ほか
- (3) 研究題目 「シナプスにおける逆行性シグナルによる機能的神経回路形成の機構解明」
 研究内容 内因性カンナビノイド合成及び分解に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与
 参加機関 東京大学、徳島文理大学、新潟大学
- (4) 研究題目 「高次脳領域におけるシナプス伝達制御機構の分子形態学的研究」
 研究内容 シナプス伝達制御に関与する分子群の遺伝子改変マウス作製、解析、供与
 参加機関 北海道大学、新潟大学
- (5) 研究題目 「C57BL/6系統由来ES細胞を用いた各種遺伝子改変動物の設計と作成」
 研究内容 シナプス形成に関与する分子群の遺伝子改変マウスの作製、解析、供与
 参加機関 慶應大学、北海道大学、新潟大学
- (6) 研究題目 「遺伝子改変動物の作製に有用なES細胞の作成・評価」
 研究内容 C57BL/6由来ES細胞RENKAを用いた、遺伝子改変マウス作製方法に関する新規技術開発
 参加機関 株式会社トランスジェニック、新潟大学

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授 澁木 克栄
准教授 菱田 竜一
助教 任海 学
助教 塚野 浩明
特任助教 吉武 講平
特任助教 鎌谷 大樹
技術職員 丸山 佐英子
技術職員 松島 綾乃
博士課程大学院生
渡部 達範（麻酔科）
間庭 圭一（整形外科）
山岸 達也（耳鼻科）

II 研究活動

マウスはヒゲと眼に頼って身の回りの空間を知る。ヒゲと眼からは性質の異なる空間情報を得るが、身体が大きさが変化する成長期にはそれぞれの空間情報が食い違い、マウスが混乱してしまう可能性がある。しかしマウスがどうやって混乱を回避するのか、不明であった。そこで、マウスの眼が生後2週齢で開き、大脳皮質で眼から得られる情報処理を担当する視覚野が4週齢以降の遅い時期に完成することに着目した。4週齢のマウスにプリズム眼鏡をかけさせる、またはヒゲをパーマ液で曲げる操作をして、ヒゲと眼の空間情報をわざとずらした。1週間後に視覚野の反応を調べたところ、脳表面の特定の方向にだけ反応が抑え込まれた。その結果、ヒゲと眼の空間情報のブレを解消する方向に視覚地図が移動し、デジカメの手ブレ補正メカニズムのように働くことが判った。この視覚野の反応を抑え込む現象は、ヒゲ感覚と視覚の両方の感覚情報が交錯する後部頭頂連合野という脳部位を破壊すると消失し、神経をつなぐ糊の働きをするプロトカドヘリンという分子群の一部をなくしても消失した。性質の異なる感覚をまとめる感覚連合機能は、これまでサルなど脳が発達した動物で研究されてきた。本研究の成果により遺伝子を操作する技術が既に確立したマウスでも、感覚連合機能を調べられるようになり、特定の分子群の関与など重要な手がかりが得られた。今後、感覚連合機能の分子メカニズムが解明されることが期待される（以上の結果は平成25年12月11日付の新潟日報と12月20日付の科学新聞に掲載された）。

マウスに高度な脳機能

これまで高度な脳の機能が確認されていなかったマウスの脳に、目と口からの感覚情報が食い違ふと補正するメカニズムがあることを京都大学大学院の鈴木克栄教授(60)と古武謙平特任助教らのグループが発見し、10日までに米科学雑誌セル・リポソームで発表された。遺伝子操作が可能なマウスでの脳研究に道を開く発見で、鈴木教授は「高度な脳研究にマウスを多用することで研究が加速する。自閉症など精神疾患の原因因解明につながる」と期待した。



鈴木克栄教授
新大・鈴木教授ら
メカニズム発見



マウスの脳機能の働きを画像で調べる新大脳研究所の古武謙平特任助教

感覚情報の食い違い補正

精神疾患の解明に期待



鈴木教授は脳内の働きを研究する脳生理学が専門。脳内と目を通して物体との距離の高さを直接目で見る形で、異なる感覚をつかんでいっていることが明らかになった。研究の方法「脳機能イメージング」を用いた。また、マウスは主に、ひげの存在にあるセンサー。目から得た「体性感覚野」の情報と、目から得た「視覚野」の情報の食い違いを、脳の中で調整し、「視覚野」にブレ補正を指示していることが分かった。サルや人のように、マウスでも高度な脳機能(補正)していることが明らかになった。

脳機能イメージング 脳に単一細胞レベルで初めて初めて内神経細胞の活動を捉え、成功させた。すでに、マウスの脳の神経細胞を可視化する方法。鈴木教授は神経細胞に存在するミトコンドリア内で、発光する性質を持つ蛍光タンパク質(たんぱく)を挿入、2003年、文化賞を受賞した。

今回の研究はその研究成果を生かし、2004年に「マウス」を研究し、神経細胞レベルでの可視化に成功している。今回の研究はその研究成果を生かし、2004年に「マウス」を研究し、神経細胞レベルでの可視化に成功している。今回の研究はその研究成果を生かし、2004年に「マウス」を研究し、神経細胞レベルでの可視化に成功している。

科学新聞

週刊
(金曜日発行)
発行所 科学新聞社
本社 (〒105-0013) 東京都港区赤坂1-2-13
電話 03-3434-3741

マウスの空間認知解明 脳内に「ブレ補正機能」

視覚とヒゲ感覚で調整

マウスは、ヒゲと目によって身の回りの空間を知っている。ただ、身体が大きくなると、空間認知が鈍る。その原因は、ヒゲと目の感覚情報が食い違ふと、脳がそれを補正する機能がある。京都大学大学院の鈴木克栄教授(60)と古武謙平特任助教らのグループは、大脳皮質の神経細胞に遺伝子操作をかけたマウスで、この機能を解明した。マウスは、ヒゲと目によって身の回りの空間を知っている。ただ、身体が大きくなると、空間認知が鈍る。その原因は、ヒゲと目の感覚情報が食い違ふと、脳がそれを補正する機能がある。京都大学大学院の鈴木克栄教授(60)と古武謙平特任助教らのグループは、大脳皮質の神経細胞に遺伝子操作をかけたマウスで、この機能を解明した。

プロトカドヘリンは特異的なクラスター構造によって多様性を有する。本年度はクラスター型プロトカドヘリン α (cPcdh α) の多様性の機能を検証するため、クラスター数が12種類から2種類に減少したマウス、即ち12種類のcPcdh α クラスターのうち、 $\alpha 2$ から $\alpha 11$ までが欠損し、 $\alpha 1$ か $\alpha 12$ のどちらかが発現するマウス (cPcdh $\alpha 1, 12$ マウス) の解析を行った。これまでの研究で後部頭頂連合野の機能がcPcdh $\alpha 1, 12$ マウスで障害され、そのことによって空間情報の作動記憶が障害されることが判った。さらに視覚系連合野の腹側経路と思われる形状認知作動記憶について検討し、やはりcPcdh $\alpha 1, 12$ マウスで障害されていることを証明した。また聴覚刺激により、特定の図形を連想する記憶も障害されていることが判った。以上の結果からcPcdh遺伝子の多様性が視覚系連合野の背側経路だけでなく、視覚系連合野の腹側経路の機能発現にも重要な役割を果たしていることが確認された。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

- (1) Yoshitake K, Tsukano H, Tohmi M, Komagata S, Hishida R, Yagi T, Shibuki K, Visual map shifts based on whisker-guided cues in the young mouse visual cortex. *Cell Reports* 5, 1365-1374, 2013.
- (2) Tsukano H, Horie M, Honma Y, Ohga S, Hishida R, Takebayashi H, Takahashi S, Shibuki K, Age-related deterioration of cortical responses to slow FM sounds in the auditory belt region of adult C57BL/6 mice. *Neurosci. Lett.* 556, 204-209, 2013.
- (3) Honma Y, Tsukano H, Horie M, Ohshima S, Tohmi M, Kubota Y, Takahashi K, Hishida R, Takahashi S, Shibuki K, Auditory cortical areas activated by slow frequency-modulated sounds in mice. *PLoS ONE*, 8, e68113, 2013.
- (4) Horie M, Tsukano H, Hishida R, Takebayashi H, Shibuki K, Dual compartments of the ventral division of the medial geniculate body projecting to the core region of the auditory cortex in C57BL/6 mice. *Neurosci. Res.* 76, 207-212, 2013.

