

脳神経科学研究所年報

第1号

令和元年度（設立）～令和3年度



名古屋市立大学大学院医学研究科

脳神経科学研究所

(2019年度～2021年度)

目 次



| | |
|------------------------|-----|
| ・ 研究所長挨拶 | p3 |
| I. 理念・目標・沿革 | p4 |
| II. 機構 | p5 |
| III. 研究活動 | |
| 1. 分野別研究活動 | p6 |
| 2. 産学連携・共同研究 | p36 |
| 3. 受賞報告 | p36 |
| IV. 教育活動 | |
| 1. 学部講義 | p37 |
| 2. 大学院講義（修士課程・博士課程共通） | p37 |
| 3. 市民向け講座と講座のオーガナイズ | p38 |
| 4. 学外での大学院講義および学部教育 | p39 |
| 5. IBS セミナー | p39 |
| V. 国際交流 | |
| 1. 国際共同研究 | p41 |
| 2. IBS セミナー（外国人研究者の招聘） | p41 |
| VI. 外部資金獲得状況 | p42 |
| VII. 社会連携 | p44 |
| VIII. 連携研究室の研究活動 | p46 |
| IX. その他の活動報告 | p65 |

研究所長挨拶

2021年4月より、脳神経科学研究所の所長に就任しました澤本和延と申します。本研究所は、道川誠前医学研究科長（初代所長）のリーダーシップの下、2019年10月に開設されました。前身である分子医学研究所の時から活動を行ってきたグリア細胞生物学分野、神経毒性学分野、神経発達・再生医学分野に加えて、認知症科学分野と神経発達症遺伝学分野が新たに設置されました。さらに、2021年度より、名古屋市からの支援により認知機能病態学寄附講座が開設されました。



脳研開設から1年半が経過し、脳神経科学の基礎研究、特に脳疾患の病態解明と予防・治療開発に取り組む研究所として、少しずつ体制が整ってきました。徐々に研究者数も増加し、競争的研究費の獲得や論文発表も増えつつあります。コロナ禍の中で不足しがちな研究者間の交流の方法を工夫し、所内の情報交換や共同研究を促進したいと考えております。さらに、付属病院を含む学内の研究者はもちろんのこと、国内外の研究施設や企業とも連携し、さらに研究力を強化することが必要です。

研究所の建物に開設された共同研究教育センターには、最新のイメージング関連機器の他、マウスの認知機能や運動機能などを解析することができる機器類も大学の共用機器として設置される予定です。2021年度に開設予定のバイオバンクでは、血液などの生体試料を医療情報と合わせて保管し、医学研究に活用することが可能になります。これらの施設は、脳科学だけでなく、名古屋市立大学の様々な医学・生命科学の研究や、学外の研究者との共同研究にも活用されることが期待されます。

本研究所は、脳神経科学の基礎研究を推進するとともに、その成果を実用化につなげることを目指しています。また、若手研究者に対して脳神経科学の教育・研究指導を行い、国際的に活躍する脳神経科学研究者を育成したいと考えております。

研究者の皆様が、研究を楽しみ、実力を発揮し、成長できる場となるように、そして脳神経科学の発展に貢献できるように、構成員一丸となって努力してまいります。

脳研の発展のためには、皆様のご協力とご支援が必要です。どうぞよろしくお願い申し上げます。

I. 理念・目標・沿革

脳神経科学研究所は、脳神経科学領域における基礎研究推進を目的として、2019年10月に設置されました。脳の細胞や神経回路の発達機構や機能を解明するとともに、様々な脳神経疾患の病因・病態解明と診断・予防法の研究、さらには創薬・再生医療など治療法の開発に取り組んでいます。分子・細胞・個体レベルの様々なアプローチによる多角的かつ高水準の脳神経科学研究によって、超高齢社会で増大する認知症・脳卒中などの加齢脳疾患や、社会的関心が高い神経発達症、精神疾患などの克服を目指します。

【研究】 グリア細胞生物学分野、神経毒性学分野、神経発達・再生医学分野、認知症科学分野、神経発達症遺伝学分野および認知機能病態学寄附講座分野の6部門で脳の機能解明ならびに脳神経疾患の克服を目指した最先端の研究を推進します。

【教育】 学部生・大学院生など若手研究者に対して脳神経科学の高水準の教育・研究指導を行い、国際的に活躍する脳神経科学研究者を育成します。

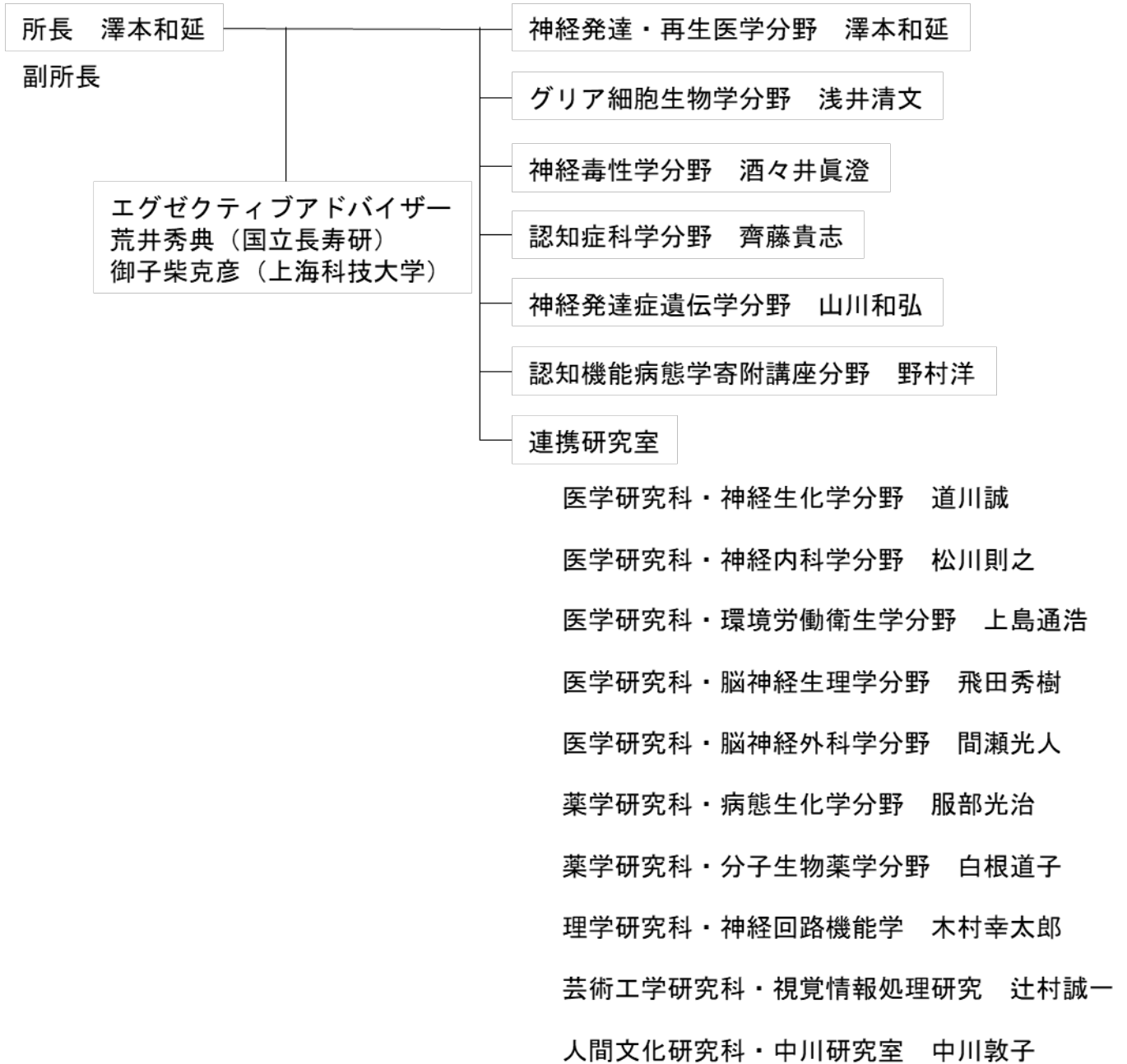
【社会貢献】 基礎研究の成果を臨床研究・実用化につなげるため、学内外の研究施設・病院と協力したトランスレーショナル・リサーチや産学連携研究を推進し、社会へ貢献します。

沿革

| | |
|-------|--|
| 昭和62年 | 分子医学研究所開設 第1番目の部門である生体高分子部門設置（基礎医学教室第3期棟内：現在の病院中央診療棟の位置） |
| 平成元年 | 生体制御部門設置 |
| 平成4年 | 分子医学研究等完成（現在の脳研の位置：昭和60年設置のRI施設に増設） |
| 平成6年 | 分子遺伝部門設置 |
| 平成15年 | 大学院化に伴い、生体高分子部門は生体防御学分野、生体制御学部門は分子神経生物学分野、分子遺伝部門は細胞分子生物学分野となる 分子毒性学分野設置 |
| 平成19年 | 生体防御学分野から展開医科学分野へ名称変更 再生医学分野設置 |
| 平成26年 | 展開医科学分野から遺伝子制御学分野へ名称変更 |
| 令和元年 | 脳神経科学研究所設立 新たな5部門に改組 |
| 令和3年 | 認知機能病態学寄附講座分野設置（6部門に） |

II. 機 構

名古屋市立大学脳神経科学研究所・機構



* 2021年3月31日現在

III. 研究活動

神経発達・再生医学分野 令和元年～3年度

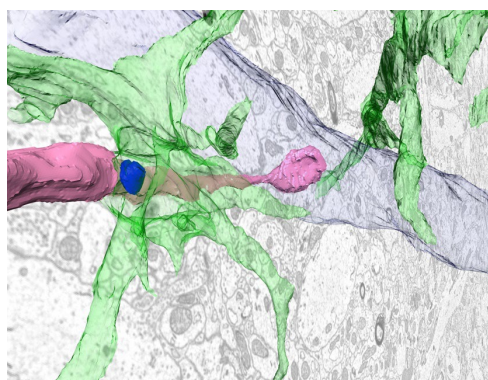
1. 研究室メンバー

| 常勤職員 | 非常勤職員等 | 大学院生・研究生/MD-PhD コース学生 |
|-------------|----------------|-----------------------|
| 教授 澤本 和延 | 研究員 松本 真実 | 大野 雄也 (博3) (脳神経内科学) |
| 准教授 金子 奈穂子 | 研究員 川瀬 恒哉(新生児小 | 中村 泰久 (博3) (新生児小児医学) |
| 講師 澤田 雅人 | 児医学) | 宮本 拓哉 (博2) |
| 特任助教 中嶋 智佳子 | 研究員 荻野 崇 | 小嶋 大二郎 (博2) (藤田医科大学脳 |
| 特任助教 久保山 和哉 | 実験補助員 中村 小百合 | 神経外科) |
| 特任助教 竹村 晶子 | 実験補助員 田中 舞子 | 梅田 恵里花 (修2) |
| 技術職員 笥 理恵 | 事務・実験補助員 鈴木 千智 | 古田 美穂 (修2) |
| | | 野々村 玲美 (修1) |
| | | 五軒矢 桜 (医6 MD-PhD) |
| | | 石戸 裕梨 (医5 MD-PhD) |
| | | 高木 佑真 (医5 MD-PhD) |
| | | 長瀬 次郎 (医5 MD-PhD) |
| | | 濱口 文人 (医4 MD-PhD) |
| | | 樽松 千紘 (医4 MD-PhD) |
| | | 山本 悟暁 (医4 MD-PhD) |
| | | 中島 徳彦 (総合生命理学部 4) |
| | | 斎藤 明里 (薬3) |
| | | 安藤 文裕 (医2 MD-PhD) |
| | | 榊原 悠紀菜 (医2 MD-PhD) |
| | | 新本 莉子 (医1 MD-PhD) |
| | | 川村 直也 (医1 MD-PhD) |
| | | 藤山 瞳 (総合生命理学部 1) |

2. 当該年度の研究内容

当分野は、2007年5月に脳神経科学研究所の前身である分子医学研究所の3階に再生医学分野として開設され、本年で15周年を迎えました。私達は、正常動物と様々な脳疾患のモデル動物を用いて、生後の脳におけるニューロン新生、特に新生ニューロンの移動のメカニズムを解明し、新しい治療法の開発に役立てることを目指しています。当該年度の主な成果として、生後脳を移動する新生ニューロンの一次繊毛 (Matsumoto et al., J Neurosci 2019)、コモンマーモセット新生仔脳におけるニューロン新生 (Akter et al., Cerebral Cortex 2020)、インターフェロン α 投与によるコモンマーモセットのニューロン新生と行動への影響 (Kaneko et al., Mol Brain 2020)、ミクログリアによる新生ニューロンのシナプス除去におけるフォスファチジルセリンの役割 (Kurematsu et al., J Exp Med 2022) などに関する論文を発表しました。またこの間、

「ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術 (AMED-CREST)」、「新生児脳におけるニューロン新生とその病態：先端分析技術による統合的理解 (基盤研究 (S))」などの新規プロジェクトを開始し継続中です。



新生ニューロン (ピンク) のスパイン (青) がミクログリア (緑) によって貪食されている様子を連続ブロック表面走査型電子顕微鏡により観察 (Kurematsu et al., J Exp

Med 2022)

3. 原著論文 (計 11 報)

1. Kurematsu C, Sawada M, Ohmuraya M, Tanaka M, Kuboyama K, Ogino T, Matsumoto M, Oishi H, Inada H, Ishido Y, Sakakibara Y, Nguyen HB, Thai TQ, Kohsaka Sh, Ohno N, Yamada MK, Asai M, Sokabe M, Nabekura J, Asano K, Tanaka M, *Sawamoto K: Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *J Exp Med* 219 (4): e20202304 (2022)
2. Yaguchi A, Oshikawa M, Watanabe G, Hiramatsu H, Uchida N, Hara C, Kaneko N, Sawamoto K, Muraoka T, *Ajioka I: Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration. *Nat Commun* 12: 6623 (2021)
3. Ota Y, Kubota Y, Hotta Y, Matsumoto M, Matsuyama N, Kato T, Hamakawa T, Kataoka T, Kimura K, Sawamoto K, *Yasui T: Change in the central control of the bladder function of rats with focal cerebral infarction induced by photochemically-induced thrombosis. *PLoS ONE* 16(11): e0255200 (2021)
4. Okada M, Kawagoe Y, Sato Y, Nozumi M, Ishikawa Y, Tamada A, Yamazaki H, Sekino Y, Kanemura Y, Shinmyo Y, Kawasaki H, Kaneko N, Sawamoto K, Fujii Y, *Igarashi M: Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates. *Mol Brain* 14(1):66 (2021)
5. Ito N, Riyadh MA, Ahmad SAI, Hattori S, Kanemura Y, Kiyonari H, Abe T, Furuta Y, Shinmyo Y, Kaneko N, Hirota Y, Lupo G, Hatakeyama J, Abdalhaleem MFA, Anam MB, Yamaguchi M, Takeo T, Takebayashi H, Takebayashi M, Oike Y, Nakagata N, Shimamura K, Holtzman MJ, Takahashi Y, Guillemot F, Miyakawa T, Sawamoto K, *Ohta K: Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice. *Sci Transl Med* 13; eaay7896 (2021)
6. Koyanagi I, Sonomura K, Naoi T, Ohnishi T, Kaneko N, Sawamoto K, Sato T, *Sakaguchi M: Metabolic fingerprints of fear memory consolidation during sleep. *Mol Brain* 14(1): 30 (2021)
7. Sawada M, Matsumoto M, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Takeda S, *Sawamoto K: In vitro Time-lapse Imaging of Primary Cilium in Migrating Neuroblasts. *Bio-protocol* 10 (22): e3823 (2020)
8. Kumar D, Koyanagi I, Carrier-Ruiz A, Vergara P, Srinivasan S, Sugaya Y, Kasuya M, Yu T, Vogt KE, Muratani M, Ohnishi T, Singh S, Teixeira CM, Che' rasse Y, Naoi T, Wang S, Nondhalee P, Osman BAH, Kaneko N, Sawamoto K, Kernie