IV 共同研究

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

病理学分野

デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

I-1 病理学分野

教授	高橋 均	技術職員	丹田智恵子
准教授	豊島 靖子		濁川 慎吾
助教	他田 真理		江川 重公
助教	清水 宏		高崎 順子
			斎藤 春美
			藤田 知子
		事務職員	町田美保子
			上田 洋子
		特別研究員	志賀 篤
			(日本学術振興会)
		大学院博士課程	横山 裕一
			(分子精神医学)
			木村 正志
			(京都府立医科大学・神経内科学)
		医員（附属病院）	田中 英智

I-2 デジタル医学分野（統合脳機能研究センター）

教授 柿田 明美

脳疾患標本資源解析学分野（生命科学リソース研究センター）

教授（兼）柿田 明美

II 研究活動

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

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

なお、平成25年度における研究成果については、以下の発表論文の報告に委ねることとする。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

2013

1. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetsni M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Mastumoto N, Saito H (2013) phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73: 48-57
2. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I (2013) Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 73: 65-63
3. Tanji K, Odagiri S, Murayama A, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K (2013) Alteration of autophagosomal proteins in the brain of multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 49: 190-198
4. Tanji K, Maruyama A, Odagiri S, Mori F, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K (2013) Keap1 is localized in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in various neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 72: 18-28
5. Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013) *SORL1* is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 35: 387-394
6. Odagiri S, Tanji K, Mori F, Miki Y, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K (2013) Brain expression level and activity of HDAC6 protein in neurodegenerative dementia. *Biochem Biophys Res Commun* 430: 394-399
7. Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T (2013) *DPP6* as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 13: 27-34
8. Kosaka T, Kuroha Y, Tada M, Hasegawa A, Tani T, Matsubara N, Koike R, Toyoshima Y, Takahashi H (2013) A fatal neuromuscular disease in an adult patient after poliomyelitis in early childhood: consideration of the pathology of post-polio syndrome. *Neuropathology* 33: 93-101
9. Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O (2013) Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in *C9orf72*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 398-401

10. Hiraishi T, Kitaura H, Oishi M, Fukuda M, Kameyama S, Takahashi H, Kakita A, Fujii Y (2013) Significance of horizontal propagation of synchronized activities in human epileptic neocortex investigated by optical imaging and immunohistological study. *Epilepsy Res* 104: 59-67
11. Sasaki H, Matsushima M, Hama Y, Sakushima K, Nakamura M, Yabe I, Oba K, Tanji K, Mori F, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J (2013) Plasma matrix metalloproteinase-3 correlates with the clinical severity in men with multiple system atrophy. *Neurol Clin Neurosci* 1: 69-77
12. Takahashi M, Obayashi M, Ishiguro T, Sato N, Niimi Y, Ozaki K, Mogushi K, Mahmut Y, Tanaka H, Tsuruta F, Dolmetsch R, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K (2013) Cytoplasmic location of α 1A voltage-gated calcium channel C-terminal fragment (Ca_v2.1-CTF) is sufficient to cause cell death. *PLoS One* 8: e50121
13. 豊島靖子, 山田光則, 高橋 均 (2013) IV. 小脳障害の病態. 小脳変性症の病理. 辻省次, 西澤正豊 (編) *アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, 小脳と運動失調 小脳はなにをしているのか*, 中山書店, 東京, pp 125-136
14. Kimura A, Sakurai T, Yoshikura N, Hayashi Y, Takemura M, Takahashi H, Inuzuka T (2013) Corticosteroid therapy in a patient with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Neuroinflammation* 10:39
15. Sakamoto M, Yasutake A, Kakita A, Ryufuku M, Chan HM, Yamamoto M, Oumi S, Kobayashi S, Watanabe C (2013) Selenomethionine protects against neuronal degeneration by methylmercury in the developing rat cerebrum. *Environ Sci Technol* 47: 2862-2868
16. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H (2013) The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 47: 495-508
17. Uemura M, Kosaka T, Shimohata T, Ishikawa M, Nishihira Y, Toyoshima Y, Yanagawa K, Kawachi I, Takahashi H, Nishizawa M (2013) Dropped head syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14: 232-233
18. Ito T, Sawakami K, Ishikawa S, Hirano T, Endo N, Kakita A, Takahashi H (2013) Progression of paralysis is the most useful factor for differentiating malignant from benign intramedullary tumors. *Spinal Cord* 51: 319-321
19. Miyahara H, Natsumeda M, Shiga A, Aoki H, Toyoshima Y, Zheng Y, Takeuchi R, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Izumi T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A (2013) Suppressed expression of autophagosomal protein LC3 in cortical tubers of tuberous sclerosis complex. *Brain Pathol* 23: 254-262

20. 高橋 均 (2013) 筋萎縮性側索硬化症とはどのような病気か — TDP-43 の発見とその後 —. 新潟市医師会報 no. 506: 2-7 (2013. 5)
21. Fu Y-J, Taniguchi Y, Takeuchi S, Shiga A, Okamoto K, Hirato J, Nobusawa S, Nakazato Y, Kakita A, Takahashi H (2013) Cerebral astroblatoma in an adult: an immunohistochemical, ultrastructural and genetic study. *Neuropathology* 33: 312-319
22. 吉村淳一, 棗田 学, 西平 靖, 西山健一, 斎藤明彦, 岡本浩一郎, 高橋 均, 藤井幸彦 (2013) 白血病に対する全脳脊髄照射後に頭蓋内外に進展する骨肉腫を生じた Li-Fraumeni 類縁症候群の 1 例. *脳神経外科* 41: 499-505
23. Eda T, Mizuno M, Araki K, Iwakura Y, Namba H, Sotoyama H, Kakita A, Takahashi H, Satoh H, Chan S-Y, Nawa H (2013) Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic mice: impact on dopamine metabolism. *Neurosci Lett* 547: 21-25
24. 柿田明美 (2013) 病理診断マニュアル. 第 II 章. 診断マニュアル. (編) 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎. 稀少難治てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp 114-116
25. 柿田明美 (2013) 限局性皮質異形成. 第 I 章. 疾患の特徴と診断のポイント. (編) 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎. 稀少難治てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp 65-67
26. 柿田明美 (2013) てんかん外科病理学の実践. *新潟医学会誌* 127: 221-237
27. 吉原章王, 榎本 雪, 高橋 均, 宇川義一 (2013) Gliomatosis cerebri の誘発電位検査. *神経内科* 78: 726-728
28. 小池佑佳, 大内東香, 佐藤朋江, 新保淳輔, 佐藤 晶, 佐々木 修, 渋谷宏行, 岡本浩一郎, 柿田明美, 五十嵐修一 (2013) MRI で髄膜造影を呈し脳生検で診断したアミロイド関連血管炎の 1 例脳神経. *Brain Nerve* 65: 693-697
29. 豊島靖子, 高橋 均 (2013) III. ALS と関連運動ニューロン. ALS と FTLD. 辻 省次, 祖父江元 (編) アクチュアル 脳・神経疾患の臨床, すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患, 中山書店, 東京, pp 75-82
30. Suzuki K, Sato T, Yamada M, Takahashi H, Tsuji S (2013) DRPLA: recent advances in research using transgenic mouse model. *Methods Mol Biol* 1010: 277-297
31. Tanaka H, Shimazawa M, Takata M, Kaneko H, Tsuruma K, Ikeda T, Warita H, Aoki M, Yamada M, Takahashi H, Hozumi I, Minatsu H, Inuzuka T, Hara H (2013) ITIH4 and Gpx3 are potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 260: 1782-1797

32. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration (2013) Mutations in *COQ2* in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 369: 233-244
33. Kon T, Natsumeda M, Takahashi H, Taki T, Fujii Y, Yamanaka R (2013) Radiation-induced glioblastoma following radiotherapy for pituitary adenomas: marked response to chemotherapy. *J Neurol Neurophysiol* 4: 155. Doi: 10.4172/2155-9562.1000155
34. Ogura R, Aoki H, Natsumeda M, Shimizu H, Kobayashi T, Saito T, Takizawa J, Okamoto K, Hasegawa G, Umezumi H, Ohshima K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A (2013) Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system cytotoxic T-cell lymphoma. *Neuropathology* 33: 436-441
35. Nagayama S, Gondo Y, Araya S, Minato N, Fujita-Nakata M, Kaito M, Nakanishi M, Tanaka K, Yamaya H, Yokoyama H, Nakamichi K, Saijo M, Okamoto K, Toyoshima Y, Kakita A, Matsui M (2013) Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 1482-1484
36. Kitaura H, Kakita A (2013) Optical imaging of human epileptogenic tissues in vitro. *Neuropathology* 33: 469-474
37. Takeuchi R, Toyoshima Y, Tada M, Shiga A, Tanaka H, Shimohata M, Kimura K, Morita T, Kakita A, Nishizawa M, Takahashi H (2013) Transportin 1 accumulates in FUS inclusions in adult-onset ALS without *FUS* mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 39: 580-584
38. Kakita A (2013) Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev* 35: 793-801
39. Kawaguchi A, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Sano M, Natsumeda M, Takahashi H, Fujii Y, Kakuma T, Yamanaka R. Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma. *Cancer Sci* 104: 1205-1210
40. Shimizu H, Toyoshima Y, Shiga A, Yokoseki A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Onodera O, Takahashi H (2013) Sporadic ALS with compound heterozygous mutation in the *SQSTM1* gene. *Acta Neuropathol* 126: 453-459
41. Nakayama Y, Watanabe M, Suzuki K, Usuda H, Emura I, Ogura R, Shiga A, Toyoshima Y, Takahashi H, Kawaguchi T, Kakita A (2013) Malignant peripheral nerve sheath tumor of the trigeminal nerve: clinicopathological features in a young adult patient. *Neuropathology* 33: 541-546
42. Kagawa K, Iida K, Kakita A, Katagiri M, Nishimoto T, Hashizume A, Kiura Y, Hanaya R, Sugiyama K, Arihiro K, Arita K, Kurisu K (2013) Electrographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurol Med Chir* 53: 676-687

43. Ahmed Z, Bigio E, Budka H, Dickson DW, Ferrer I, Ghetti B, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Holton JL, Josephs KA, Powers J, Spina S, Takahashi H, White III CL, Revesz T, Kovacs GG (2013) Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 126: 537-544
44. Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Kato T, Tan C-F, Sato T, Miki Y, Yokoo M, Fujino T, Koyama A, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O (2013) Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 22: 4136-4147
45. 豊島靖子, 高橋 均 (2013) 脳表へモジデリン沈着症の病理組織学的所見. *神経内科* 79: 482-490
46. Mori F, Tanji K, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K (2013) Valosin-containing protein immunoreactivity in tauopathies, synucleinopathies, polyglutamine diseases and intranuclear inclusion disease. *Neuropathology* 33: 637-644
47. Takahashi H, Kakita A, Tomikawa M, Okamoto K, Kameyama S (2013) Oligodendroglioma (WHO grade I) in a young epilepsy patient: a specific entity lying within the spectrum of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Neuropathology* 33: 645-651
48. Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T (2013) Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 1149-1151

IV 共同研究

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

- (1) 研究題目 「神経変性疾患に関する神経病理学的研究」
 研究内容 神経変性疾患、とくに進行性核上性麻痺（タウオパチー）、パーキンソン病（シヌクレイノパチー）や筋萎縮性側索硬化症(TDP-43プロテインオパチー)の臨床病理や病因解明に連なる共同研究を行なっている。
 参加機関 弘前大学、東京都医学総合研究所、岐阜大学・岐阜薬科大学、信州大学、東京女子医科大学、愛知医科大学、京都大学
- (2) 研究題目 「難治てんかん原性病巣に関する外科病理標本の解析」
 研究内容 難治てんかん原性病巣の病態形成機序の解明を目的に、各種病態（限局性皮質形成異常、結節性硬化症など）の切除脳組織を用いた病理組織学的、生化学的、生理学的解析を進めている。

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

(3) 研究題目 「精神神経疾患の分子病理学的解析」

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

参加機関 筑波大学、福島県立医科大学、理化学研究所

分子病態学（客員）分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授（併） 若林 孝一
准教授（併） 森 文秋

II 研究活動

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

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Odagiri S, Tanji K, Mori F, Miki Y, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Brain expression level and activity of HDAC6 protein in neurodegenerative dementia. *Biochem Biophys Res Comm* 430: 394-399, 2013
2. Odagiri S, Mori F, Tanji K, Kuroda N, Wakabayashi K. Formation and degradation of microscopic globular body: A proteinaceous spheron originated from dendrite. *Hirosaki Med J* 64(suppl.): S81-S85, 2013
3. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Kimura T, Wakabayashi K. Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma. *Neuropathology* 33: 281-287, 2013
4. Nishijima H, Arai A, Kimura T, Mori F, Yamada J, Migita K, Wakabayashi K, Baba M, Ueno S, Tomiyama M. Drebrin immunoreactivity in the striatum of a rat model of levodopa-induced dyskinesia. *Neuropathology* 33: 391-396, 2013
5. Tanji K, Maruyama A, Odagiri S, Mori F, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Keap1 is localized in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in various neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 72: 18-28, 2013
6. Furuta A, Wakabayashi K, Haratake J, Kikuchi H, Kabuta T, Mori F, Tokonami F, Katsumi Y, Tanioka F, Uchiyama Y, Nishino I, Wada K. Lysosomal storage and advanced senescence in the brain of LAMP-2-deficient Danon disease. *Acta Neuropathol* 125: 459-461, 2013
7. Mori F, Tanji K, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Valosin-containing protein immunoreactivity in tauopathies, synucleinopathies, polyglutamine diseases and intranuclear inclusion body disease. *Neuropathology* 33: 637-644, 2013
8. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Wakabayashi K. An autopsy case of preclinical multiple system atrophy (MSA-C). *Neuropathology* 33: 667-672, 2013
9. 若林孝一、森文秋. けいれん重積. *Clinical Neuroscience* 31: 10-11, 2013
10. 若林孝一、三木康生. CBS の病理学的背景. *Brain Nerve* 65: 9-18, 2013
11. 若林孝一. 神経変性疾患における病理像の見方、考え方. *臨床神経* 53: 609-617, 2013
12. 若林孝一. MSA の病理. *Clinical Neuroscience* 31: 456-460, 2013

13. 若林孝一、三木康生. β アミロイドの神経病理. 「脳への沈着」と「脳からの排出」. *Brain Nerve* 65: 1433-1444, 2013
14. 若林孝一. パーキンソン病の神経病理. 辻省次、高橋良輔編. *アクチュアル 脳・神経疾患の臨床『パーキンソン病と運動異常 Movement Disorders』*. 東京：中山書店. p. 280-285, 2013

IV 共同研究

- | | |
|----------|--|
| (1) 研究題目 | 「神経変性疾患におけるユビキチン関連タンパク質の関与」 |
| 研究内容 | 神経変性疾患、特に異常タンパク質の蓄積や分解にユビキチン関連タンパク質 (NEDD8, NUB1など) が果たす役割について、剖検脳組織を用い研究を進めている。 |
| 参加機関 | 弘前大学脳神経病態研究施設脳神経病理学講座、ジョージア医科大学分子シャペロンセンター |

脳神経外科学分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授 藤井幸彦

准教授 岡本浩一郎、福多真史

助教 青木 洋

博士課程大学院生 小倉良介、岡田正康、鈴木倫明、塚本佳広

II 研究活動

【基礎研究】

1. オートファジーに注目した悪性神経膠腫に対する新たな治療法の展開
2. MGMT 活性、IDH1 mutation の解析に基づく悪性神経膠腫の病態研究
3. フラビン蛍光イメージングを用いたてんかん発作発生機序の解明
4. ラット脳幹グリオーマモデルに対する CED(convection-enhanced delivery)法に関する研究
5. 先進的3次元工学を利用した脳神経外科手術シミュレーション／トレーニングシステムの開発・臨床応用
6. Multi-parametric MRI を用いた虚血性脳血管障害の病態解析
7. Neuromodulation を用いた感覚運動野皮質における機能代償機転の解明－fMRI を用いた研究
8. 近赤外分光法を用いた術前機能評価、てんかん焦点の病態解析

【臨床研究】

1. 悪性神経膠腫
2. 間脳・下垂体腫瘍
3. 小児脳腫瘍、先天奇形
4. 頭蓋底腫瘍
5. 機能性疾患
6. 虚血性脳血管障害
7. 脳動脈瘤、脳動静脈奇形
8. 脊椎・脊髄疾患

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) Hiraishi T, Fukuda M, Oishi M, Fujii Y. Facial nerve dysfunction after drainage of cerebrospinal fluid during vestibular schwannoma surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 115(1):102-5, 2013

(2) Jinguji S, Okamoto K, Yoshimura J, Yoneoka Y, Ogura R, Saito A, Fujii Y. Occurrence of metachronous pure germinomas long after treatment of a mixed germ cell tumor containing yolk sac tumor and germinoma. *J Neurosurg Pediatr* 11(1):68-73, 2013

(3) Jinguji S, Nishiyama K, Yoshimura J, Yoneoka Y, Harada A, Sano M, Fujii Y. Endoscopic biopsies of lesions associated with a thickened pituitary stalk. *Acta Neurochir (Wien)* 155(1):119-24, 2013

- (4) Hiraishi T, Kitaura H, Oishi M, Fukuda M, Kameyama S, Takahashi H, Kakita A, Fujii Y. Significance of horizontal propagation of synchronized activities in human epileptic neocortex investigated by optical imaging and immunohistological study. *Epilepsy Res.* 2013 Mar;104(1-2):59-67
- (5) Jinguji S, Yoshimura J, Nishiyama K, Aoki H, Nagasaki K, Natsumeda M, Yoneoka Y, Fukuda M, Fujii Y. Factors affecting functional outcomes in long-term survivors of intracranial germinomas: a 20-year experience in a single institution. *J Neurosurg Pediatr* 11(4):454-63, 2013
- (6) Jinguji S, Fukuda M, Nagasaki K, Fujii Y. A pineal region germ cell tumor with rapid enlargement after a long-term follow-up: case report. *Neurosurgery* 72(4):E687-93, 2013
- (7) Kitazawa K, Sorimachi T, Ito Y, Fujii Y. A carving method to determine an optimal working projection using three-dimensional volume rendering digital subtraction angiography in coil embolization of cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* 5(3):253-7, 2013
- (8) Yoneoka Y, Watanabe N, Okada M, Fujii Y. Observation of the neurohypophysis, pituitary stalk, and adenohypophysis during endoscopic pituitary surgery: demonstrative findings as clues to pituitary-conserving surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 155(6):1049-55, 2013
- (9) Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Yajima N, Saito A, Fujii Y. Novel devices for intraoperative monitoring of glossopharyngeal and vagus nerves during skull base surgery. *Surg Neurol Int* 25(4):97, 2013
- (10) Oishi M, Fukuda M, Yajima N, Yoshida K, Takahashi M, Hiraishi T, Takao T, Saito A, Fujii Y. Interactive presurgical simulation applying advanced 3D imaging and modeling techniques for skull base and deep tumors. *J Neurosurg* 119(1):94-105, 2013
- (11) Sato Y, Fukuda M, Oishi M, Shirasawa A, Fujii Y. Ictal near-infrared spectroscopy and electrocorticography study of supplementary motor area seizures. *J Biomed Opt* 18(7):76022, 2013
- (12) Ogura R, Aoki H, Natsumeda M, Shimizu H, Kobayashi T, Saito T, Takizawa J, Okamoto K, Hasegawa G, Umezu H, Ohshima K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system cytotoxic T-cell lymphoma. *Neuropathology* 33(4):436-41, 2013
- (13) Hiraishi T, Matsushima T, Kawashima M, Nakahara Y, Takahashi Y, Ito H, Oishi M, Fujii Y. 3D Computer graphics simulation to obtain optimal surgical exposure during microvascular decompression of the glossopharyngeal nerve. *Neurosurg Rev* 36(4):629-35, 2013
- (14) Aoki H, Ogura R, Tsukamoto Y, Okada M, Natsumeda M, Isogawa M, Yoshida S, Fujii Y. Advantages of dose-dense methotrexate protocol for primary central nervous system lymphoma: comparison of two different protocols at a single institution. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53(11):797-804, 2013
- (15) Kon T, Natsumeda M, Takahashi H, Taki T, Fujii Y, Ryuya Y. Radiation-Induced Glioblastoma Following Radiotherapy for Pituitary Adenomas: Marked Response to Chemotherapy. *J Neurol Neurophysiol* 4:3, 2013
- (16) Nishiyama K, Natori Y, Oka K. A novel three-dimensional and high-definition flexible scope. *Acta Neurochir(Wien)* 2013

IV 共同研究

中枢神経原発悪性リンパ腫のマイクロRNA発現解析

新潟大学脳研究所 京都府立医科大学 千葉大学 山口大学

神経内科学分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授	西澤 正豊	准教授	下畑 享良	講師	小澤 鉄太郎
病院講師	河内 泉	助教	高橋 哲哉	助教	赤岩 靖久
助教	石原 智彦	助教	野崎 洋明	助教	金澤 雅人
特任助教	春日 健作	特任助教	堅田 慎一		
特任助教	中野 仁美				
医療情報部	准教授	寺島 健史			
救急部	特任助教	上村 昌寛			
技術職員	金子 三津子、川口 さやか、小山 美咲				

博士課程大学院生

横関 明子、樋口 真也、荒川 武蔵、今野 卓哉、関根 有美、徳永 純、
會田 泉、石川 正典、須貝 章弘、竹内 亮子、手塚 敏之、遠藤 寿子

修士課程大学院生

三浦 南、藤田 菜摘

II 研究活動

【脳梗塞に対する血管保護療法の開発】

1) 研究の概要

下畑享良を中心とする研究グループ（高橋哲哉、金澤雅人ら）は、脳梗塞の治療で現在最も有効とされる血栓溶解療法の弱点とされる合併症（脳出血）が、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）が引き金となって生じること、VEGF抑制療法は脳出血合併症を予防する治療戦略として有望であることを、世界ではじめて明らかにした（J Cereb Blood Flow Metab 31:1461-1474, 2011に発表）。本年度は、臨床試験を目指した産学連携や創薬ベンチャーの可能性についての検討を開始し、米国のバイオテクノロジーベンチャー企業「Shimojani LLC」（サンフランシスコ）との間で、脳梗塞に対する血栓溶解療法における合併症を予防する新薬開発に向けたライセンス契約を締結した。本年度は米国内の大学病院との間で基礎研究と臨床試験を目指すbridging studyを開始した。また米国において特許が成立した。現在、米国内でフェーズ2臨床試験に向けた準備が進行中である。