SG, Sakurai T, McHugh TJ, Kano M, Yanagisawa M, *Sakaguchi M: Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation. *Neuron* 107(3):552-565.e10. (2020)

9. *Kaneko N, Nakamura S, *Sawamoto K: Effects of interferon-alpha on hippocampal neurogenesis and behavior in common marmosets. *Mol Brain* 13: 98 (2020)
10. Akter M, *Kaneko N, Herranz-Pérez V, Nakamura S, Oishi H, García-Verdugo JM, and *Sawamoto K: Dynamic Changes in the Neurogenic Potential in the Ventricular-Subventricular Zone of Common Marmoset during Postnatal Brain Development. *Cerebral Cortex* 30(7):4092-4109 (2020)
11. #Matsumoto M, #Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, *Sawamoto K: Dynamic changes in ultrastructure of the primary cilium in migrating neuroblasts in the postnatal brain. *J Neurosci* 39 (50) 9967-9988 (2019) (# equal contribution)

4. 総説・著書 (計 8 報)

1. Nakajima C, Sawada M, *Sawamoto K: Postnatal neuronal migration in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 66: 1-9 (2021)
2. Akter M, Kaneko N, *Sawamoto K: Neurogenesis and neuronal migration in the postnatal ventricular-subventricular zone: similarities and dissimilarities between rodents and primates. *Neuroscience Research* 15;S0168-0102(20)30379-5 (2020)
3. Sawada M, *Sawamoto K: Neuronal migration in the postnatal brain. In: Rubenstein J et al (eds.) *Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular migration and formation of axons and dendrites*. (Second edition) Academic Press. (2020)
4. Meunier A, Sawamoto K, *Spassky N: Ependyma. In: Rubenstein J, Rakic P (eds.) *Comprehensive Developmental Neuroscience*

Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS. (Second edition) Elsevier. (2020)

5. 澤本和延: 脳細胞は再生する? ~さまざまな脳の病気の治療を目指して~「名市大ブックス⑧あなたが手術を受ける前に読む本」2021年8月発行 p.110-119 中日新聞社出版
6. 中嶋智佳子、澤本和延: シングルセル解析技術を用いたニューロン移動・再生機構の解明. *Precision Medicine* 2021年7月臨時増刊号 p.60-63 (株)北隆館
7. 宮本拓哉、金子奈穂子、澤本和延: 成体脳における新生ニューロンの移動メカニズムと治療応用. *BIO Clinica* 36(4) 2021 (2021年4月号) p.192-196 (株)北隆館
8. 中嶋智佳子、澤本和延: 最先端形態学・シングルセル遺伝子発現解析による生後脳のニューロン移動機構の解明. 月刊「細胞」52(13) p.52-54 2020年11月号

5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 6 件)

1. 澤本和延: シンポジウム「豊橋技科大・名市大の連携が帰る医薬工分野の未来」**名古屋市立大学 豊橋技術科学大学 包括連携記念シンポジウム** 2021年11月、コーディネーター
2. 澤本和延: シンポジウム「体内細胞動員と組織再生医療」**第42回日本炎症・再生医学会** 2021年7月、オーガナイザー
3. 今村拓也、澤本和延: シンポジウム「病態脳克服に向けた脳・神経系細胞の環境応答特性の理解と活用」**第43回日本神経科学大会** 2020年7月、オーガナイザー
4. 澤本和延: シンポジウム「脳疾患に対する幹細胞治療の現状と展望」**第19回日本再生医療学会総会** 2020年5月、オーガナイザー
5. 澤本和延: ワークショップ「細胞リポジョニングバイオロジー: 生命現象における細胞再配置のしくみと意義」**第42回日本分子生物学会年会** 2019年12月、オーガナイザー
6. 澤本和延: **第3回医・理・工連携みらい会議“脳科学と高齢者医療”** 2019年12月、オーガナイザー

6. 国際学会等における招待講演 (計 3 件)

1. Sawamoto K: Postnatal neuronal migration in health and disease. **The International Symposium on Development and Plasticity of Neural Systems**. 2022 年 3 月
2. Sawamoto K: Postnatal neuronal migration in health and disease. **Joint symposium of McGill University – National Institute of Physiological Sciences “Recent Advances in Neuroscience”** 2022 年 2 月
3. Sawamoto K: Neuronal migration for development, maintenance and repair of the postnatal brain. **”New Frontier in Neuroscience 2020”** 2020 年 1 月

7. 国内学会等における招待講演 (計 12 件)

1. 澤本 和延: 「細胞移動促進による機能的神経再生」第 42 回日本炎症・再生医学会 2021 年 7 月
2. 澤本 和延: 「生後のニューロン新生を操作することによる神経疾患治療法の開発」第 62 回日本神経学会学術大会 2021 年 5 月
3. 澤本 和延: 「三次元電顕技術による神経再生メカニズムの解明」第 63 回日本顕微鏡学会 2020 年 11 月
4. 澤本 和延: 「脳疾患後の再生過程におけるニューロンの移動機構とその操作技術」第 63 回日本脳循環代謝学会学術集会 2020 年 11 月
5. 澤本 和延: 「脳細胞の移動・再生を促進する技術」次世代医療システム産業化フォーラム 2020 年 8 月
6. 澤本 和延: 「脳細胞の移動・再生を促進する足場」第 19 回日本再生医療学会総会 2020 年 5 月
7. 澤本 和延: 「内在性神経幹細胞による神経再生」第 19 回日本再生医療学会総会 2020 年 5 月
8. 澤本 和延: 「脳細胞の移動・再生機構とその操作技術」ニューロカンファレンス和歌山 2020 年 1 月
9. 澤本 和延: 「Neuronal migration: strategies for development, maintenance and repair of the postnatal brain」**Cell Biology, Developmental Biology, and Systems Biology Course Meeting** 2019 年 12 月

10. 澤本 和延: 「脳細胞の移動・再生メカニズムとその操作技術: 医・理・工連携によるアプローチ」**MERRO 第 3 回医・理・工連携みらい会議** 2019 年 12 月
11. 澤本 和延: 「新生児脳に内在する神経再生機構」第 64 回日本新生児生育医学会学術集会シンポジウム 2019 年 11 月
12. 澤本 和延: 「脳の発達・再生におけるニューロン新生」**脳神経科学研究所開設記念講演会** 2019 年 10 月

8. 国際学会等における発表 (計 7 件)

1. Kaneko N, Akter M, Herranz-Perez V, Oishi H, Garcia-Verdugo JM, Sawamoto K: Neurogenic potential in common marmoset ventricular-subventricular zone during postnatal brain development. **ISSCR TOKYO JAPAN, October/2021, Poster**
2. Matsumoto M, Sawada M, Garcia-Gonzalez D, Herranz-Perez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, Garcia-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K: Dynamic Changes in Ultrastructure of the Primary Cilium in Migrating Neuroblasts in the Adult Brain. **ISSCR TOKYO JAPAN, October/2021, Poster**
3. Sawamoto K, Matsumoto M, Sawada M: Dynamic changes in ultrastructure of migrating neuroblasts in the postnatal brain. **AMED-CREST 国際シンポジウム, January/2020, Poster**
4. Kaneko N, Sawamoto K: Positioning of new neurons for efficient brain repair. **AMED-CREST 国際シンポジウム, January/2020, Poster**
5. Sawada M, Sawamoto K: PlexinD1 signaling controls morphological changes and migration termination in new neurons. **AMED-CREST 国際シンポジウム, January/2020, Poster**
6. Kaneko N, Herranz-Perez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Bang Nguyen H, Quynh Thai T, Nambu A, Kawaguchi Y, Garcia-Verdugo JM, Sawamoto K: New neurons migrate through the glial meshwork using slit1 to approach the lesion for functional recovery. **Society for**

Neuroscience Annual Meeting 2019, October/2019, Poster

7. Fujikake K, Sawada M, Hikita T, Seto Y, Kaneko N, Herranz-Perez V, Dohi N, Homma NY., Osaga S, Yanagawa Y, Akaike T, Garcia-Verdugo JM, Hattori M, Sobue K, Sawamoto K: Fyn controls detachment of chain-forming neuroblasts by regulating cell cell adhesion in the postnatal brain. **Society for Neuroscience Annual Meeting 2019**, October/2019, Poster

9. 国内学会等における発表 (計 34 件)

1. 樽松千紘、澤田雅人、大村谷昌樹、田中基樹、久保山和哉、荻野崇、松本真実、大石久史、稲田浩之、石戸友梨、榊原悠紀菜、Huy Bang Nguyen、Truc Quynh Thai、高坂新一、大野伸彦、山田麻紀、浅井真人、曾我部正博、鍋倉淳一、浅野謙一、田中正人、澤本和延「ミクログリアによるフォスファチジルセリン依存的な成体新生ニューロンのシナプス貪食」**成体脳ニューロン新生懇談会** 2022 年 3 月、口頭
2. 大野雄也、味岡逸樹、村岡貴博、藤岡哲平、松川則之、金子奈穂子、澤本和延「自己集合性バイオマテリアルを用いた脳傷害再生過程における新生ニューロンの移動促進」**第 21 回日本再生医療学会総会** 2022 年 3 月、口頭
3. 松本真実、澤田雅人、Diego Garcia-Gonzalez、Vicente Herranz-Perez、荻野崇、Huy Bang Nguyen、Truc Quynh Thai、成田啓之、熊本奈都子、鶴川眞也、斎藤祐見子、竹田扇、金子奈穂子、Konstantin Khodosevich、Hannah Monyer、Jose Manuel Garcia-Verdugo、大野伸彦、澤本和延「生後脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の微細形態の動的変化」**第 72 回名古屋市立大学医学会総会** 2021 年 12 月、口頭
4. 金子奈穂子、澤本和延「Adult-born neurons migrate and differentiate in response to the microenvironment in the post-stroke brain」**第 44 回分子生物学会年会** 2021 年 12 月、口頭
5. 中島 徳彦、金子 奈穂子、石崎 友崇、田村 淳、樋口 慧、月田 早智子、澤本 和延「ERM 蛋白質 Ezrin による脳室下帯の細胞構築制御 Ezrin is involved in the formation of pinwheel organization in the postnatal ventricular zone」**第 44 回分子生物学会年会** 2021 年 12 月、ポスター
6. 澤田雅人、澤本和延「成体脳のニューロン新生における死細胞の貪食過程と意義」**第 64 回日本神経化学学会大会** 2021 年 9 月、口頭
7. 松本真実、澤田雅人、松下勝義、Huy Bang Nguyen、Truc Quynh Thai、大野伸彦、澤本和延「正常脳と傷害脳内において鎖状移動する新生ニューロンの細胞間接着制御」**第 64 回日本神経化学学会大会** 2021 年 9 月、口頭
8. 樽松千紘、澤田雅人、大村谷昌樹、田中基樹、久保山和哉、荻野崇、松本真実、大石久史、稲田浩之、高坂新一、大野伸彦、山田麻紀、浅井真人、曾我部正博、鍋倉淳一、浅野謙一、田中正人、澤本和延「ミクログリアはフォスファチジルセリン依存的に成体新生ニューロンのシナプスを貪食する」**第 64 回日本神経化学学会大会** 2021 年 9 月、口頭
9. 岡田正康、澤本和延「Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker representing the growing axons in a wide range of mammals including primates.」**第 64 回日本神経化学学会大会** 2021 年 9 月、ポスター
10. 長瀬次郎、中嶋智佳子、中村小百合、澤田雅人、澤本和延「細胞外マトリックスを含有する人工足場を用いた傷害脳組織における新生ニューロンの移動促進」**第 64 回日本神経化学学会大会** 2021 年 9 月、ポスター
11. 金子奈穂子、澤本和延「動的な鎖状細胞塊を形成して脳傷害部へ移動する新生神経細胞」**2021 年度日本数理生物学会年会** 2021 年 9 月、口頭
12. 中嶋智佳子「脳細胞の移動・再生促進技術の開発」**令和 3 年度 AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発交流会** 2021 年 9 月、ポスター
13. 金子奈穂子、澤本和延「脳梗塞切片を移動する生きた神経細胞の挙動を記録するライブイメージング法」**第 11 回日本脳血管・認知症学会総会** 2021 年 8 月、口頭
14. 松本真実、澤田雅人、Diego Garcia-Gonzalez、Vicente Herranz-Perez、荻野崇、Huy Bang Nguyen、Truc Quynh Thai、成田啓之、熊本奈都子、鶴川眞也、斎藤祐見子、竹田扇、金子奈穂子、Konstantin Khodosevich、Hannah Monyer、Jose Manuel Garcia-Verdugo、大野伸彦、澤本和延「成体脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的制御」**第 165 回名古屋市立大学医学会例会** 2021 年 6 月、口頭

15. 澤田雅人、澤本和延「生後脳における新生ニューロンの移動維持・停止機構」**第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会** 2021年3月、口頭
16. 宮本 啓補、澤田 雅人、山崎 久朗、梅澤 直、樋口 恒彦、糸 和彦、澤本 和延、大澤 匡弘「成体海馬ニューロン新生に着目した痛みの慢性化を引き起こす中枢神経回路の解明」**第141回日本薬学会年会** 2021年3月、口頭
17. 中村泰久、川瀬恒哉、澤田雅人、澤本和延「早産による生後のニューロン新生低下のメカニズム」**成体脳のニューロン新生懇談会** 2021年2月、口頭
18. 中嶋智佳子、澤本和延「脳細胞の移動・再生促進技術の開発」**令和2年度AMED再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発交流会** 2021年2月、ポスター
19. 伊藤 晃、坪井義晃、澤田 雅人、澤本 和延「新生仔脳傷害モデルマウスの歩行機能獲得過程におけるリハビリテーションの効果」**第25回日本基礎理学療法学会学術大会** 2020年12月、口頭
20. 藤掛数馬、澤田雅人、匹田貴夫、瀬戸弥生、金子奈穂子、Herranz-Perez V、土肥名月、本間夏美、大佐賀智、柳川右千夫、赤池敏弘、Garcia-Verdugo JM、服部光治、祖父江和哉、澤本和延「成体脳でのFynによるニューロブラスト間接着調整機構」**第71回名古屋市立大学医学会総会** 2020年12月、口頭
21. Takagi Y, Sawada M, Nakajima C, Matsumoto M, Ohno N, Igarashi M, Sawamoto K: Dynamic change in growth cone morphology in adult-born migrating neurons. (成体脳を移動する新生ニューロンにおける成長円錐の形態と動態)**第63回 日本神経化学学会大会** 2020年9月、ポスター
22. Ishido Y, Sawada M, Kurematsu C, Oishi H, Ohmuraya M, Nagata S, Asano K, Tanaka M, Sawamoto K: Microglial phagocytosis of dying neurons maintains neuronal turnover in the adult olfactory bulb. **第63回 日本神経化学学会大会** 2020年9月、ポスター
23. Gokenya S, Kawase K, Ito A, Sawada M, Iwata O, Saitoh S, Sawamoto K. Decreased postnatal neurogenesis in a mouse model of preterm birth. **第63回 日本神経化学学会大会** 2020年9月、ポスター
24. 金子奈穂子、澤本和延「脳梗塞後の脳内における新生ニューロンの配置制御と神経機能再生」**第43回日本神経科学大会** 2020年7月、口頭
25. 澤田 雅人、松本 真実、大野 伸彦、五十嵐道弘、澤本 和延「移動するニューロンにおける成長円錐の構造と動態」**第43回日本神経科学大会** 2020年7月、ポスター
26. 岡田 正康、河寄 麻実、玉田 篤史、佐藤 勇太、北浦 弘樹、棗田 学、木村 展之、金子奈穂子、武内 恒成、柿田 明美、藤井 幸彦、五十嵐 道弘「成長円錐プロテオミクスから発見した新規神経成長・再生マーカー」**第43回日本神経科学大会** 2020年7月、ポスター
27. Matsumoto M, Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K: Spatiotemporal regulation of primary cilium in migrating neuroblasts in the adult brain. **第16回成体脳ニューロン新生懇談会** 2020年2月、口頭
28. Matsumoto M, Sawada M, García-González D, Herranz-Pérez V, Ogino T, Nguyen HB, Thai TQ, Narita K, Natsuko Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Khodosevich K, Monyer H, García-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K: Dynamics of primary cilium in migrating new neurons in the adult brain. **ABiS Symposium Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging** 電子顕微鏡イメージングの最先端と未来 2020年2月、ポスター
29. 澤本和延「生後脳におけるニューロン新生・再配置」**第42回日本分子生物学会年会** 2019年12月、口頭
30. Kaneko N, Sawamoto K: Controlling the positioning of new neurons for functional regeneration in the post-stroke brain. **第42回日本分子生物学会年会** 2019年12月、口頭
31. 金子奈穂子、澤本和延「脳梗塞後の脳内における新生ニューロンの移動制御と神経機能の再生」**MERRO 第3回医・理・工連携みらい会議** 2019年12月、ポスター
32. Sawada M, Ohno N, Kawaguchi M, Huang S, Hikita H, Sakurai Y, Nguyen HB, Thai TQ, Ishido Y, Yoshida Y, Nakagawa H, Uemura A, Sawamoto K: 光操作技術を用いた新生ニューロンの移動機構解析. **MERRO 第3回医・理・工連携みらい会議** 2019年12月、ポスター
33. Matsumoto M, Sawada M, Nguyen HB,