2) 研究の成果

January 9, 2014. Application No. 14/151,507, which is a divisional application of U.S. Application No. 13/359,281; Our Ref. No. 67760-20003.20; Your Ref. No. N-ST005-10P-US

【低血糖性脳症に対するげっ歯類モデルの検討と神経保護薬の開発】

1) 研究の概要

低血糖脳症は、一部の症例では予後が不良となるにもかかわらず、ブドウ糖以外の治療薬はない。また低血糖脳症に対するげっ歯類モデルとして昏睡モデルないし非昏睡モデルがあるが、人工呼吸器を用いるため扱いが難しい（昏睡モデル）、ないし均一な低血糖負荷を与えるのに適した評価法がな

い（非昏睡モデル）といった問題点があった。このため下畑享良を中心とする研究グループ（池田哲彦ら）は、新規げっ歯類モデルとして、短時間の平坦脳波を低血糖性脳障害の指標とする短時間昏睡モデルを開発した。さらに同モデルを使用し、グルコース再灌流障害を緩和する神経保護薬について検討し、アセトアルデヒド脱水素酵素アゴニストが神経保護薬として有効である可能性を明らかにした。平成25年度に国内特許出願を行ったが、本年度は海外PCT出願を行った。

2) 研究の成果

Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M, Nishizawa M, Shimohata T. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Aug;101(2):159-63.

低血糖脳症モデル及びその製造方法、並びに、神経保護剤のスクリーニング方法、及び神経保護剤（特願2012-037459）として国内特許出願を行った。海外創薬ベンチャー企業との共同研究について議論を開始した。

【多系統萎縮症の突然死予防を目的としたチーム医療モデルの構築】

1) 研究の概要

多系統萎縮症患者を対象に睡眠呼吸障害の機序の解明、および睡眠呼吸障害に伴う突然死の予防を目的とした臨床研究。とくに神経内科、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、循環器内科、摂食・嚥下機能回復部がチームを組織しMSA患者の診療に当たるといふ新しいチーム医療モデルを提唱した。

2) 研究の成果

2001年から進めている研究で、13年間で15の英文原著論文を報告した。

【4リピータウオパチーの臨床像に関する研究】

1) 研究の概要

4リピータウオパチーのひとつである進行性核上性麻痺（PSP）は近年、さまざまな神経症状を呈しうることが明らかになっている。これまで、小脳症状を主徴とする小脳型PSP（PSP-C）という病型が存在することを報告したが（Mov Disord. 2009 Jul 15;24(9):1312-8.）、さらに検討を進めPSP-CとMSA-Cの鑑別に関する検討を行い、論文報告を行った。さらに大脳皮質基底核変性症についての検討も行った。

2) 研究の成果

Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia.

Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Dec;19(12):1149-51.

CBSの臨床. 下畑 享良, 西澤 正豊. BRAIN and NERVE 65巻1号 Page31-40

CBSの臨床. 下畑 享良, 西澤 正豊. 臨床神経学 53巻11号 Page1023-1025

【多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態メカニズムの検討】

1) 研究の概要

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は中枢神経系炎症性脱髄疾患である。これまでに河内泉を中心とする研究グループは、本邦のNMO症例、特に限局型NMO症例の臨床免疫学的・病理学的特徴を明らかにしてきた (Neurology 2009;73:1628)。引き続き、NMOにおける認知機能障害の臨床的・病理学的特徴を解析し、その発症機序を世界に先駆けて発表した (Annals of Neurology 2013;73:65)。さらにMSの新規治療薬フィンゴリモドによる髄腔内免疫細胞動態を可視化し、服用早期におけるMS再発のリスク因子を解析した (Multiple Sclerosis Journal 2013;19(9):1230-1233)。

2) 研究の成果

1. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2013;73(1):65-76. DOI: 10.1002/ana.23721.
2. Kawachi I, Kondo T. T lymphocytes: Helpers. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* 2013; Published online: September 2013. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001224.pub3.
3. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Ishiguro T, Yanagimura F, Ishihara T, Okamoto K, Nishizawa M, Kawachi I. Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(9):1230-1233. doi: 10.1177/1352458513481395.
4. Saji E, Nishizawa M, and Kawachi I. Cortical degeneration in neuromyelitis optica: Potential pathogenesis of cognitive impairment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013;4(2):162.
5. Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomita R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Kawano Y. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: a multicenter retrospective analysis: 1. Whole group analysis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2013;4(3):305-317. DOI: 10.1111/cen3.12071.
6. Kawachi I, Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Hokari M, Nishizawa M. Longitudinal flow cytometric profiles of immune cells in the cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis under fingolimod therapy. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):459.
7. Arakawa M, Saji E, Toyoshima Y, Hokari M, Yokoseki A, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. CNS pathology in neuromyelitis optica: region-dependent dynamics of aquaporin-4. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(S1):330.
8. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症・視神経脊髄炎における認知機能障害. 多発性硬化症の新展開. *脳21* 2013;16(4):454-459.
9. 河内泉. 視神経脊髄炎には認知機能障害と大脳皮質変性が存在する. *MS Frontier* 2013;2(2):22-25.

【免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループは、免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床免疫学的・病理学的特徴を検討し、特にANCA関連疾患群において新たな亜型の存在を明らかにした (Brain 2014;137(2):520-536)。

2) 研究の成果

Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Brain 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.

【NMDA受容体抗体脳炎の臨床像に関する検討】

1) 研究の概要

河内泉を中心とする研究グループはペンシルバニア大学のJosep Dalmau教授との共同研究により、NMDA受容体抗体脳炎の長期治療予後を解析し、Lancet Neurology誌、Neurology誌に報告した (Lancet Neurology 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1)。

2) 研究の成果

1. Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, Thaís Armangué, Carol Glaser, Takahiro Iizuka, Lawrence S Honig, Susanne M Benseler, Izumi Kawachi, Eugenia Martinez-Hernandez, Esther Aguilar, Núria Gresa-Arribas, Nicole Ryan-Florange, Abiguel Torrents, Albert Saiz, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurology 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
2. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, Torrents A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 2013; 81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.

【自己炎症性症候群の発症メカニズムに関する検討】

1) 研究の概要

河内泉らの研究グループは徳島大学の安友康二先生との共同研究により、自己炎症性症候群のうちリポジストロフィーを呈する疾患の原因遺伝子が免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8*であることを明らかにし、J Clin Invest誌に報告した (J Clin Invest 2011, 121:4150-60)。さらに他の自己炎症性症候群を含めて臨床免疫像の解析を進めている。

III 論文 (原著、総説、症例報告を区別しない)

- (1) Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, Thaís Armangué, Carol Glaser, Takahiro Iizuka, Lawrence S Honig, Susanne M Benseler, Izumi Kawachi, Eugenia Martinez-Hernandez, Esther Aguilar, Núria Gresa-Arribas, Nicole Ryan-Florange, Abiguel Torrents, Albert Saiz, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA

receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology* 2013;12(2):157-65.