Herranz-Perez V, Thai TQ, Narita K, Kumamoto N, Ugawa S, Saito Y, Takeda S, Kaneko N, Garcia-Verdugo JM, Ohno N, Sawamoto K: 成体正常脳内を移動する新生ニューロンの三次元微細構造. **MERRO 第3回医・理・工連携みらい会議** 2019年12月、ポスター

34. 荻野崇、澤田雅人、金子奈穂子、稲田浩之、鍋倉淳一、澤本和延 「Blood flow-guided Migration of Adult-born neurons in the Olfactory Bulb」 **MERRO 第3回医・理・工連携みらい会議** 2019年12月、ポスター

10. その他 (計0件)

11. プレスリリース・報道 (計9件)

1. 新聞報道「脳発達の仕組み 医学部生が解明」中日新聞 (2022年3月26日)
2. 「Discovery of an 'Eat-Me' signal discovered in synaptic pruning and maturation of new neurons in the adult brain」 Medical Xpress (2022年3月22日)
3. 「Discovery of an 'Eat-Me' signal discovered in synaptic pruning and maturation of new neurons in the adult brain」 Mirage News (2022年3月22日)
4. 「Synaptic pruning and new neuron maturation in the adult brain」 Genetic Engineering & Biotechnology News (2022年3月18日)
5. 「Discovery of an 'Eat-Me' signal discovered in synaptic pruning and maturation of new neurons in the adult brain」 UK Today News (2022年3月17日)
6. 「'Eat-Me' signal discovered in synaptic pruning and maturation of new neurons in the adult brain」 SciTechDaily (2022年3月17日)
7. プレスリリース「大人の神経細胞を接続するシナプスの数を調節するしくみ：名市大医学部生らが発見—脳疾患の治療法開発への新たな期待」(名古屋市立大学、生理学研究所、AMED) (2022年3月17日)
8. プレスリリース「Discovery of an 'Eat-Me' signal involved in synaptic pruning and maturation of new neurons in the adult brain」 EurekAlert! (2022年3月17日)
9. 新聞報道「脳解明 新治療法に一步」読売新聞 (2020年6月4日)

12. 特許 (計5件)

1. 発明の名称：ニューロンの移動促進剤およびその利用
発明者：澤本和延、金子奈穂子、中嶋智佳子、大野雄也、味岡逸樹、村岡貴博
出願人：名古屋市立大学、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所
出願番号：特願 2022-34331
出願日：2022年3月7日
整理番号：PA1095
2. 発明の名称：Composition containing self-assembling peptide (自己組織化ペプチドを含む組成物)
発明者：味岡逸樹、押川未央、村岡貴博、澤本和延、金子奈穂子、
出願人：地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所
出願番号：PCT/JP2021/010595
出願日：2021年3月16日
3. 発明の名称：脳疾患治療剤及びその利用
発明者：澤本和延、澤田雅人、五十嵐道弘、中嶋智佳子
出願人：名古屋市立大学
出願番号：PCT/JP2020/47678
出願日：2020年12月21日
整理番号：PA1006WO
4. 発明の名称：自己組織化ペプチドを含む組成物
発明者：味岡逸樹、押川未央、村岡貴博、澤本和延、金子奈穂子
出願人：国立大学法人東京医科歯科大学、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所、国立大学法人東京農工大学、名古屋市立大学
出願番号：特願 2020-045109
出願日：2020年3月16日
5. 発明の名称：脳疾患治療剤及びその利用
発明者：澤本和延、澤田雅人、五十嵐道弘
出願人：公立大学法人 名古屋市立大学、国立大学法人新潟大学
出願番号：特願 2019-231442
出願日：2019年12月23日

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 浅井 清文

助教 川口 洋平

技術職員 鶴飼 聖子

客

2. 当該年度の研究内容

私たちの研究室では、神経機能発現におけるニューロン・アストロサイト相関、アストロサイト機能分子の発現機構、グリア細胞由来の因子による神経保護・再生促進作用に関する研究、などを臨床の教室とコラボレーションの下、行ってきました。また、骨代謝、関節リウマチの病態解明に関する研究も進めております。

3. 原著論文 (計 10 報)

- Miwa S, Okamoto H, Yamada S, Kawaguchi Y, Endo K, Aiba H, Hayashi K, Kimura H, Sekiya I, Otsuka T, Tsuchiya H. Distribution of Solitary and Multiple Enchondromas of the Hand. *In Vivo* (2019) Nov-Dec;33(6):2235-2240.
- Kawaguchi Y, Okamoto H, Endo K, Iwata H, Joyo Y, Nozaki M, Tamechika S, Waguri-Nagaya Y, Murakami H. Pyogenic tenosynovitis of the wrist due to *Corynebacterium striatum* in a patient with dermatomyositis: A case report. *Medicine (Baltimore)* (2020) Jan;99(3):e18761.
- Yamamura H, Suzuki Y, Asai K, Imaizumi Y, Yamamura H. Oxidative stress facilitates cell death by inhibiting Orail-mediated Ca²⁺ entry in brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* (2020) Feb 26;523(1):153-158.
- Yasuma S, Nozaki M, Murase A, Kobayashi M, Kawanishi Y, Fukushima H, Takenaga T, Yoshida M, Kuroyanagi G, Kawaguchi Y, Nagaya Y, Murakami H. Anterolateral ligament reconstruction as an augmented procedure for double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction restores rotational stability: Quantitative evaluation of the pivot shift test using an inertial sensor. *Knee* 2020 Mar;27(2):397-405.
- Suzuki T, Yasumoto M, Suzuki Y, Asai K, Imaizumi Y, Yamamura H. TMEM16A Ca²⁺-Activated Cl⁻ Channel Regulates the Proliferation and Migration of Brain Capillary Endothelial Cells. *Mol Pharmacol* 2020 Jul;98(1):61-71.
- Kawanishi Y, Nozaki M, Kobayashi M, Yasuma S, Fukushima H, Murase A, Takenaga T, Yoshida M, Kuroyanagi G, Kawaguchi Y, Nagaya Y, Murakami H. Preoperative Knee Instability Affects Residual Instability as Evaluated by Quantitative Pivot-Shift Measurements During Double-Bundle ACL Reconstruction. *Orthop J Sports Med* (2020) Oct 19;8(10):2325967120959020.
- Oguri Y, Kawaguchi Y, Tatematsu N, Joyo Y, Mizuguchi K, Yonezu H, Okamoto H, Nozaki M, Kobayashi M, Kuroyanagi G, Aiba H, Asai K, Inoue K, Murakami H, Waguri-Nagaya Y. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: A new potential serum biomarker of rheumatoid arthritis. *Medical Mass Spectrometry* (2021) Vol. 5 No. 1
- Mizuguchi K, Aoki H, Aoyama M, Kawaguchi Y, Waguri-Nagaya Y, Ohte N, Asai K. Three-dimensional spheroid culture induces apical-basal polarity and the original characteristics of immortalized human renal proximal tubule epithelial cells. *Exp Cell Res* (2021) Jul 1;404(1):112630.
- Kojima M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, Nishiume T, Suzuki M, Mitsui H, Kawaguchi Y, Kuroyanagi G, Yasuoka M, Watanabe M, Suzuki S, Arai H.

Depression, physical function, and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis

Mod Rheumatol (2021) Sep;31(5):979-986.

10. Yagi K, Goto Y, Kato K, Suzuki N, Kondo A, Waseda Y, Mizutani J, Kawaguchi Y, Joyo Y, Waguri-Nagaya Y, Murakami H.
p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Involved in Interleukin-6 Secretion from Human Ligamentum Flavum-Derived Cells Stimulated by Tumor Necrosis Factor- α
Asian Spine J 2021 Dec;15(6):713-720.

4. 著書・総説 (計 2 報)

1. Iwata H, Okamoto H, Kawaguchi Y, Endo K, Joyo Y, Aiba H, Murakami S, Murakami H.
Insidious Onset Compartment Syndrome of the Forearm in a Teenager: A Case Report and Review of the Literature
J Hand Surg Asian Pac Vol 2021 Sep;26(3):481-484.
2. 加藤 明裕、福田 誠、川口 洋平、五島 隆宏、松嶋 麻子
バイク事故による橈骨遠位端骨折に合併した月状骨脱臼の 1 例
日本救急医学会雑誌 巻 : 32 ページ : 73-79

5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 0 件)

6. 国際学会等における招待講演 (計 0 件)

7. 国内学会等における招待講演 (計 1 件)

1. 特別企画シンポジウム 1: 講演
三宅 興子、永谷 祐子、川口 洋平、川人 豊、笠原 亜希子
上司と部下でつくるリウマチ医ワークライフバランス
第 63 回日本リウマチ学会総会・学術大会 2019 年 4 月

8. 国際学会等における発表 (計 2 件)

1. Joyo Y, Kawaguchi Y, Oguri Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y.
The JAK inhibitor (baricitinib) inhibits IFN- γ -

induced gliostatin expression in human fibroblast-like synoviocytes.

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019, July/2019,

2. Kawaguchi Y, Oguri Y, Nozaki M, Asai K, Waguri-Nagaya Y.
Novel anti-angiogenic effects of tofacitinib in fibroblast-like synoviocytes derived from patients with RA.
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019, July/2019,

9. 国内学会等における発表 (計 16 件)

1. 川口洋平、岡本秀貴、上用祐士、遠藤浩二郎、岩田英敏、関谷勇人、水谷潤
第 3 中手骨に生じた類骨骨腫の 1 例
日本手外科学会 第 36 回中部日本手外科学研究会 2019 年 1 月
2. 上用祐士、川口洋平、小栗雄介、三井裕人、黒柳元、永谷祐子
生物学的製剤導入時の胸部 CT 検査で悪性腫瘍が発見された関節リウマチの 2 例
第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 3 月
2. 遠藤浩二郎、岡本秀貴、川口洋平、山田聡、大塚隆信、久保田雅仁、千田博也、三輪真嗣
母趾に発生したグロムス腫瘍の 1 例
日本マイクロサージャリー学会 2019 年 3 月
3. 岩田 英敏、岡本 秀貴、立松 尚衛、川口 洋平、遠藤 浩二郎、上用 祐士、水谷 潤、関谷 勇人
当院における関節リウマチに対する Sauvé-Kapandji 法の治療成績
第 62 回日本手外科学会学術集会 2019 年 4 月、ポスター
4. 川口 洋平、岡本 秀貴、遠藤 浩二郎、岩田 英敏、上用 祐士、関谷 勇人、水谷 潤
グロムス腫瘍 22 例の検討
第 62 回日本手外科学会学術集会 2019 年 4 月、ポスター
5. 遠藤 浩二郎、川口 洋平、相羽 久輝、岩田 英敏、上用 祐士、山田 聡、岡本 秀貴
手指における世鞆巨細胞腫の治療成績
第 62 回日本手外科学会学術集会 2019 年 4 月、口頭発表
6. 上用祐士、川口洋平、小栗雄介、黒柳元、三井裕人、小林真、野崎正浩、永谷祐子、村上英樹
関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞におい

- て TNF- α によるグリオスタチン発現は baricitinib により抑制される
日本整形外科学会 2019年9月
7. 上用祐士、川口洋平、小林真、三井裕人、黒柳元、野崎正浩、村上英樹、永谷祐子
 生物学的製剤導入時の胸部 CT 検査で悪性腫瘍が発見された関節リウマチの3例
第31回中部リウマチ学会 2019年9月
 8. 川口洋平、永谷祐子、上用祐士、小林真、三井裕人、黒柳元、野崎正浩、村上英樹
 皮膚筋炎に合併した肘部難治性皮膚潰瘍に洗浄液周期的自動注入機能付き陰圧創傷治療システムが有効であった1例
第31回中部リウマチ学会 2019年9月
 9. 川口洋平
 手指グロムス腫瘍に対する顕微鏡視下摘出術の治療成績
第46回日本マイクロサージャリー学会学術集会 2019年11月、口頭発表
 10. 小嶋雅代、永谷祐子、高橋伸典、祖父江康司、西梅剛、鈴木望人、野崎正浩、三井裕人、川口洋平、黒柳元、小嶋俊久
 高齢関節リウマチ患者の「健康とくらしの調査」
第34回日本臨床リウマチ学会 2019年11月30日～12月1日
 11. 岡本 秀貴、三輪 真嗣、川口 洋平、遠藤 浩二郎、相羽 久輝、村上 英樹
 手指骨に多発した内軟骨腫における発生時期の検討
中部日本整形外科災害外科学会 2020年04月
 12. 小嶋雅代、永谷祐子、三井裕人、川口洋平、黒柳元、高橋伸典、浅井秀司、祖父江康司、西梅剛、鈴木望人、小嶋俊久
 関節リウマチ患者におけるフレイル関連要因の探索
第64回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020年8月
 13. 上用祐士、川口洋平、黒柳元、浅井清文、永谷祐子
 グリオスタチン産生からみた滑膜細胞に対するバリシチニブに対する新規作用
第64回日本リウマチ学会総会・学術集会 2020年8月
 14. 小栗雄介、川口洋平、黒柳元、上用祐士、野崎正浩、小林真、永谷祐子
 気胸、細菌性肺炎を繰り返し治療に離脱した間質性肺疾患合併RAの1例
中部リウマチ学会 2020年8月
 15. 上用祐士、川口洋平、黒柳元、小林真、野崎正浩、浅井清文、永谷祐子、村上英樹
 リウマチ滑膜細胞においてバリシチニブはSTAT1のリン酸化阻害でGLS産生を抑制する
第35回日本整形外科学会基礎学術集会 2020年10月
 16. 松井宣夫、黒柳元、坂井宏章、宇佐美琢也、永谷祐子、川口洋平、上用祐士、植木美乃、村上英樹
 関節リウマチに関する鏡視下滑膜切除術の意義
第35回日本臨床リウマチ学会 2020年11月

神経毒性学分野 令和元年～3 年度

1. 研究室メンバー

| | | |
|------------|-----------------|---------------------------|
| 常勤職員 | 非常勤職員等 | 大学院生・研究生/MD-PhD コー ス学生 |
| 教授 酒々井 眞澄 | パートタイム職員 風間 安都子 | スルタナ ナヒダ (博2) |
| 講師 深町 勝巳 | | |
| 技術職員 倉地 秀明 | | |

2. 当該年度の研究内容

化学物質は多くの利便をもたらす一方で、その使用法によっては健康に有害な影響を及ぼすことがあります。毒性学は、化学物質の発がん性、神経毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、免疫毒性および一般毒性についてリスクを評価し、この結果を健康被害の防止とリスク管理に役立てるという重要な社会的役割を担っています。本研究室は日本で初めて医学部に設置された毒性学分野です。当研究室では、細胞、動物を用いた試験およびインシリコ解析の手法を用いて、従来の化学物質とは異なる性質を持つ新規物質であるナノ材料等をはじめとする化学物質の毒性評価法の開発とリスク評価、天然物由来成分を基本骨格とした低毒性の新しい抗がん物質の開発を行っています。

植物などの抽出物の細胞増殖抑制効果を指標に、抗がん活性をもつ成分の同定を試みています(1-3)。なかでも天然物由来成分である脂肪酸を起始化合物とする抗がん物質の開発を進めています。開発している抗がん物質はインシリコ解析により転写因子 STAT3 の SH2 ドメインに結合することが示され、大腸がん細胞を用いた解析により STAT3 の転写活性を阻害することを明らかにしました。また、動物において移植腫瘍の増殖を阻害し、前がん病変の発生頻度も減少させることが分かりました。STAT3 の阻害により細胞周期、アポトーシス、血管新生関連遺伝子の発現に影響を与え、その結果、腫瘍の増殖抑制効果を発揮していると考えられます(2)。他にも、遺伝子改変により膀胱がんを短期間に発生させることが可能な発がんモデル動物を確立しています。発生した膀胱がんは病理学的にヒトに極めて類似しており、ヒト膀胱がんのモデル動物として有用です。この発がんモデル動物を用いて血清診断マーカーの開発を行っています(4)。次年度(令和4年4月)から新たに尾崎智也助教が加わり神経軸索の形態変化に着目した損傷治療薬の開発に取り組みます。

3. 原著論文 (計 4 報)

1. Matsumoto H, Ando S, Yoshimoto E, Numano T, Sultana N, Fukamachi K, Iinuma M, Okuda K, Kimura K, *Suzui M. Extracts of *Musa basjoo* induce growth inhibition and changes in the protein expression of cell cycle control molecules in human colorectal cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2022;23(3):99.
2. Ando S, Fukamachi K, Yoshimoto E, Matsumoto H, Iinuma M, *Suzui M. Palmitoyl piperidinopiperidine, a novel derivative of 10 hydroxy 2 decenoic acid, as a potent and selective anticancer agent against human colon carcinoma cell lines. *Int J Oncol.* 2021; 58(2): 251-265.
3. Ichimaru Y, Kanaeda N, Tominaga S, Suzui M, Maeda T, Fujii H, *Nakao M, *Yoshioka H. Sasa veitchii extract induces anticancer effects via inhibition of cyclin D1 expression in MCF-7 cells. *Nagoya J Med Sci.* 2020; 82(3): 509-518.
4. *Fukamachi K, Hagiwara Y, Futakuchi M, Alexander DB, Tsuda H, Suzui M. Evaluation of a biomarker for the diagnosis of pancreas cancer using an animal model. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32(3): 135-141.

4. 総説・著書 (計 0 報)

5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 0 件)

6. 国際学会等における招待講演 (計 0 件)

7. 国内学会等における招待講演 (計 0 件)

8. 国際学会等における発表 (計 3 件)

1. Matsumoto H, Sultana N, Fukamachi K, Suzui M. The dried leaf extract of *Musa basjoo* induces growth inhibition and changes in protein expression level of cell cycle control molecules in human colon carcinoma cell lines. **The 1st Meeting of the Asian Union of Toxicologic**

Pathology, January/2022, Poster

2. Sultana N, Matsumoto H, Fukamachi K, Suzui M. Palmitoyl piperidineopiperidine induces selective anticancer activity against human coloncarcinoma cell lines. **The 1st Meeting of the Asian Union of Toxicologic Pathology**, January/2022, Poster
3. Fukamachi K, Sultana N, Matsumoto H, Tsuda H, Suzui M. LRG-1 is a promising blood marker for pancreas cancer. **The 1st Meeting of the Asian Union of Toxicologic Pathology**, January/2022, Poster

9. 国内学会等における発表 (計 10 件)

1. 松本晴年, Sultana Nahida, 深町勝巳, 酒々井眞澄. 植物芭蕉 (*Musa basjoo*) 抽出物のヒト大腸がん細胞株に対する増殖抑制効果および細胞周期制御分子発現への作用. **第 38 回日本毒性病理学会総会及び学術集会** 2022 年 1 月、ポスター
2. Sultana Nahida, 松本晴年, 深町勝巳, 酒々井眞澄. Palmitoyl piperidineopiperidine induces selective anticancer activity against human coloncarcinoma cell lines. **第 38 回日本毒性病理学会総会及び学術集会** 2022 年 1 月、ポスター
3. 深町勝巳, Sultana Nahida, 松本晴年, 津田洋幸, 酒々井眞澄. 膵癌モデルラットを用いた膵癌の血清診断マーカー LRG-1 の同定. **第 38 回日本毒性病理学会総会及び学術集会** 2022 年 1 月、ポスター
4. 安藤さえこ, 吉本恵里, 松本晴年, 深町勝巳, 酒々井眞澄. 新規抗がん物質の効果および作用機序解析. **第 36 回日本毒性病理学会総会及び学術集会** 2020 年 2 月、ポスター
5. 安藤さえこ, 深町勝巳, 吉本恵里, 松本晴年, 酒々井眞澄. 脂肪酸をリードとする新規抗がん物質の開発. **2019 年度「先端モデル動物支援プラットフォーム」成果発表会** 2020 年 2 月、ポスター
6. 安藤さえこ, 深町勝巳, 酒々井眞澄. STAT3 阻

害剤による新規抗がん物質の開発. **第 78 回日本癌学会学術総会** 2019 年 9 月、ポスター

7. 安藤さえこ、吉本恵里、松本晴年、深町勝巳、酒々井眞澄. 脂肪酸をリードとする新規 STAT3 阻害物質の探索. **第 34 回発癌病理研究会** 2019 年 8 月、口頭
8. 安藤さえこ、吉本恵里、松本晴年、深町勝巳、酒々井眞澄. 脂肪酸をリードとする STAT3 阻害薬の開発. **第 26 回日本がん予防学会総会** 2019 年 6 月、ポスター
9. 安藤さえこ、吉本恵里、松本晴年、深町勝巳、酒々井眞澄. 脂肪酸をリードとする STAT3 阻害抗がん物質の cytotoxicity および作用機序の検証. **第 46 回日本毒性学会学術年会** 2019 年 6 月、ポスター
10. 富永サラ、金枝夏紀、市丸嘉、酒々井眞澄、前田徹、中尾誠、藤井広久、吉岡弘毅. ヒト乳がん細胞株に対するクマザサ抽出液の効果. **第 46 回日本毒性学会学術年会** 2019 年 6 月、ポスター

10. その他 (計 0 件)

11. プレスリリース・報道 (計 0 件)

12. 特許 (計 1 件)

1. 酒々井眞澄、飯沼宗和、森田彰. 抗がん剤、特許第 6532730、2019 年

認知症科学分野 令和元年～3 年度

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 齊藤 貴志
 講師 朝光 かおり
 助教 肱岡 雅宣
 特任助教 眞鍋 達也
 技術職員 土肥 名月

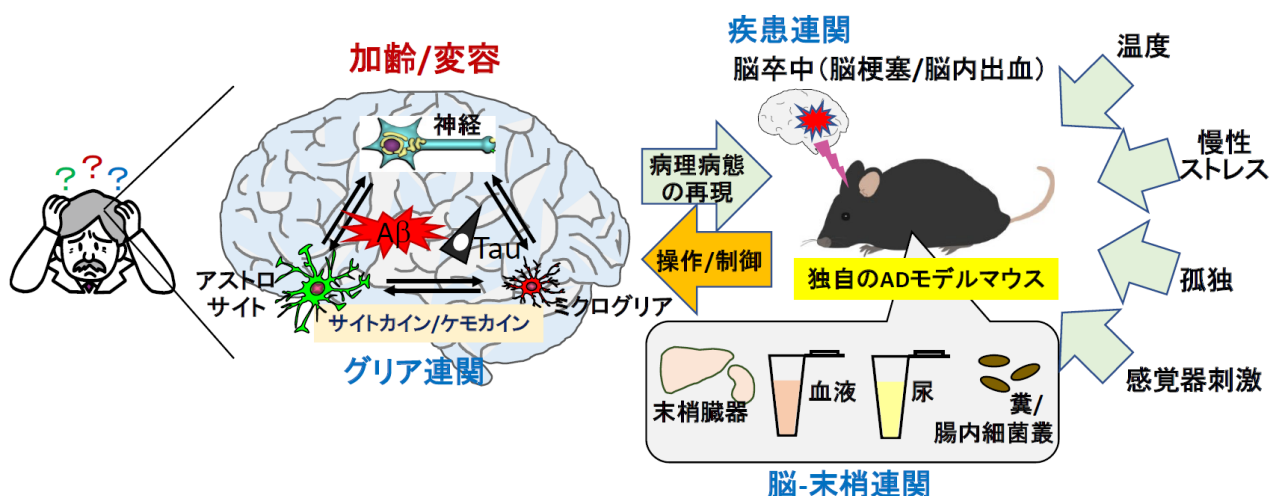
非常勤職員等

事務・技術補佐員 六浦 慶子
 技術補佐員 富田 愛美
 技術補佐員 名倉 郁真 (医3年)
 技術補佐員 徳田 華 (医6年)
 技術補佐員 船橋 由衣 (理2年)

大学院生・研究生/MD-PhD コース学生
 上西 涼平 (修1)

2. 当該年度の研究内容

私たちの研究室では、認知症、特に最も患者数が多いアルツハイマー病 (AD) の病態解明を主要なテーマにしています。AD にはいまだに根本的治療法が存在しないため、少子高齢化社会においてその克服が最も望まれている疾患の一つです。令和元年 10 月の開所以来、グリア関連、脳-末梢関連、疾患関連の 3 つの関連に着目して研究を展開しています。グリア関連については、AD 病理・病態形成に特異的に寄与するグリア細胞の同定およびその機能解明を目指して研究を進めています。特に、我々が開発した AD モデルマウスを研究リソースとして生化学的、病理学的な解析を行っています。脳-末梢関連については、脳の疾患を全身性疾患の一つと見なし、体温や外界ストレス、腸内細菌叢との関係性に着目して研究を開始しました。令和 3 年度から、JST ムーンショット型研究開発事業目標 2「臓器関連の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて」の課題推進チームの一つとして参入し、2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会の実現にむけて研究を展開中です。疾患関連については、認知症と脳卒中 (脳梗塞および脳内出血) との病態相互作用の解析を展開しています。令和 2 年度より、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」領域において、分担研究チーム (代表・東京都医学総合研究所・七田崇チームリーダー) として参入し研究を展開中です。AD モデルマウスを用いた国内外での多くの共同研究も行っています。



病理病態を完全再現するモデルマウスの開発から、3つの関連に着目した病態制御へ

3. 原著論文 (計 70 報)

1. Palomer E, Martin-Flores N, Jolly S, Pascual-Vargas P, Benvegnù S, Podpolny M, Teo S, Vaher K, Saito T, Saido T, Whiting P, *Salinas P: Epigenetic repression of Wnt receptors in AD: a role for Sirtuin2-induced H4K16ac deacetylation of Frizzled1 and Frizzled7 promoters. *Mol Psychiatry* (in press)
2. Marino M, Zhou L, Rincon MY, Callaerts-Vegh Z, Verhaert J, Wahis J, Creemers E, Yshii L, Wierda K, Saito T, Marneffe C, Voytyuk I, Wouters Y, Dewilde M, Duqué SI, Vincke C, Levites Y, Golde TE, Saido TC, Muyltermans S, Liston A, Strooper BD, *Holt MG: AAV-mediated delivery of an anti-BACE1 VHH alleviates pathology in an Alzheimer's disease model. *EMBO Mol Med* (in press)
3. Kaneshiro N, Komai M, Imaoka R, Ikeda A, Kamikubo Y, Saito T, Saido TC, Tomita T, Hashimoto T, Iwatsubo T, Sakurai T, Uehara T, *Takasugi N: Lipid flippase dysfunction as a therapeutic target for endosomal anomalies in Alzheimer's disease. *iScience* (in press)
4. *Kamei N, Hashimoto A, Tanaka E, Murata K, Yamaguchi M, Yokoyama N, Kato M, Oki K, Saito T, Saido TC, Takeda-Morishita M: Therapeutic effects of anti-amyloid β antibody after intravenous injection and efficient nose-to-brain delivery in Alzheimer's disease mouse model. *Drug Deliv Transl Res* (in press)
5. Hao X, Li Z, Li W, Katz J, Michalek S, Barnum SR, Pozzo-Miller L, Saito T, Saido T, Wang Q, Roberson ED, *Zhang P: Periodontal infection aggravates C1q-mediated microglial activation and synapse pruning in Alzheimer's mice. *Frontiers in Immunology* (in press)
6. Watamura N, Kakiya N, Nilsson P, Tsubuki S, Kamano N, Takahashi M, Hashimoto S, Sasaguri H, Saito T, *Saido TC: Somatostatin-evoked A β catabolism in the brain: Mechanistic involvement of α -endosulfine-K_{ATP} channel pathway. *Mol Psychiatry* (in press)
7. Mizuno Y, Abolhassani N, Mazzei G, Saito T, Saido TC, Yamasaki R, Kira J, *Nakabeppu Y: Deficiency of MTH1 and/or OGG1 increases the accumulation of 8-oxoguanine in the brain of the App^{NL-GF-NL-G-F} knock-in mouse model of Alzheimer's disease, accompanied by accelerated microgliosis and reduced anxiety-like behavior. *Neurosci Res* (in press)
8. Hijioka M, Ikemoto Y, Fukao K, Inoue T, Kobayakawa T, Nishimura K, Takata K, Agata K, *Kitamura Y: MEK/ERK signaling regulates reconstitution of the dopaminergic nerve circuit in the planarian *Dugesia japonica*. *Neurochem Res* (in press)
9. de Jesus MSM, Macabeo APG, Ramos JDA, de Leon VNO, Asamitsu K, *Okamoto T: Voacanga globosa spirobisindole alkaloids exert antiviral activity in HIV latently infected cell lines by targeting the NF- κ B cascade: in vitro and in silico investigations. *Molecules* 2022; 27(3): 1078
10. de Paz-Silava SLM, Victoriano-Belvis AFB, Gloriani NG, Hibi Y, Asamitsu K, Okamoto T: In Vitro Antiviral Activity of Mentha cordifolia Plant Extract in HIV-1 Latently Infected Cells Using an Established Human Cell Line. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2022; 38(1): 64-72
11. Futokoro R, *Hijioka M, Arata M, Kitamura Y: Lipoxin A₄ receptor stimulation attenuates neuroinflammation in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Brain Sciences* 2022; 12(2): 162
12. McKee CA, Lee J, Cai Y, Saito T, Saido T, *Musiek ES: Astrocyte deficient in circadian clock gene Bmal1 show enhanced activation responses to amyloid-beta pathology without changing plaque burden. *Sci Rep* 2022; 12: 1796
13. Meier SR, Sehlin D, Roshanbin S, Lim Falk V, Saito T, Saido TC, Neumann U, Rokka J, Eriksson J, *Syvänen S: ¹¹C-PIB and ¹²⁴I-antibody PET provide differing estimates of brain amyloid-beta after therapeutic intervention. *J Nucl Med* 2022; 63: 302-309
14. Zarhin D, Atsmon R, Ruggiero A, Baelooha H, Shoob S, Scharf O, Heim LR, Buchbinder N, Shinikamin O, Shapira I, Styr B, Braun G, Harel M, Sheinin A, Geva N, Sela Y, Saito T, Saido T, Geiger T, Nir Y, Ziv Y, *Slutsky I: Disrupted neural correlates of anesthesia and sleep reveal early circuit dysfunctions in Alzheimer models. *Cell Rep* 2022; 38: 110268
15. Britz J, Ojo E, Dhukhwa A, Saito T, Saido TC, Hascup ER, *Hascup KN, Tischkau SA: Assessing sex-specific circadian, metabolic, and cognitive phenotypes in the A β PP/PS1 and APPNL-F/NL-F models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 85: 1077-1093
16. Mizuno Y, Abolhassani N, Mazzei G, Sakumi K, Saito T, Saido TC, Ninomiya T, Iwaki T, Yamasaki