- (2) Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, Otsuki M, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2013;73(1):65-76.
- (3) Uemura M, Kosaka T, Shimohata T, Ishikawa M, Nishihira Y, Toyoshima Y, Yanagawa K, Kawachi I, Takahashi H, Nishizawa M. Dropped head syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14:232-233.
- (4) Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Aug;101(2):159-163.
- (5) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Mezaki N, Miura T, Sakai N, Hokari M, Takeshima A, Utsumi K, Kondo T, Yokoseki A, Nishizawa M. Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients. *J Neurol.* 2013 Aug;260(8):2073-7.

IV 共同研究

(1) Niigata MSA study (院内共同研究)

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

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

(発表論文) Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants.

Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, Nishizawa M.
BMC Neurol. 2012 Nov 1;12:130.

Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy.

Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, Takeuchi R, Tokutake T, Katada S, Nishizawa M. *Mov Disord.* 2012 Jun;27(7):919-21

Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy.

Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M. *Mov Disord.* 2012 Apr;27(4):570-4.

(2) 低血糖脳症の予後に関する臨床研究 (学外共同研究)

(概要) 池田哲彦らは、新潟県内の4病院とともに、低血糖脳症の予後を予測する因子やMRI所見を検討することを目的として、2005-2011年に発症した低血糖性脳症169名を対象とした後方視的観察研究を行った。

(参加機関) 新潟大学脳研究所神経内科、新潟市民病院脳神経内科、信楽園病院神経内科、
長岡赤十字病院神経内科、新潟県立新発田病院神経内科

(発表論文) Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. Ikeda T, Takahashi
T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M,
Nishizawa M, Shimohata T. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Aug;101(2):159-
63.

統合脳機能研究センター

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

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

II 主な研究活動

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターでは「こころの科学的解明」を目的とした中核的研究拠点（COE）形成プログラムから、さらに文部科学省連携融合事業「水分子の脳科学」（平成17年度～22年度）と引き継がれた研究活動を推進してきた。このプロジェクトでは水分子の移動に特異的に関与するタンパク質のチャンネル、アクアポリンの動態的機能解析を行い、生体におけるアクアポリンの動態を画像化する方法の開発及び実践を目指し、成果を上げてきた。さらに、このプロジェクトは、特別経費（プロジェクト分）一国際的に卓越した教育研究機能の充実一として、脳の統合機構の解明を目的とした5年間（平成23年度～27年度）の文部科学省特別経費「意識の脳科学」へと引き継がれている。

尚、研究活動の成果については、以下の発表論文の報告に委ねることとする。

Ⅲ 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Nakajima N, Ueda M, Igarashi H, Katayama Y. Transient disappearance of white matter lesions on correction of hyponatremia. *Neurology: Clinical Practice*, published ahead of print March 24, 2014, doi:10.1212/CPJ.0000000000000013
2. Suzuki K, Igarashi H, Huber VJ, Kitaura H, Kwee IL, Nakada T. Ligand-based molecular MRI:0-17 JJVCPE amyloid imaging in transgenic mice. *J Neuroimaging*, Article first published online: 23 FEB 2014, DOI: 10.1111/jon.12091
3. Igarashi H, Tsujita M, Kwee IL, Nakada T. Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 170 JJVCPE MRI study in knockout mice. *Neuroreport*. 2014 Jan 8;25(1):39-43. doi: 10.1097/WNR.0000000000000042.
4. Uemura M, Akaiwa Y, Toriyabe M, Mashima T, Terajima K, Shimohata T, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M. Spontaneous middle cerebral artery dissection demonstrated by high-resolution T1-weighted 3D image. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(3):243-4. doi: 10.1159/000353873.
5. Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Omoto M, Tasaki A, Oishi M, Koga M, Saito K, Takahashi T, Nakada T, Kanda T. NMO sera down-regulate AQP4 in human astrocyte and induce cytotoxicity independent of complement. *J Neurol Sci*. 2013 Aug 15;331(1-2):136-44. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.035.
6. Kamiya N, Ueda M, Igarashi H, Nishiyama Y, Suda S, Okubo S, Inaba T, Katayama Y. In vivo monitoring of arterially transplanted bone marrow mononuclear cells in a rat transient focal brain ischemia model using magnetic resonance imaging. *Neurol Res*. 2013 Jul;35(6):573-9. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000171.
7. Igarashi H, Tsujita M, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. Inhibition of aquaporin-4 significantly increases regional cerebral blood flow. *Neuroreport*. 2013 Apr 17;24(6):324-8. doi: 10.1097/WNR.0b013e32835fc827.
8. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Aquaporin-4 positron emission tomography imaging of the human brain: first report. *J Neuroimaging*. 2013 Apr;23(2):219-23. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00704.x.
9. Nishikawa T, Okamoto K, Matsuzawa H, Terumitsu M, Nakada T, Fujii Y. Detectability of Neural Tracts and Nuclei in the Brainstem Utilizing 3DAC-PROPELLER. *J Neuroimaging*. 2013 Apr 22. doi: 10.1111/jon.12027.
10. Itoh K, Nakada T. Human brain detects short-time nonlinear predictability in the temporal fine structure of deterministic chaotic sounds. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2013 Apr;87(4):042916.

Ⅳ 共同研究

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

- (1) 研究題目 特別経費（プロジェクト分）「意識の脳科学」（平成23年～26年度）
国際的に卓越した教育研究拠点機能の充実
- 研究内容 超高解像度水分子画像とアクアポリン-4分子画像とを駆使した国際研究組織の有機的統合により、水分子の動態解析を通してヒトの意識を司る脳の統合機構の解明を目指す。
- 参加機関 Neurology, University of California, Davis （米国）
- (2) 研究題目 C¹¹-AQP4分子画像法の臨床研究（平成23年～26年度）
- 研究内容 当施設で開発したAQP4リガンドの臨床応用を目指す。
- 参加機関 ガチョン医科大学 （大韓民国）

遺伝子機能解析学分野・生命情報工学分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授	池内 健
准教授	中谷明弘（超域学術院所属）
助教	宮下哲典
研究員	長谷川舞衣 菊池正隆 月江珠緒
技術職員	鷺見典子 深海晴代 古川英理 原 範和 佐藤怜奈 吉川貴子
事務職員	高殿恵子

II 研究活動

- (1) 全国の脳疾患関連遺伝子解析センターとして研究支援活動を展開している。特に家族性および孤発性アルツハイマー病のゲノム解析については国内最大の症例の蓄積と解析実施数を有している。
- (2) 共同研究として
 - 2-1) 全国規模のアルツハイマー病多施設共同研究「J-ADNI」の生化学コア研究
 - 2-2) 国際共同研究としてアルツハイマー病ゲノム多型解析研究
 - 2-3) 佐渡島の島民を対象にした臨床疫学研究「PROST（Project in SADO for Total Health）」に携わっている。これらのプロジェクトで収集したヒトリソース（血液、血しょう、血清、脳脊髄液、尿、不死化リンパ球、死後脳組織、ゲノムDNA、RNA等）を管理・保管している。
- (3) 全国共同利用・共同研究の推進に、次世代シーケンサーを中心とした大型設備の活用及び技術を提供している。
- (4) 当分野の個別研究として
 - 4-1) アルツハイマー病のゲノム解析
 - 4-2) ヒト凍結脳を用いたアルツハイマー病の病勢を反映する遺伝子の網羅的解析研究
 - 4-3) 生体試料を用いたアルツハイマー病のバイオマーカー解析を行っている。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda

- M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I, The Alzheimer Disease Genetics Consortium, George-Hyslop PS, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One* 8:e58618, 2013
2. Riku Y, Ikeuchi T, Yoshino H, Mimuro M, Mano K, Goto Y, Hattori N, Sobue G, Yoshida M. Extensive aggregation of α -synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the *PLA2G6* gene-splicing site. *Acta Neuropathologica Communication* 1:12, 2013
 3. Shimizu H, Toyoshima Y, Yokoseki A, Shiga A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Onodera O, Takahashi H. Sporadic ALS with compound heterozygous mutations in the *SQSTM1* gene. *Acta Neuropathologica* 126:453-459, 2013
 4. Nakaya A, Katayama T, Itoh M, Hiranuka K, Kawashima S, Moriya Y, Okuda S, Tanaka M, Tokimatsu T, Yamanishi Y, Yoshizawa AC, Kanehisa M, Goto S. KEGG OC: a large-scale automatic construction of taxonomy-based ortholog clusters. *Nucleic Acids Res* 41:D353-D357, 2013
 5. Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, Tsukie T, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K, Yamaguchi H, Akazawa K, Ihara Y, Kuwano R; and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 35:387-394, 2013
 6. Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J. A map of Alzheimer disease signalling pathways: a hope for drug target discovery. *Clin Pharmacol Ther* 93:399-401, 2013
 7. Ikeda M, Yonemura K, Kakuda S, Tashiro Y, Fujita Y, Takai E, Hashimoto Y, Makioka K, Furuta N, Ishiguro K, Maruki R, Yoshida J, Miyaguchi O, Tsukie T, Kuwano R, Yamazaki T, Yamaguchi H, Amari M, Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K. Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations. *Amyloid* 20:107-112, 2013
 8. Li GD, Kawashima H, Ogose A, Ariizumi T, Hotta T, Kuwano R, Urata Y, Fujiwara T, Endo N. Telomelysin shows potent antitumor activity through apoptotic and non-apoptotic cell death in soft tissue sarcoma cells. *Cancer Sci*.104:1178-1188, 2013
 9. Kikuchi M, Ogishima S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Nakaya J, Tanaka H. Identification of unstable network modules reveals disease modules associated with the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One* 8:e76162, 2013

IV 共同研究

(1) 研究題目：「家族性アルツハイマー病関連遺伝子の分子遺伝学的研究」

研究内容：家族性アルツハイマー病の関連遺伝子（*APP*、*PSEN1*、*PSEN2*、*PGRN*、*MAPT*、*TDP43*等）や孤発性認知症に関連する遺伝子の塩基配列を決定し、臨床診断や経過との関わりを明らかにする。

参加機関：大阪市立大学、三重大学、筑波大学、東京都健康長寿医療センター、弘前大学、今川クリニック、岡山大学、旭神経内科クリニック、徳島大学、山形大学、愛知医科大学、鳥取大学、大牟田病院、順天堂大学、福祉村病院、前橋日赤病院、武蔵赤十字病院、大阪大学

(2) 研究題目：「アルツハイマー病脳機能画像長期縦断研究：J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)」

研究内容：アルツハイマー病の国際的客観的診断基準の作成を目的に、健常者、軽度認知機能障害、早期アルツハイマー病を対象として、6ヶ月ごとの脳画像、心理テストなどのデータの取得、および生体試料を収集する臨床観察研究 (JADNI) を行っている。生化学コアとして、生体試料の保管、脳脊髄液バイオマーカー測定、ゲノム解析を分担し、新規バイオマーカー開発研究を行っている。

参加機関：全国38臨床施設、東京大学、北海道大学、弘前大学、同志社大学、東京都健康長寿医療センター、ペンシルベニア大学

(3) 研究題目：「白質型・若年性認知症の分子遺伝学的研究」

研究内容：白質型・若年性認知症を呈する疾患の中でスフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) について遺伝子解析を行い、この疾患群の概念を確立するとともに、診断基準を策定する。

参加機関：信州大学、京都府立医科大学、前橋赤十字病院、福井大学、昭和大学、岐阜大学、中津済生会病院、行徳総合病院

動物資源開発研究分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授	笹岡	俊邦
助教	藤澤	信義
助教	佐藤	俊哉
特任助教	小田	佳奈子
フェロー	横山	峯介
技術専門職員	前田	宜俊
技術専門職員	田中	稔
事務職員	加藤	明子
技術職員	那須野	純映
事務補佐員	田代	智子
事務補佐員	久住	真由美
派遣技術職員	山本	美丘
派遣技術職員	酒井	清子
派遣技術職員	神保	幸弘
派遣技術職員	千葉	さおり
派遣技術職員	野瀬	彩恵子

II 研究活動

(1) パーキンソン病の運動障害の機構解明のため、D1ドーパミン受容体(D1R)を介する「直接路」およびD2ドーパミン受容体(D2R)を介する「間接路」に着目し、D1R・D2Rを経由する情報の運動制御の役割の解明研究を進めている。D1Rコンディショナル遺伝子発現マウスを用いてD1Rのみを発現/欠損させる実験系で、D1Rを介する「直接路」が運動量を維持し運動を促進することを見出した。さらにD2Rの役割について、線条体のコリン作動性介在神経細胞においてD2RがGABAの放出を制御していることを見出した。

(2) マイクロインジェクション法による標的遺伝子改変マウスの作成に挑戦している。人工制限酵素技術の先駆けとなったZinc-Finger Nuclease (ZFN) 技術の導入に関しては、3年前に成功させており、この技術を広く活用するため、第三世代の改変技術であるCRISPR/Casシステムの導入を開始した。本技術は、遺伝子改変動物作成のハードルを一気に下げ、今後の研究発展に必須であるため、当分野でも自在に扱える態勢を整えている。

(3) 生殖工学的技術により生産したマウスの体重が増加する傾向を見いだしたことから、生殖工学的操作で必須の体外培養操作が初期胚の発生・個体発生に及ぼす影響を検討し、自然交配と同等の動物生産に向けて体外培養操作を最適化する指標を明らかにした。

(4) 動物実験施設の老朽化と耐震性強化のため平成25年1月より大規模改修工事を行った。改修工事期間中は、仮施設飼育室の立ち上げにより、研究が継続出来る環境を整えた。また改修工事完了後、新施設を立ち上げ、新たな動物実験環境を整え、研究の多様化・高度化に対応するよう努めている。これまでの経過を日本実験動物技術者協会第47回総会等で発表した。

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

- (1) Okamoto M, Namba T, Shinoda T, Kondo T, Watanabe T, Inoue Y, Takeuchi K, Enomoto Y, Ota K, Oda K, Wada Y, Sagou K, Saito K, Sakakibara A, Kawaguchi A, Nakajima K, Adachi T, Fujimori T, Ueda M, Hayashi S, Kaibuchi K and Miyata T.
TAG-1-assisted progenitor elongation streamlines nuclear migration to optimize subapical crowding.
Nat Neurosci 16: 1556-1566, 2013
- (2) Takeuchi K, Yoshioka N, Higa Onaga S, Watanabe Y, Miyata S, Wada Y, Kudo C, Okada M, Ohko K, Oda K, Sato T, Yokoyama M, Matsushita N, Nakamura M, Okano H, Sakimura K, Kawano H, Kitagawa H, and Igarashi M.
Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury.
Nat Commun 4: 2740, 2013.
- (3) Watanabe Y, Katayama N, Takeuchi K, Togano T, Itoh R, Sato M, Yamazaki M, Abe M, Sato T, Oda K, Yokoyama M, Takao K, Fukaya M, Miyakawa T, Watanabe M, Sakimura K, Manabe T, and Igarashi M. Point Mutation in Syntaxin-1A Causes Abnormal Vesicle Recycling, Behaviors, and Short Term Plasticity.
J Biol Chem 288: 34906-34919, 2013.
- (4) Paemka L, Mahajan VB, Skeie JM, Sowers LP, Ehaideb SN, Gonzalez-Alegre P, Sasaoka T, Tao H, Miyagi A, Ueno N, Takao K, Miyakawa T, Wu S, Darbro BW, Ferguson PJ, Pieper AA, Britt JK, Wemmie JA, Rudd DS, Wassink T, El-Shanti H, Mefford HC, Carvill GL, Manak JR, and Bassuk AG.
PRICKLE1 interaction with SYNAPSIN I reveals a role in Autism Spectrum Disorders.
PLoS One. 8:e80737, 2013.
- (5) Endo K, Weng H, Naito Y, Sasaoka T, Takahashi A, Fukushima Y, and Iwai N.
Classification of various muscular tissues using miRNA profiling.
Biomed Res. 34: 289-299, 2013
- (6) Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, Sasaoka T, Wang Y, and Nakanishi S.
Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors.
Proc Natl Acad Sci U S A 110: 342-347, 2013
- (7) Shibasaki, T., Tokunaga, A., Sakamoto, R., Sagara, H., Noguchi, S., Sasaoka, T., and Yoshida, N.
PTB deficiency causes the loss of adherens junctions in the dorsal telencephalon and leads to lethal hydrocephalus.
Cerebral Cortex, 23: 1824-1835, 2013