- R, Kira JI, *Nakabeppu Y: MUTYH activity contributes to microglial activation and impaired neurogenesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 8635088
17. *Minamisawa M, Sato Y, Ishiguro E, Tani ai T, Sakamoto T, Kawai G, Saito T, Saido TC: Amelioration of Alzheimer's disease by gut-pancreas-liver-brain interaction in an App knock-in mouse model. *Life* 2021; 12: 34
 18. Liu X, Zhou Q, Zhang J-H, Wang X, Gao X, Wang K-Y, Saito T, Saido TC, *Azuma K: Microglia-based sex-biased neuropathology in early-stage Alzheimer's disease model mice and the potential pharmacologic efficacy of Dioscin. *Cells* 2021; 10: 3261
 19. Pauls E, Bayod S, Mateo L, Alcalde V, Juan-Blanco T, Sánchez-Soto M, Saido TC, Saito T, Berrenguer-Llargo A, Attolini CS-O, Gay M, de Oliveira E, Duran-Frigola M, *Aloy P: Identification and drug-induced reversion of molecular signatures of Alzheimer's disease onset and progression in App^{NL-G-F}, App^{NL-F}, and 3xTg-AD mouse models. *Genome Med* 2021; 13: 168
 20. Wu X, Saito T, Saido TC, *Barron AM, Ruedl C: Microglia and CD206⁺ border-associated mouse macrophages maintain their embryonic origin during Alzheimer's disease. *Elife* 2021; 10: e71879
 21. Tanaka H, Kondo K, Fujita K, Homma H, Tagawa K, Jin X, Jin M, Yoshioka Y, Takayama S, Masuda H, Tokuyama R, Nakazaki Y, Saito T, Saido T, Murayama S, Ikura T, Ito N, Yamamori Y, Tomii K, Bianchi ME, Okazawa H: HMGB1 signaling phosphorylates Ku70 and impairs DNA damage repair in Alzheimer's disease pathology. *Commun Biol* 2021; 4: 1175
 22. Hoshi K, Ito H, Abe E, Fuwa TJ, Kanno M, Murakami Y, Abe M, Murakami T, Yoshihara A, Ugawa Y, Saito T, Saido TC, Matsumoto K, Yamaguchi Y, Furukawa K, Arai H, Kanai M, Miyajima M, Arai H, Ogawa N, Akatsu H, Hashizume Y, Tateno H, Honda T, *Hashimoto Y: Transferrin biosynthesized in the brain is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Metabolites* 2021; 11: 616
 23. Hata S, Kano K, Kikuchi K, Kinoshita S, Sobu Y, Saito H, Saito T, Saido TC, Sano Y, Taru H, Aoki J, Komano H, Tomita T, Natori S, *Suzuki T: Suppression of amyloid- β secretion from neurons by cis-9, trans-11-octadecadienoic acid, an isomer of conjugated linoleic acid. *J Neurochem* 2021; 159: 603-617
 24. Omagari K, Asamitsu K, Tanaka Y: Application of fluorescent-based technology detecting protein-protein interactions to monitor the binding of hepatitis B virus X protein to DNA-damage-binding protein 1. *Biophys Physicobiol* 2021; 18: 67-77
 25. Inden M, Takagi A, Kitai H, Ito T, Kurita H, Honda R, Kamotani YO, Nozaki S, Wen X, Hijioka M, Kitamura M, *Hozumi I: Kaempferol has potent protective and antifibrillogenic effects for α -synuclein neurotoxicity in vitro. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 11484
 26. Tomás Barrett T, Stangis KA, Saito T, Saido T, *Park KHJ: Neuronal Cell Cycle Re-Entry Enhances Neuropathological Features in AppNLF Knock-In Mice. *J Alzheimers Dis* 2021; 82: 1683-1702
 27. Sato K, Watamura N, Fujioka R, Mihira N, Sekiguchi M, Nagata K, Ohshima T, Saito T, Saido TC, *Sasaguri H: A 3rd generation mouse model of Alzheimer's disease shows early and increased cored plaque pathology composed of wild-type human amyloid β peptide. *J Biol Chem* 2021; 297: 101004
 28. Mazzei G, Abolhassani N, Ikegami R, Haruyama N, Sakumi K, Saito T, Saido TC, *Nakabeppu Y: A high-fat diet exacerbates the Alzheimer's disease pathology in the hippocampus of the App^{NL-F/NL-F} knock-in mouse model. *Aging Cell* 2021; e13429
 29. Benitez DP, Jiang S, Wood J, Wang R, Hall CM, Peerboom C, Wong N, Stringer KM, Vitanova KS, Smith VC, Joshi D, Saito T, Saido TC, Hardy J, Hanrieder J, De Strooper B, Salih DA, Tripathi T, Edwards FA, *Cummings DM: Knock-in models related to Alzheimer's disease: synaptic transmission, plaques and the role of microglia. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 47
 30. Sakakibara Y, Hirota Y, Ibaraki K, Takei K, Tsubokawa Y, Saito T, Saido TC, Sekiya M, *Iijima KM: Widespread reduced density of noradrenergic locus coeruleus axons in the App knock-in mouse model of A β amyloidosis. *J Alzheimers Dis* 2021; 82: 1513-1530
 31. *Sasai K, Tabu K, Saito T, Matsuba Y, Saido TC, Tanaka: Difference in the malignancy between RAS and GLII-transformed astrocytes is associated with frequency of p27^{KIP1}-positive cells in xenograft

- tissues. *Pathol Res Pract* 2021; 223: 153465
32. Takamura R, Mizuta K, Sekine Y, Islam T, Saito T, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Ohshima T, Saito T, *Hayashi Y: Modality specific impairment of hippocampal CA1 neurons of Alzheimer's disease model mice. *J Neurosci* 2021; 41: 5315-5329
 33. Bettegazzi B, Monasor LS, Bellani S, Codazzi F, Restelli L, Colombo A, Deigendesch N, Frank S, Saito T, Saito T, Lammich S, Tahirovic S, Grohovaz F, *Zacchetti D: Casein Kinase 2 dependent phosphorylation of eIF4B regulates BACE1 expression in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis* 2021; 12: 769
 34. Nakamura Y, Yamamoto T, Xu X, Kobayashi S, Tanaka S, Tamitani M, Saito T, Saito TC, *Yano M: Enhancing calmodulin binding to ryanodine receptor is crucial to limit neuronal cell loss in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2021; 11: 7289
 35. Clayton K, Delpech JC, Herron S, Iwahara N, Ericsson M, Saito T, Saito TC, Ikezu S, *Ikezu T: Plaque associated microglia hyper-secrete extracellular vesicles and accelerate tau propagation in a humanized APP mouse model. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 18
 36. Maeda J, Minamihisamatsu T, Shimojo M, Zhou X, Ono M, Matsuba Y, Ji B, Ishii H, Ogawa M, Akatsu H, Kaneda D, Hashizume Y, Robinson JL, Lee VM-Y, Saito T, Saito TC, Trojanowski JQ, Zhang M-R, Suhara T, Higuchi M, *Sahara N: Distinct microglial response against Alzheimer's amyloid and tau pathologies characterized by P2Y12 receptor. *Brain Commun* 2021; 3: fcab011
 37. Doostdar N, Airey J, Radulescu CI, Melgosa-Ecenarro L, Zabouri N, Pavlidi P, Kopanitsa M, Saito T, Saito T, *Barnes SJ: Multi-scale network imaging in a mouse model of amyloidosis. *Cell Calcium* 2021; 95: 102365
 38. Zhou X, Ji B, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Fujinaga M, Zhang M-R, Saito T, Saito TC, Suhara T, Kimura Y, *Higuchi M: PET imaging of colony-stimulating factor 1 receptor: a head-to-head comparison of a novel radioligand, ¹¹C-GW2580, and ¹¹C-CPPC, in mouse models of acute and chronic neuroinflammation and a rhesus monkey. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41: 2410-2422
 39. Kundu P, Torres ERS, Stagaman K, Kasschau K, Okhovat M, Holden S, Ward S, Nevenon KA, Davis BA, Saito T, Saito TC, Carbone L, Sharpton TJ, *Raber J: Integrated analysis of behavioral, epigenetic, and gut microbiome analyses in *App^{NL-F}*, *App^{NL-F}*, and wild type mice. *Sci Rep* 2021; 11: 3678
 40. Taslima F, Jung C-G, Zhou C, Abdelhamid M, Abdullah M, Goto T, Saito T, Saito TC, *Michikawa M: Tooth loss induces memory impairment and gliosis in App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2021; 80: 1687-1704
 41. Sutoko S, Masuda A, Kandori A, Sasaguri H, Saito T, Saito TC, *Funane T: Early identification of Alzheimer's disease in mouse models: Application of deep network algorithm to cognitive behavioral parameters. *iScience* 2021; 24: 102198
 42. Nakano M, Mitsuishi Y, Liu L, Watanabe N, Hibino E, Hata S, Saito T, Saito TC, Murayama S, Kasuga K, Ikeuchi T, Suzuki T, Nishimura M: Extracellular release of ILEI/FAM3C and Amyloid- β is associated with the activation of distinct synapse subpopulations. *J Alzheimers Dis* 2021; 80: 159-174
 43. Salobrar-García E, López-Cuenca I, Sánchez-Puebla L, de Hoz R, Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, Bravo-Ferrer I, Medina V, *Moro MA, Saito TC, Saito T, Salazar JJ, Ramírez JM: Retinal thickness changes over time in a murine AD model *APP^{NL-F/NL-F}*. *Front Aging Neurosci* 2021; 12: 625642
 44. Alam S, Nakano M, Ishihara S, Kakuda N, Miyasaka T, Uchiyama H, Shirai Y, Moniruzzaman M, Saito T, Saito TC, Nishimura M, *Funamoto S: A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 535: 25-32
 45. Sobue A, Komine O, Hara Y, Endo F, Mizoguchi H, Watanabe S, Murayama S, Saito T, Saito T, Sahara N, Higuchi M, Ogi T, *Yamanaka K: Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 1
 46. Vandenabeele M, Veys L, Lemmens S, Hadoux X, Gelders G, Masin L, Serneels L, Theunis J, Saito T, Saito TC, Jayapala M, De Boever P, De Strooper B, Stalmans I, van Wijngaarden P, Moons L, *De Groef L: The *App^{NL-F}*-G-F mouse retina is a site for preclinical Alzheimer's disease diagnosis and research. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 6
 47. Tanaka T, Hirai S, Hosokawa M, Saito T, Sakuma H, Saito T, Hasegawa M, *Okado H: Early-life stress induces the development of Alzheimer's

- disease pathology via angiopathy. *Exp Neurol* 2021; 337: 113552
48. Hark TJ, Rao NR, Castillon C, Basta T, Smukowski S, Bao H, Upadhyay A, Bomba-Warczak E, Nomura T, O'Toole ET, Morgan GP, Ali L, Saito T, Guillermier C, Saido TC, Steinhauser ML, Stowell MHB, Chapman ER, Contractor A, *Savas JN: Pulse-Chase proteomics of the App knockin mouse models of Alzheimer's Disease reveals that synaptic dysfunction originates in presynaptic terminals. *Cell Systems* 2021; 12: 141-158
 49. Saifullah MAB, Komine O, Dong Y, Fukumoto K, Sobue A, Endo F, Saito T, Saido TC, Yamanaka K, *Mizoguchi H: Touchscreen-based location discrimination and paired associate learning tasks detect cognitive impairment at an early stage in an App knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Brain* 2021; 13: 147
 50. Nieraad H, De Bruin N, Arne O, Hofmann MCJ, Schmidt M, Saito T, Saido TC, Gurke R, Schmidt D, Till U, Parnham MJ, *Geisslinger G: Impact of hyperhomocysteinemia and different dietary interventions on cognitive performance in a knock-in mouse model for Alzheimer's disease. *Nutrients* 2020; 12: 3248
 51. De Vidania S, Palomares-Perez I, Frank-Garcia A, Saito T, Saido TC, Draffin J, Szaruga-Bracke M, Chávez-Gutierrez L, Calero M, Medina M, Guix FX, *Dotti CG: Prodromal Alzheimer's Disease: Constitutive upregulation of neuroglobin prevents the initiation of Alzheimer's pathology. *Front Neurosci* 2020; 14: 562581
 52. Chiasseu M, Fesharaki A, Saito T, Saido TC, *Strittmatter SM: Gene-environment interaction promotes Alzheimer's risk as revealed by synergy of repeated mild traumatic brain injury and mouse App knock-in. *Neurobiol Dis* 145, 105059
 53. Latif-Hernandez A, Sabanov V, Ahmed T, Craessaerts K, Saito T, Saido T, *Balschun D: The two faces of synaptic failure in AppNL-G-F knock-in mice. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 100
 54. Jun H, Soma S, Saito T, Saido TC, *Igarashi KM: Disrupted place cells remapping and impaired grid cells in knock-in model of Alzheimer's disease. *Neuron* 2020; 107: 1095-1112
 55. *Narukawa M, Takahashi S, Saito T, Saido TC, Misaka T: Analysis of taste sensitivities in App knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 997-1004
 56. Monasor LS, Müller SA, Colombo AV, Tanriover G, König J, Roth S, Liesz A, Berghofer A, Piechotta A, Prestel M, Saito T, Saido TC, Herms J, Willem M, Haass C, Lichtenthaler SF, *Tahirovic S: Fibrillar A β triggers microglial proteome alterations and dysfunction in Alzheimer mouse models. *ELife* 2020; 9: e54083
 57. Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Ode KL, Saeki Y, Miyamichi K, Isa K, Yokoyama C, Kitaura H, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Saito T, Saido TC, Fukuyama M, Onoe H, Touhara K, Isa T, Kakita A, Shibuyama M, *Ueda HR: Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues. *Nat Commun* 2020; 11: 1982
 58. Sos KE, Mayer MI, Takács VT, Major A, Bardóczi Z, Beres BM, Szeles T, Saito T, Saido TC, Mody I, Freund TF, *Nyiri G: Amyloid β induces interneuron-specific changes in the hippocampus of APPNL-F mice. *PLoS One* 2020; 15: e0233700
 59. Maezono SEB, Kanuka M, Tatsuzawa C, Morita M, Kawano T, Kashiwagi M, Nondhalee P, Sakaguchi M, Saito T, Saido T, *Hayashi Y: Progressive changes in sleep architecture and electroencephalogram in single App knock-in mice and its relations to amyloid- β distribution and learning abilities. *eNeuro* 2020; 7: ENEURO.0093-20.2020
 60. Schedin-Weiss S, Nilsson P, Sandebring-Matton A, Axenus M, Sekiguchi M, Saito T, Winblad B, Saido T, *Tjernberg LO: Proteomics time-course study of APP knock-in mice reveals novel presymptomatic A β 42-induced pathways to Alzheimer pathology. *J Alzheimers Dis* 2020; 75: 321-335
 61. Izumi H, Sato K, Kojima K, Saito T, Saido TC, *Fukunaga K: Oral glutathione administration inhibits the oxidative stress and the inflammatory responses in App^{NL-G-F/NL-G-F} knock-in mice. *Neuropharmacol* 2020; 163: 108026
 62. Hongo N, Takamura Y, Nishimaru H, Matsumoto J, Tobe K, Saito T, Saido TC, *Nishijo H: Astaxanthin ameliorated parvalbumin-positive neuron deficits and Alzheimer's disease-related pathological progression in the hippocampus of App^{NL-G-F/NL-G-F} mice. *Front Pharmacol* 2020; 11: 307
 63. Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada

- S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, *Okazawa H.: YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology. *Nat Commun* 2020; 11: 507
64. Uruno A, Matsumaru D, Ryoike R, Saito R, Kadoguchi S, Saigusa D, Saito T, Saido TC, Kawashima R, *Yamamoto M: Nrf2 Suppresses oxidative stress and inflammation in App knock-in Alzheimer's disease model mice. *Mol Cell Biol* 2020; 40: e00467-19
65. Rice HC, Marcassa G, Chrysidou I, Horr e K, Young-Pearse TL, M ller UC, Saito T, Saido TC, Vassar R, de Wit J, *De Strooper B: Contribution of GABAergic interneurons to amyloid- β plaque pathology in an APP knock-in mouse model. *Mol Neurodegener* 2020; 15: 3
66. Zhang F, Gannon M, Chen Y, Yan S, Zhang S, Feng W, Tao J, Sha B, Liu Z, Saito T, Saido T, Keene CD, Roberson E, Jiao K, Xu H, *Wang Q: Amyloid β hijacks norepinephrine signaling to activate the detrimental GSK3 β /tau cascade. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaay6931
67. Shinohara M, Tashiro Y, Shinohara M, Hirokawa J, Suzuki K, Onishi-Takeya M, Mukouzono M, Takeda S, Saito T, Fukumori A, Saido TC, Morishita R, *Sato N: Increased levels of A β 42 decrease the lifespan of *ob/ob* mice with dysregulation of microglia and astrocytes. *FASEB J* 2020; 34: 2425-2435
68. Kato H, Asamitsu K, Sun W, Kitajima S, Yoshizawa-Sugata N, Okamoto T, Masai H, *Poellinger L: Cancer-derived UTX TPR mutations G137V and D336G impair interaction with MLL3/4 complexes and affect UTX subcellular localization. *Oncogene* 2020; 39(16): 3322-3335
69. Wong RWJ, Tan TK, Amanda S, Ngoc PCT, Leong WZ, Tan SH, Asamitsu K, Hibi Y, Ueda R, Okamoto T, Ishida T, Iida S, *Sanda T: Feed-forward regulatory loop driven by IRF4 and NF- κ B in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2020; 135(12): 934-947
70. Aladeokin AC, Akiyama T, Kimura A, Kimura Y, Takahashi-Jitsuki A, Nakamura H, Makihara H, Masukawa D, Nakabayashi J, Hirano H, Nakamura F, Saito T, Saido T, *Goshima Y: Network-guided

analysis of hippocampal proteome identifies novel proteins that colocalize with A β in a mice model of early-stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2019; 132: 10463

4. 著書・総説 (計 4 報)

1. Sasaguri H, Hashimoto S, Watamura N, Sato K, Takamura R, Nagata K, Tsubuki S, Ohshima T, Yoshiki A, Sato K, Kumita W, Sasaki E, Kitazume S, Nilsson P, Winblad B, *Saito T, Iwata N, Saido TC: Recent advances in the modeling of Alzheimer's disease. *Front Neurosci* (in press)
2. *Nagata K, Saito T, Saido TC, Morihara T: Biology of splicing in Alzheimer's disease research. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 79-84
3. *齊藤貴志: マウスモデルにおける A β 、タウ、そして ApoE. *Dementia Japan* 2021; 35: 18-25
4. *齊藤貴志: 次世代型アルツハイマー病モデルマウスの開発からの応用展開. *Nagoya Med J* 2020; 56: 247-254
5. *齊藤貴志: 脳老化制御による健康寿命延長の可能性「生物の寿命延長～老化・長寿命の基盤研究最前線～」南野徹監修 2022年3月発刊

5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 6 件)

1. 齊藤貴志、富山貴美: シンポジウム「神経変性・精神疾患克服を目指すアカデミア・バイオベンチャー」第 40 回日本認知症学会学術集会 2021 年 11 月、オーガナイザー・座長
2. 齊藤貴志、野中隆: シンポジウム「神経炎症を見る、制御する～グリアテクノロジー」第 39 回日本認知症学会学術集会 2020 年 11 月、オーガナイザー・座長
3. 齊藤貴志: 第 1 回認知症バイオマーカー研究会 2020 年 10 月、オーガナイザー・座長
4. 齊藤貴志、富田泰輔: シンポジウム「メカのバイオロジーと physical medicine」第 38 回日本認知症学会学術集会 2019 年 11 月、オーガナイザー・座長
5. 齊藤貴志、村松里衣子: シンポジウム「脳内インフラストラクチャー: 脳細胞社会の恒常性維持機構と物流システムを担う機能維持構造体」第 92 回日本生化学会 2019 年 9 月、オーガナイザー・座長
6. 齊藤貴志、富田泰輔: シンポジウム「Understanding the homeostatic maintenance mechanisms and logistics of cellular community in

the brain “Brain Infrastructure”」**Neuro2019** 2019年7月、オーガナイザー・座長

6. 国際学会等における招待講演 (計0件)

7. 国内学会等における招待講演 (計6件)

1. 齊藤貴志: 教育講演「アルツハイマー病モデルマウスの開発とその問題点、そして今後の展開」第55回日本実験動物技術者協会総会 2021年10月
2. 齊藤貴志: 特別講演「アルツハイマー病の脳内環境を知る」第73回日本薬理学会西南部会 2020年11月
3. 齊藤貴志: 講演「アルツハイマー病の克服を目指して～モデルマウスの開発からの応用展開」第68回脳の医学・生物学研究会 2020年2月
4. 齊藤貴志: 講演「アルツハイマー病の発症機構の解明を目指して」第3回医・理・工連携みらい会議 2019年11月
5. 齊藤貴志: 講演「アルツハイマー病異常タンパク質蓄積病態の伝播モデル」第41回神経組織培養研究会 2019年11月
6. 齊藤貴志: シンポジウム「アルツハイマー病モデルマウスの開発からの応用展開」第29回日本医療薬学会年会 2019年11月

8. 国際学会等における発表 (計6件)

1. Hart DW, Saito T, Saido TC, Lesné SE: Novel inhibitory network remodeling in knock-in models of Alzheimer’s disease. **AD/PD2022**, March/2022, Poster
2. Andersson E, Saito T, Saido TC, Blennow K, Zetterberg H, Hansson O: Reduced CSF Ab42 and Aβ42/Aβ40 ratio during early cerebral amyloid deposition in the *App*^{NL-F} knock-in mouse model of Alzheimer’s disease. **AD/PD2022**, March/2022, Poster
3. Morrissey ZD, Zhan L, Ajilore O, Saido T, Saito T, Leow A, Lazarov O: Age-related changes in mice with a single copy insertion of human *App* with familial Alzheimer’s disease mutations using diffusion tensor imaging. **SFN2022**, November/2022, Poster
4. Salobar-García E, Sánchez-Puebla L, López-Cuenca I, Fernández-Albarral JA, Rojas P, de Hoz R, Ramírez AI, Salazar JJ, Bravo-Ferrer I, Medina V, Moro MA, Saido TC, Saito T, Ramirez JM:

Retinal changes in the *App*^{NL-F/NL-F} mouse model: a SD-OCT study from 6 months to 20 months of age. **GLIA 2021**, July/2021, Poster

5. Sutoko S, Masuda A, Kandori A, Sasaguri H, Saito T, Saido TC, Funane T: Use of deep neural network algorithm on cognitive behavioral parameters to early identify Alzheimer’s disease: An animal study. **SFN2021**, January/2021, Poster
6. Nieraad H, de Bruin N, Arne O, Josephine Hofmann MC, Schmidt M, Saito T, Saido TC, Gurke R, Schmidt D, Till U, Parnham MJ, Geisslinger G: Impact of hyperhomocysteinemia and different dietary interventions on cognitive performance in a knock-in mouse model for Alzheimer’s disease. **The 33rd ECNP Congress**, September/2020, Poster

9. 国内学会等における発表 (計30件)

1. 斎藤祐見子、小林勇喜、齊藤貴志、西道隆臣「次世代型アルツハイマー病モデルマウスを用いた神経細胞一次繊毛動態の解析」第95回日本薬理学会 2022年3月、ポスター
2. 肱岡雅宣、懷理紗、荒田萌衣、香月博志、北村佳久「ロイコトリエン B₄ およびリポキシン A₄ 産生系調節が脳内出血病態に与える作用」日本薬学会 第142年会 2022年3月、ポスター
3. 齊藤貴志「グリア応答/神経炎症とアルツハイマー病」第40回日本認知症学会学術集会 2021年11月、口頭
4. 田中智子、平井志伸、細川雅人、齊藤貴志、西道隆臣、佐久間啓、長谷川成人、岡戸晴生「加齢性脳機能障害における発達期要因の解明」第40回日本認知症学会学術集会 2021年11月、ポスター
5. 北爪しのぶ、齊藤貴志、西道隆臣「血中の Aβ およびその関連分子の由来」第40回日本認知症学会学術集会 2021年11月、ポスター
6. 岩田優実、伊藤慎悟、金子由依、緒方星陵、齊藤貴志、西道隆臣、増田豪、大槻純男「*App* ノックイン型アルツハイマー病モデルマウス肝臓における薬物代謝・輸送関連タンパク質発現変動の解明」第36回日本薬物動態学会 2021年11月、ポスター
7. 岩下夏未、野崎空、肱岡雅宣、文小鵬、北村佳久「α-シヌクレイン凝集体のクリアランスにおけるガランタミンの作用解析」第71回日本薬学会関西支部大会 2021年10月、ポスター

8. Ochi S, Saito T, Saido TC, Inuma K, Azuma K, Kubo K 「The potential role of early tooth loss in the pathogenesis of the App knock-in mouse model of Alzheimer's disease.」第 44 回日本神経科学学会 2021 年 7 月、ポスター
9. Nozaki S, Hijioka M, Iwashita N, Namba J, Wen X and Kitamura Y 「Galantamine inhibits the accumulation of α -synuclein by autophagy activation」第 44 回日本神経科学学会 2021 年 7 月、ポスター
10. 古川奈々花, 宇留野晃, 齋藤律水, 三枝大輔, 齋藤貴志, 西道隆臣, 本橋ほづみ, 山本雅之 「アルツハイマー病における脳内グルタチオンおよびアミノ酸代謝の検討」第 87 回日本生化学会東北支部例会 2021 年 5 月、口頭
11. 松丸大輔, 宇留野晃, 領家梨恵, 齋藤律水, 門口詩織, 三枝大輔, 齋藤貴志, 西道隆臣, 川島隆太, 山本雅之 「KEAP1-NRF2 制御系の活性化とアルツハイマー病病態」第 141 回日本薬学会年会 2021 年 3 月、口頭
12. 朝光かおり, 岡本尚, 広川貴次 「特異的 CDK9 ポケット構造を標的とした新規 HIV 治療薬の開発」第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月、ポスター
13. 祖父江頭, 小峯起, 遠藤史人, 村山繁雄, 齋藤貴志, 西道隆臣, 山中宏二 「アルツハイマー病におけるミクログリアのカンナビノイド受容体 2 型を介した神経炎症調節機構について」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
14. Ting W, Sobue A, Komine O, Saito T, Saido T, Yamanaka K 「Effect of Dimethyl Fumarate on the neuroinflammation in App Knock-in mouse」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
15. 下川梨津子, 小峯起, 伊藤綾香, 祖父江頭, 齋藤貴志, 西道隆臣, 菅波孝祥, 山中宏二 「アルツハイマー病モデルにおける神経炎症に対する全身炎症が与える影響の検討」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
16. 榊原泰史, 茨木京子, 竹井喜美, 齋藤貴志, 西道隆臣, 関谷倫子, 飯島浩一 「ノックインマウスにおける青斑核神経投射と neurovascular coupling の変化の解析」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
17. Alam Shahnur, 中野将希, 石原聖子, 宮坂知宏, 角田伸人, 齋藤貴志, 西道隆臣, 西村正樹, 舟本 聡 「なぜ A β 沈着は脳で多く小脳で少ないのか?—小脳からの盛んな A β 排出—」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
18. 林理沙, 羽田沙緒里, 齋藤貴志, 春日健作, 西道隆臣, 池内健, 鈴木利治 「p3-A1c β 機能部位遺伝子変異の評価」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
19. Abdelhamid M, Jung C-G, Kuhara T, Zhou C, Taslima F, Abdullah M, Saito T, Saido TC, Michikawa M 「Effect of *Bifidobacterium breve* strain MCC1274 on Alzheimer's disease pathogenesis」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
20. 奥江紗知子, 高橋舞, 齋藤貴志, 西道隆臣, 増澤 (尾崎) 依, 細野崇, 関泰一郎 「Fish oil は抗肥満作用を介して AD 病態を予防する」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
21. 田中智子, 平井志伸, 細川雅人, 齋藤貴志, 西道隆臣, 佐久間啓, 長谷川成人, 岡戸晴生 「加齢性脳機能障害における発達期要因の解明」第 39 回日本認知症学会 2020 年 11 月、ポスター
22. 奥江 紗知子, 高橋 舞, 折原 陸, 齋藤 貴志, 西道 隆臣, 三浦 徳, 増澤 (尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎 「魚油のアルツハイマー病予防効果に関する研究」第 25 回日本フードファクター学会 2020 年 11 月、ポスター
23. 多胡哲郎, 豊原潤, ソウエイソウ, 龍田真帆, 新崎智子, 柳井修一, 遠藤昌吾, 齋藤貴志, 西道隆臣, 田中浩士 「¹⁸F-標識ネオペンチルスチリルピリジンアミロイド- β PET プローブの生物学的評価」第 60 回日本核医学会 2020 年 11 月、ポスター
24. 齋藤貴志 「アルツハイマー病病態形成における認識・選別インフラの役割」第 93 回日本生化学会 2020 年 9 月、口頭
25. 齋藤貴志 「Towards prevention and treatment of Alzheimer's disease」第 63 回日本神経化学会 2020 年 9 月、口頭
26. 橋本彩花, 田中恵里奈, 村田加帆, 山口舞佳, 横山夏季, 坂東秀美, 亀井敬泰, 齋藤貴志, 西道隆臣, 武田真莉子 「アルツハイマー病治療効果を高める抗アミロイド β 抗体薬の投与経路の比較評価: APP ノックインマウスを用いた検討」第 36 回日本 DDS 学会学術集会 2020 年 8 月、ポスター
27. 齋藤貴志 「Recognition and communication of glial cells underlying pathogenesis of Alzheimer's disease」第 43 回日本神経科学会 2020 年 7 月、口頭
28. 齋藤貴志 「マウスモデルにおける A β , ApoE, タウ」第 38 回日本認知症学会学術集会 2019 年 11 月、口頭
29. 金子由依, 伊藤慎悟, 緒方星陵, 八木遼太郎,

高畑智宏、岩田優実、大塚光海、齊藤貴志、西道隆臣、増田豪、大槻純男「次世代型アルツハイマー病モデルマウスにおける網羅的な血中蛋白質発現変動の解明」**第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム** 2019年10月、ポスター