IV 共同研究

以下の共同研究課題について、胚操作実験技術を利用して研究を推進している。

- (1) 平成25～27年度 基盤研究 (A)
TDP43の調節機能に注目したALSの病態機序の解明
研究代表者：西澤 正豊 教授
- (2) 平成25～27年度 基盤研究 (B)
脳小血管病の解明と治療方法の確立：CARASILの病態機序からのアプローチ
研究代表者：小野寺 理 教授
- (3) 平成24～26年度 厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
TGF- β シグナルに注目したCARASILの画期的治療方法の開発
研究代表者：野崎 洋明 助教
- (4) 平成25～27年度 厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
新評価方法を用いたフォールディング病の分子シャペロン療法の検討
研究代表者：小野寺 理 教授
- (5) 遺伝子改変動物作成
脳における系統的遺伝子破壊マウスの作製
脳研究所 細胞神経生物学分野 阿部 学 准教授

分子神経疾患資源解析学分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

教授 小野寺 理
助教 石原 智彦
技術職員 廣川 祥子

II 研究活動

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

本年度はRNA代謝に関連したALSの新たな病態機序に関する論文が HMG誌上に掲載された。研究に際しては本研究所病理学分野の多大なサポートをいただいた。ALSは原因遺伝子の相次ぐ発見を背景に急速に研究が発展しており、国際的な競争が行われている。その中で昨年度に引き続き、ALSでの運動神経選択的変性の病態機序に迫る分子生物学的な論文を出したことは大きな成果と考えている。本報告は新潟日報朝刊にも掲載され、地域の方々に当教室および脳研究所の活動内容を伝える機会となった。

また本年は新しい小脳機能評価法についての報告を行った。月、年単位で緩徐に進行する脊髄小脳変性症の治療研究を行うに当たっては、治験期間中の短時間での変化を検出し、検者間での差異の少ない、定量的な評価が求められる。新たな評価法はタブレット端末を用いた、簡便かつ非侵襲的な手法で高い定量性をもつ。本教室の目的とする神経疾患の有効な治療方法の開発につながる重要な仕事と考えている。

共同研究では、厚生労働省研究費補助金により、“遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究”の開発主任研究者所属機関として国内共同研究を推進した。またスウェーデンUmea大学主導の共同研究に参加した。これはALSの原因の一つであるC9ORF72遺伝子変異を検出手技（repeat-primed PCR）の精度をみるために、世界の14か所のラボで同一サンプルについての解析を行いその結果を比較検討したものである。なお研究内容については2014年度に論文として報告された。

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

1. Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O. Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Apr;84(4):398-401

2. Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2013
3. Ishihara T, Ariizumi Y, Shiga A, Kato T, Tan CF, Sato T, Miki Y, Yokoo M, Fujino T, Koyama A, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O. Decreased number of Gemini of coiled bodies and U12 snRNA level in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2013;22:4136-4147
4. Onodera O, Sugai A, Konno T, Tada M, Koyama A, Nishizawa M. What is the key player for TDP-43 pathology in ALS: absence from the nucleus or inclusion formation in the cytoplasm? *Neurol Clin Neurosci* 2013;1:11-7
5. Shimizu H, Toyoshima Y, Shiga A, Yokoseki A, Arakawa K, Sekine Y, Shimohata T, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kakita A, Onodera O, Takahashi H. Sporadic ALS with compound heterozygous mutations in the SQSTM1 gene. *Acta neuropathologica*, 2013;126:453-459
6. Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism & related disorders*, 2013;19:1149-1151.
7. パーキンソン病に見られる認知症. 石川厚, 横関明男 *新潟医学会雑誌* 127巻7号 368-378
8. TDP-43のRNA制御機構からのALS病態機序の解明. 小野寺 理 *上原記念生命科学財団研究報告集*, 2013;27:1-4
9. 遺伝性脳小血管病とHDLS. 他田正義, 今野卓哉, 西澤正豊, 池内健, 小野寺理. *神経内科* 2013;78:388-95
10. 治療研究に向けた小脳機能評価法の将来. 徳永 純, 他田 正義, 永井 貴大, 西澤 正豊, 小野寺 理. 【小脳の神経学】*神経内科*, 2013;78:687-694
11. ALSの病態関連遺伝子と遺伝子変異 TDP-43 横関明男, 西澤正豊, 小野寺理 *アクトアル脳・神経疾患の臨床* 【すべてがわかるALS・運動ニューロン疾患】第IV章 中山書店, 166-172
12. TDP-43時代のALS病態研究の最前線 小野寺 理 *臨床神経学* 2013;53:1077-1079
13. 遺伝性脳小血管病研究の現況と展望. 野崎 洋明, 西澤 正豊, 小野寺 理. *日本臨床*, 2013;71:545-554
14. 遺伝性脳小血管病 COL4A1-related disorder. 関根 有美, 野崎 洋明, 西澤 正豊, 小野寺 理. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 *血管障害 その他* 日本臨床, 2013;別冊:314-318
15. 遺伝性脳小血管病 Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL) 須貝 章弘, 西澤 正豊, 小野寺 理. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 *血管障害 その他* . 日本臨床, 2013;別冊:312-313

IV 共同研究

1. 研究題目 「遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究」
研究内容 遺伝性脳小血管病に関する全国共同研究
参加機関 信州大学、鹿児島大学

2. 研究題目 「A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals」
研究内容 同一サンプルを用いた多施設間での測定精度の比較検討
参加機関 Umea大学（スウェーデン）、Ulm大学（ドイツ）

プロジェクト研究分野

I 研究組織（構成員 平成26年3月31日現在）

准教授	鷺山 和雄	助教	棗田 学（留学中）
技術職員	小林 一雄		
研究員	薄井 宏	研究員	小林 徹

II 研究活動

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

脳腫瘍に関しては、近年では、癌抑制遺伝子をCre/loxPシステムを用いて細胞選択的に破壊することにより作成した脳腫瘍モデルマウスについて病態観察をおこなっているが、本年度も、Trp53欠損及び細胞選択的Nf1遺伝子欠損マウスにおける形質発現の多様性解析を継続し、新たにPTEN遺伝子が細胞選択的に欠損するマウスにおける脳腫瘍の発生機序を解析中である。

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

III 論文（原著、総説、症例報告を区別しない）

(1) 熊西敏郎、丸山暁、竹内幸美、薄井宏、鷺山和雄：実験的マウス脳腫瘍の発生母細胞：免疫染色による解析（第2報）. Brain Tumor Pathology. 30(suppl): p125, 2013.

(2) Miyahara H, Natsumeda M, Yoshimura J, Ogura R, Okazaki K, Toyoshima Y, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. : Neuronal differentiation associated with Gli3 expression predicts favorable outcome for patients with medulloblastoma :Neuropathology. 2014 Feb;34(1):1-10

IV 共同研究

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