30. 大塚光海、伊藤慎悟、緒方星陵、八木遼太郎、上村立記、金子由依、齊藤貴志、西道隆臣、増田豪、大槻純男「次世代型アルツハイマー病モデルマウス腎臓における網羅的な薬物動態関連タンパク質の発現変動の解明」**第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム** 2019年10月、ポスター

10. その他 (計0件)

11. プレスリリース・報道 (計2件)

1. 新聞報道「研究現場発：認知症の克服を目指して」中部経済新聞 (2020年2月12日)
2. 新聞報道「医人伝：アルツハイマー病モデルマウスを開発」中日新聞 (2019年12月24日)

12. 特許 (計0件)

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 山川 和弘
 講師 鈴木 俊光
 学内講師 金澤 智
 特任助教 山形 哲司
 技術職員 日比 悠里名

非常勤職員等

研究員 三浦 陽子
 技術補佐員 仁田峠 純子
 事務 小川 聡子

大学院生・研究生/MD-PhD コース学生
 宇佐美 諄 (医1年)

客

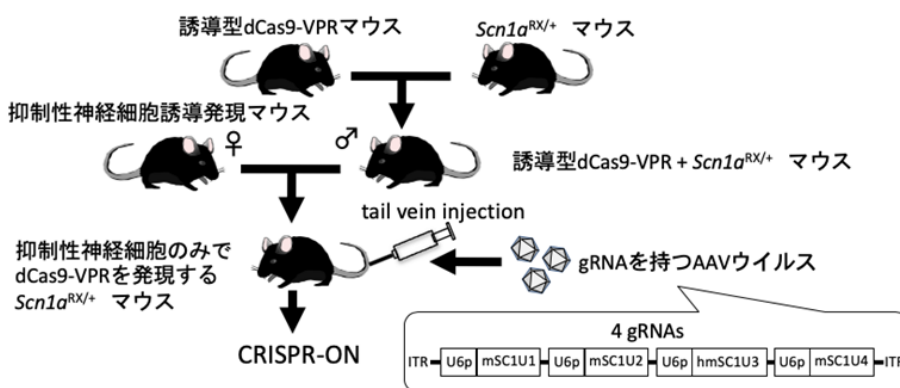
2. 当該年度の研究内容

(山川グループ)

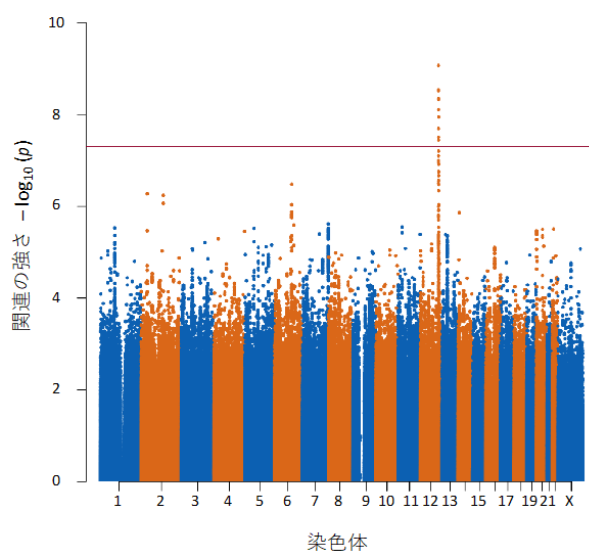
てんかん・自閉症・知的障害を合併するドラベ症候群のモデルマウスである電位依存性ナトリウムチャネル Nav1.1 をコードする *SCN1A* 遺伝子ナンセンス変異導入マウスにおいて任意の遺伝子の転写を効率よく促進させる

ることができる CRISPR-ON と呼ぶ技術により抑制性神経細胞のみで *Scn1a* 遺伝子の発現を亢進させて、半減している Nav1.1 を補うことで同マウスで見られるてんかん発作、突然死、不安行動などを改善させることに成功しました (図1) (Yamagata et al., *Neurobiol Dis* 141:104954, 2020; プレスリリース 2020年5月25日)。

また、558人の発達障害患者のゲノムDNAの全エクソーム解析およびターゲットシーケンス解析により新規発達障害責任遺伝子候補を多数同定し、さらにそのうちの機能が関連する2つの遺伝子のノックアウト疾患モデルマウスがてんかんおよび発達障害に関連する症状を再現することを発見しました (Suzuki et al., *Ann Clin Transl Neurol* 7:1117-1131, 2020; プレスリリース 2020年6月17日)。加えて、日本人てんかん患者1,825人のゲノムDNAを用いて全ゲノム関連解析 (GWAS) を行い、てんかん発症に関わる新規の遺伝子領域を12番染色体長腕12q24に同定しました。(図2) (Suzuki et al., *Epilepsia* 62:1391-1400, 2021; プレスリリース 2021年4月29日)。



[図1] *Scn1a*^{RX/+} マウスにおける抑制性神経細胞特異的 CRISPR-ON の流れ図。



[図2] てんかんの全ゲノム関連解析 (GWAS) の結果。12番染色体に全ゲノム関連解析の有意水準を満たすシグナルを同定した。

その他、15報の原著論文を發表しました（原著論文の項、参照）。

（金澤グループ）

当グループが樹立したリウマチ肺モデル（induced-rheumatoid arthritis-associated lung disease mouse model, iRA-ILD）に進行性線維化を伴う間質性肺疾患治療薬、ニンテダニブを投与し、リウマチ肺が実際に改善することを見出しました。また前がん状態にあると考えられる移動性を獲得した肺上皮細胞がどのような特徴を持つのかを明らかとしました。ニンテダニブは、これまで線維芽細胞の増殖性を抑えることで、肺線維症を改善すると考えられていましたが、これに加えこの移動性を獲得した肺上皮細胞を消失させる効果も併せ持つことを証明しました（図1参照、Miura, Y., et al. (2021). ERJ Open Res 7(4).）。

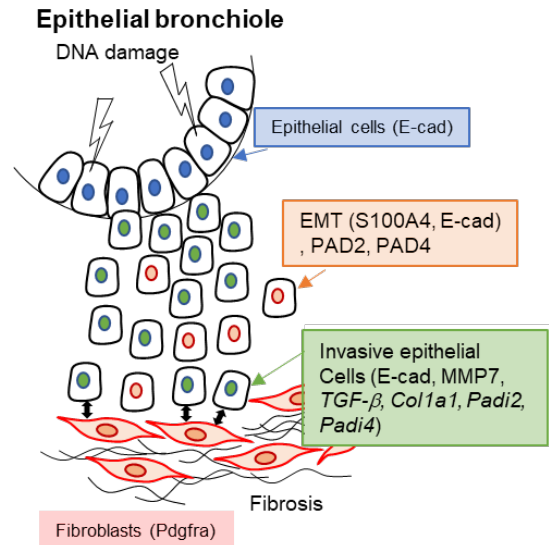


図1 間質性肺炎に伴う、移動性を獲得した肺上皮細胞の特徴を明らかにしました。

また新たに iUIP マウスモデル（induced-usual interstitial pneumonia）を作出しました。このモデルは、難治性疾患、特異性肺線維症を発症する世界で初めてのモデルであります。蜂巢肺構造と呼ばれる非常に重篤な肺線維状態を示すため、このモデルにおける病態の変遷をたどることで、新たな治療薬の評価や開発などに結び付くことが期待できます（図2参照、Miura, Y., et al. (2022). Life Sci Alliance 5(1): e202101059., プレスリリース 2022年2月22日、オーストラリア、モナーシュ大学薬学部との共同研究成果）。

このマウスの解析から、SARS-CoV-2 感染時の肺炎重篤化のメカニズムを明らかにできることが分かり、現在この点についても検討を進めています。

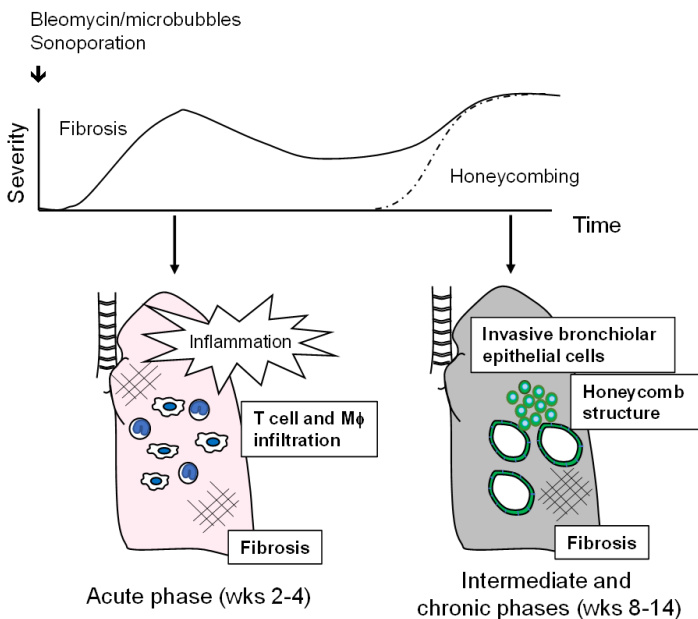


図2 iUIP マウスモデルでは、蜂巢肺構造（Honeycombing）を特徴とする重篤な線維化状態（急性と慢性の2相性）を示します。現在このマウスを用い、新たな肺線維症の治療薬の評価、開発を進めています。

3. 原著論文 (計 21 報)

(山川グループ)

1. Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K). Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021; 108(10): 2024.
2. Koko M, Krause R, Sander T, Bobbili DR, Nothnagel M, *May P, *Lerche H; Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K). Distinct gene-set burden patterns underlie common generalized and focal epilepsies. *EBioMedicine.* 2021; 72: 103588.
3. Nakajima K, Ishiwata M, Weitemier AZ, Shoji H, Monai H, Miyamoto H, Yamakawa K, Miyakawa T, McHugh TJ, *Kato T. Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2, endoplasmic reticulum Ca²⁺ pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyper-dopaminergic state. *Hum Mol Genet.* 2021; 30(18): 1762-1772.
4. Stevelink R, *Luykx JJ, Lin BD, Leu C, Lal D, Smith AW, Schijven D, Carpay JA, Rademaker K, Rodrigues Baldez RA, Devinsky O, Braun KPJ, Jansen FE, Smit DJA, Koeleman BPC; International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies; Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K). Shared genetic basis between genetic generalized epilepsy and background electroencephalographic oscillations. *Epilepsia.* 2021; 62(7): 1518-1527.
5. Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K). Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021; 108(6): 965-982.
6. Suzuki T, Koike Y, Ashikawa K, Otomo N, Takahashi A, Aoi T, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Kamatani Y, Momozawa Y, Terao C, *Yamakawa K. Genome-wide association study of epilepsy in a Japanese population identified an associated region at chromosome 12q24. *Epilepsia.* 2021; 62(6): 1391-1400.
7. Shimizu R, *Ishihara K, Kawashita E, Sago H, Yamakawa K, Mizutani KI, Akiba S. Decrease in the T-box1 gene expression in embryonic brain and adult hippocampus of down syndrome mouse models. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 535: 87-92.
8. Suzuki T, Inoue I, *Yamakawa K. Epilepsy protein Efhc1/myoclonin1 is expressed in cells with motile cilia but not in neurons or mitotic apparatuses in brain. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 22076.
9. Kato H, *Kushima I, Mori D, Yoshimi A, Aleksic B, Nawa Y, Toyama M, Furuta S, Yu Y, Ishizuka K, Kimura H, Arioka Y, Tsujimura K, Morikawa M, Okada T, Inada T, Nakatochi M, Shinjo K, Kondo Y, Kaibuchi K, Funabiki Y, Kimura R, Suzuki T, Yamakawa K, Ikeda M, Iwata N, Takahashi T, Suzuki M, Okahisa Y, Takaki M, Egawa J, Someya T, Ozaki N. Rare genetic variants in the gene encoding histone lysine demethylase 4C (KDM4C) and their contributions to susceptibility to schizophrenia and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2020; 10(1): 421.
10. *Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan S, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto YI, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M. Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8(1): 206.
11. Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, *Hoshino M. DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Sci Adv.* 2020; 6(36): eaba1693.
12. Arima-Yoshida F, Raveau M, Shimohata A, Amano K, Fukushima A, Watanabe M, Kobayashi S, Hattori S, Usui M, Sago H, Mataga N, Miyakawa T, *Yamakawa K, *Manabe T. Impairment of spatial memory accuracy improved by Cbr1 copy number resumption and GABA_B receptor-dependent enhancement of synaptic inhibition in Down syndrome model mice. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 14187.
13. Heyne HO, Baez-Nieto D, Iqbal S, Palmer DS, Brunklaus A, May P; Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K), Johannesen KM, Lauxmann S, Lemke JR, Møller RS, Pérez-Palma E, Scholl UI, Syrbe S, Lerche H, Lal D,

- Campbell AJ, Wang HR, Pan J, *Daly MJ. Predicting functional effects of missense variants in voltage-gated sodium and calcium channels. *Sci Transl Med*. 202; 12(556): eaay6848.
14. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, Zhou Y, Cheng F, Saarentaus E, Nürnberg P, Stevelink R, Daly MJ, Palotie A, *Lal D; Epi25 Collaborative (including Suzuki T, Yamakawa K). Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain*. 2020; 143(7): 2106-2118.
 15. Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tatsukawa T, Mazaki E, Shimohata A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Kaneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki N, Kano M, Shimoji T, *Matsumoto N, *Yamakawa K. A recurrent PJA1 variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7(7): 1117-1131.
 16. Yamagata T, Raveau M, Kobayashi K, Miyamoto H, Tatsukawa T, Ogiwara I, Itohara S, Hensch TK, *Yamakawa K. CRISPR/dCas9-based Scn1a gene activation in inhibitory neurons ameliorates epileptic and behavioral phenotypes of Dravet syndrome model mice. *Neurobiol Dis*. 2020; 141: 104954.
 17. Kogiso H, Raveau M, Yamakawa K, Saito D, Ikeuchi Y, Okazaki T, Asano S, Inui T, Marunaka Y, *Nakahari T. Airway Ciliary Beating Affected by the *Pcp4* Dose-Dependent $[Ca^{2+}]_i$ Increase in Down Syndrome Mice, Ts1Rhr. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6): 1947.
 18. Leu C, Stevelink R, Smith AW, Goleva SB, Kanai M, Ferguson L, Campbell C, Kamatani Y, Okada Y, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Koeleman BPC, Lerche H, Jehi L, Davis LK, Najm IM, Palotie A, Daly MJ, Busch RM; Epi25 Consortium(including Suzuki T, Yamakawa K), *Lal D. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain*. 2019; 142(11): 3473-3481.
(金澤グループ)
 19. Miura Y, Lam M, Bourke JE, *Kanazawa S. Bimodal fibrosis in a novel mouse model of bleomycin-induced usual interstitial pneumonia. *Life Sci Alliance*. 2021; 5(1): e202101059.
 20. Miura Y, Ohkubo H, Niimi A, *Kanazawa S. Suppression of epithelial abnormalities by nintedanib in induced-rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease mouse model. *ERJ Open Res*. 2021 Dec 6;7(4):00345-2021.
 21. Terasaki Y, Terasaki M, Kanazawa S, Kokuho N, Urushiyama H, Kajimoto Y, Kunugi S, Maruyama M, Akimoto T, Miura Y, Igarashi T, Ohsawa I, Shimizu A. Effect of H₂ treatment in a mouse model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(10): 7043-7053.
- #### 4. 総説・著書 (計 2 報)
- (山川グループ)
1. *山川和弘:てんかんと自閉スペクトラム症の本態を探る *脳と発達* 2022; 54: 11-7.
- (金澤グループ)
2. Miura Y, *Kanazawa S. Osteochondrogenesis derived from synovial fibroblasts in inflammatory arthritis model. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 7.
 3. 三浦陽子, *金澤智:間質性肺炎モデルマウスの構築 *分子呼吸器病* 2020; 24(1): 16-49.
- #### 5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 0 件)
- #### 6. 国際学会等における招待講演 (計 1 件)
- (山川グループ)
1. Yamakawa K. 特別講演「Molecular genetics of epilepsy and autism: Model studies for SCN1A, SCN2A, STXBP1.」 *Xiangya International Pediatric Neurology Forum* China 2021 年 11 月
(金澤グループ)
- #### 7. 国内学会等における招待講演 (計 6 件)
- (山川グループ)
1. 山川和弘「てんかん・自閉症の発症機序: SCN1A, SCN2A, STXBP1」 *脳の医学生物学研究会* 2021 年 9 月
 2. 山川和弘「てんかんと発達障害の分子遺伝学」 *茨城てんかん懇話会* 2021 年 7 月
 3. 山川和弘「てんかん・発達障害の発症神経回路」 *生理研研究会* 2021 年 2 月
 4. 山川和弘 教育講演 10「てんかんと自閉症の本態を探る」 *第 62 回日本小児神経学会学術集会* 2020 年 10 月
 5. 山川和弘 「てんかんと発達障害の原因遺伝子と発症メカニズム」 *先端モデル動物支援発表会*

2020年2月

6. 山川和弘 招待講演「てんかんと発達障害: 原因遺伝子と発症メカニズム」愛知県医療療育総合センター発達障害研究所セミナー 2019年11月
(金澤グループ)

8. 国際学会等における発表 (計 3 件)

(山川グループ)

(金澤グループ)

1. Miura Y, Kanazawa S, Ohkubo H, Niimi A, Uematsu K. 「Effects of Nintedanib on Gene Expression in Lungs of a Mouse Model of Interstitial Pneumonia: Comprehensive Analysis by Next-generation Sequencer, Shintaro Mikami1.)」 ATS 2020 Philadelphia, 2020年5月
2. Kanazawa S, Miura Y, Lam M, Bourke EJ. 「Bimodal fibrosis in induced-usual interstitial pneumonia mouse model (D1CC x D1BC mouse).」 ATS 2020 Philadelphia, 2020年5月
3. Miura Y, Ohkubo H, Niimi A, Kanazawa S. 「Nintedanib attenuates interstitial pneumonia in a mouse model with UIP features.」 ATS 2020 Philadelphia, 2020年5月

9. 国内学会等における発表 (計 22 件)

(山川グループ)

1. Kerith-Rae Dias,.. Suzuki T, Yamakawa K, .. Tony Roscioli, et al. 「De Novo Missense and Truncating Variants in ZMYND8 Result in a Distinctive Neurodevelopmental Disorder.」 ASHG annual meeting (Web 開催) 2021年10月、口頭
2. 山川和弘 一般公演 6「側頭葉てんかん原因遺伝子同定と発症機構の解明」第66回日本人類遺伝学会 2021年10月、口頭
3. 山川和弘 セッション「てんかん症候群診断における遺伝子解析の意義: てんかんへの遺伝的背景の寄与は大きい - その理解の大切さ」第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月、口頭
4. 山形哲司, 山川和弘 「Nav1.1分布解析とNav1.1発現量増加によるドラベ症候群遺伝子治療の試み」第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月、口頭
5. 鈴木俊光, 井上育代, 山川和弘 「若年ミオクローンてんかん原因タンパクは神経細胞でなく運動性繊毛細胞で発現する」第54回日本てんかん学会学術集会 2021年9月、口頭

6. Miyazaki H, Tatsukawa T, Hirai Y, Karube F, Miyasaka T, Fujiyama F, Yamakawa K, Nukina N 「Tracing and immunohistochemical study of the cortico-nigral projection in the mouse brain.」 日本神経科学大会 2021年7月、口頭
7. Suzuki T, Tatsukawa T, Hisatsune C, Mikoshiba K, Yamakawa K 「Mice with Scn2a deficiency specifically in striatal medium spiny neurons displayed decreased anxiety and mild impairments of social behavior.」 日本神経科学大会 2021年7月、口頭
8. 鈴木俊光, 鈴木敏史, 三宅紀子, 鶴崎美徳, 久島周, Branko Aleksic, 椎野智子, 豊田倫子, 岩山佳美, 中岡健太郎, 大守伊織, 廣瀬伸一, 兼子直, 井上有史, 吉川武男, 尾崎紀夫, 狩野方伸, 下地武義, 松本直通, 山川和弘 「角頭蓋および神経発達障害の反復性 PJA1 遺伝子へミ接合性変異 (A recurrent PJA1 hemizygous variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders)」日本人類遺伝学会第65回大会 2020年11月、口頭
9. Miyazaki H, Tatsukawa T, Yamakawa K, Nukina N. 「A novel unmyelinated fiber projection to substantia nigra. (黒質に投射する新規中枢無髄神経回路の探索)」日本神経科学大会 2020年7月、口頭
10. Suzuki T, Yamakawa K 「Myoclonin1 deficiency in ependymal cells increases seizure susceptibility. (上衣細胞における myoclonin1 の欠損はけいれん感受性を上昇させる)」日本神経科学大会 2020年7月、口頭
(金澤グループ)
11. 金澤智, 三浦陽子 「Tyrosine kinase inhibitor, nintedanib は上皮間葉転換 Pad4+気管支上皮細胞を消失させリウマチ肺を改善する(Tyrosine kinase inhibitor, nintedanib ameliorates rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease by reducing peptidyl deiminase 4+ alveolar epithelial cells with epithelial-mesenchymal transition)」第44回日本分子生物学会 2021年12月、ポスター
12. 三浦陽子, 金澤智 「CTLA-4 Ig はリンパ節における B 細胞を減少させ、抗体産生能を抑制する(CTLA-4 Ig suppresses antibody production by decreasing the percentage of B cells in lymph nodes.)」第44回日本分子生物学会 2021年12月、ポスター
13. 三浦陽子, 金澤智 「アバタセプトはリンパ節における B 細胞を減少させ、抗体産生能を抑制する」第42回日本炎症・再生医学会 2021年

7月、ポスター

14. 金澤 智, 三浦陽子「抗線維化薬ニンテダニブは、関節リウマチ関連間質性肺炎疾患モデル(iRA-ILD)における肺線維症を改善した」第65回日本リウマチ学会 2021年4月、口頭
15. 三浦陽子, 金澤 智「iUIP マウスモデル由来 PCLS ex vivo 培養を用いた線維化状態の比較検討」第61回日本呼吸器学会 2021年4月、口頭
16. 中野暁子、大久保仁嗣、三浦陽子、金澤智、福光研介、福田 悟史、金光 慎寛、上村 剛大、田尻 智子、前野 健、伊藤穰、新実彰男「pp537 IPF における誘発喀痰中マクロファージサブタイプのニンテダニブ治療後の変動」第60回 日本呼吸器学会学術講演会 2020年9月、ポスター
17. 三浦陽子、金澤智「特発性肺線維症様病態を示す induced-UIP マウスモデルにおける線維化領域および血管形成阻害の解析」第60回 日本呼吸器学会学術講演会 2020年9月、ポスター
18. 三浦陽子、大久保仁嗣、新実彰男、金澤智「iUIP マウスモデルにおけるニンテダニブ投与の特発性肺線維症様病態に対する抑制効果検討」第60回日本呼吸器学会学術講演会 2020年9月、ポスター
19. 三浦陽子、金澤智「ニンテダニブは抗炎症作用および抗線維化作用を有し、関節リウマチ関連肺疾患モデル(D1CCxD1BC マウス)でみられる線維化を抑制する、第41回日本炎症・再生医学会 2020年7月、ポスター
20. 三浦陽子、金澤智「新規間質性肺炎マウスモデル(induced-UIP model)を用いた細気管支上皮細胞異形成による肺線維症の発症機序」第42回日本分子生物学会 2019年12月、ポスター
21. 武仲敏子、三浦陽子、金澤智「間質性肺炎マウスモデル(iUIP マウス)由来繊維芽細胞は PDGFRa を高発現し病態発症に関わる」第42回日本分子生物学会 2019年12月、ポスター
22. 三浦陽子、金澤智「関節炎症時における一部の繊維芽細胞は骨・軟骨前駆細胞の性質を有し、異所性の骨分化へと進む」第42回日本分子生物学会 2019年12月、ポスター

10. その他 (計1件)

(山川グループ)

1. (社会貢献) 山川和弘「てんかん・発達障害と遺伝・遺伝子」名古屋市立大学市民公開講座 2020年10月

(金澤グループ)

11. プレスリリース・報道 (計4件)

(山川グループ)

1. プレスリリース「日本人てんかん発症に関わる新規遺伝子領域を発見 (てんかん発症機構の解明・治療につながる知見として期待)」2021年4月29日。 <https://www.nagoya-cu.ac.jp/media/20210429.pdf>
2. プレスリリース「三角頭蓋を伴う発達障害の新規責任遺伝子を発見 (一発達障害発症メカニズムの解明につながる新たな知見)」2020年6月17日。 <https://www.nagoya-cu.ac.jp/media/20200617.pdf>
3. プレスリリース「発達障害と重症てんかんを示すドラベ症候群モデルマウスの遺伝子治療(クリスパー応用技術による欠損遺伝子の発現修復)」2020年5月25日。 <https://www.nagoya-cu.ac.jp/media/20200525.pdf>

(金澤グループ)

4. プレスリリース「特発性肺線維症、発症メカニズムの解明につながる動物モデル～間質性肺炎発症機序の詳細を探る～」2022年2月22日

12. 特許 (計0件)

認知機能病態学寄附講座 令和3年度

1. 研究室メンバー

常勤職員

寄附講座教授 野村 洋

寄附講座助教 森下 良一

プロジェクト推進員 横井 雄斗

非常勤職員等

技術補佐員 野村 奈央

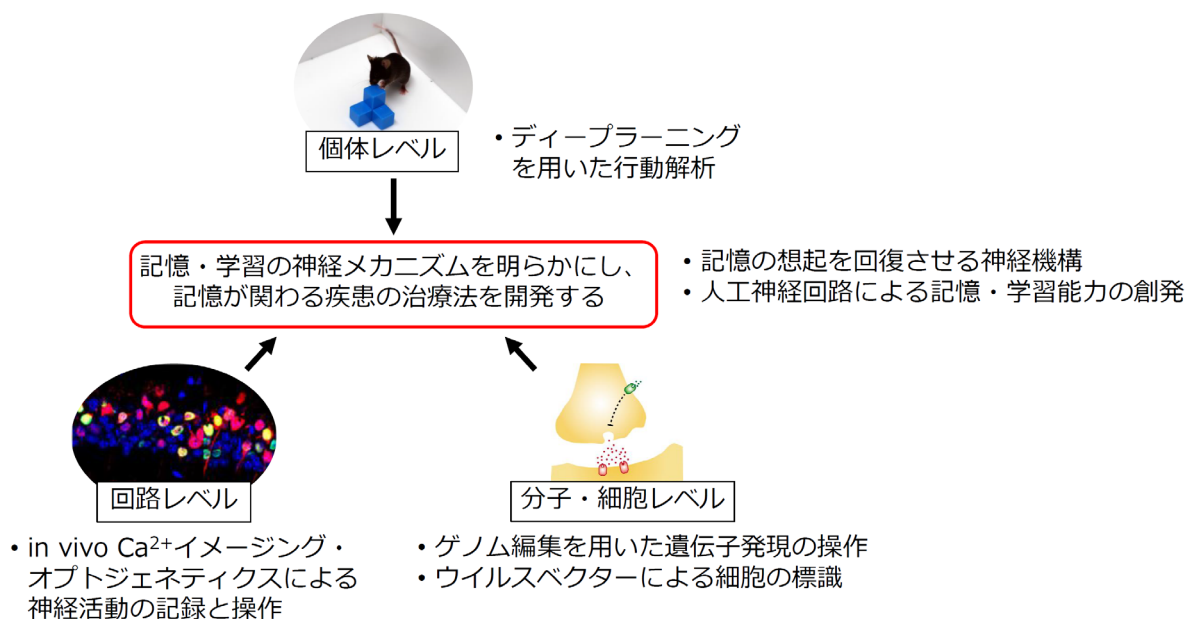
大学院生・研究生/MD-PhD
コース学生

平野 匡佑 (博2)

清水目 倫太郎 (修1)

2. 当該年度の研究内容

私たちの研究室では、記憶・学習の神経メカニズムを明らかにすることで、記憶に関わる疾患の治療法の開発を目指しています。認知症では記憶・学習が低下し日常生活に支障が生じます。また負の記憶が過剰に強く長期間持続すると、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やうつ病などの精神疾患の引き金となります。こうした疾患の治療法を確立するために、特に個体レベル、神経回路レベル、分子・細胞レベルの研究アプローチを融合することで、記憶・学習の神経メカニズム解明を目指します。主に、記憶の想起を回復させる神経機構と人工神経回路による記憶・学習能力の創発を柱として研究を展開しています。ものごとを覚えてから時間が経つと、その記憶を思い出しづらくなります。しかし、ふとした瞬間に思い出すことができることから、記憶痕跡は脳内に残っているはずですが、これまでに私たちはヒスタミン H3 受容体拮抗薬によって記憶痕跡を再活性化し、記憶想起を回復できることを明らかにしてきました。現在さらにこの研究を発展させ、記憶想起の回復を調節する要因の同定や想起回復の神経機構を解析しています。また、人工神経回路を用いた構成的アプローチによる記憶研究にも取り組んでいます。記憶・学習に必須な脳領域である海馬について、これまで海馬の神経活動を測定する分析・記述的研究は盛んに行われてきましたが、緻密な活動と記憶との関係を検証することは困難でした。そこで人工的な海馬を作製し、記憶・学習能力を獲得するか検証することで海馬機能を解明することを目指しています。分析研究で提唱されてきた仮説を検証するとともに、認知症モデルマウスへの適用を通じて、認知症の新たな治療法の提唱にも貢献します。



3. 原著論文 (計 0 報)

4. 総説・著書 (計 4 報)

1. *Nomura H, Shimizume R, Ikegaya Y: Histamine: A Key Neuromodulator of Memory Consolidation and Retrieval. *Curr Top Behav Neurosci* (in press)
2. *野村洋, 天野大樹: オンラインによる薬理学実習の実践と課題. *日本薬理学雑誌* 2021; 156: 335-337
3. *野村洋: 最近の話題 行動実験のオートメーション化. *日本薬理学雑誌* 2021; 156: 312-312
4. *野村洋: 失われた記憶の想起を回復させるヒスタミンシグナル. *日本薬理学雑誌* 2021; 156: 292-296
5. *野村洋: 最近の話題 機械学習を用いた動物の行動解析. *日本薬理学雑誌* 2021; 156: 250-250

5. 学術集会・シンポジウム等主催 (計 0 件)

6. 国際学会等における招待講演 (計 0 件)

7. 国内学会等における招待講演 (計 4 件)

1. 野村洋: 脳活動の制御による記憶の操作: 失われた記憶を回復できるか 第 70 回 脳の医学・生物学研究会 2022 年 1 月
2. 野村洋: 記憶・学習を調節する脳情報動態の解明 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2021 2021 年 12 月
3. 野村洋: 記憶の想起を促進させる神経メカニズム 第 19 回 北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム 2021 年 10 月

4. 野村洋: 記憶を自在に操り、失われた記憶を回復できるか 第 195 回 名古屋市立大学薬学談話会 2021 年 10 月

8. 国際学会等における発表 (計 0 件)

9. 国内学会等における発表 (計 4 件)

1. 野村洋, 西村京華, 清水目倫太郎, 高村侑希, 南雅文「記憶・学習を調節するヒスタミン神経の活動」第 23 回 日本ヒスタミン学会 2022 年 1 月、口頭
2. 平野匡佑, 清水目倫太郎, 南雅文, 野村洋「ヒスタミン H3 受容体逆作動薬 Pitolisant は、嗅周皮質の一部の細胞の活動、同期性を変化させ細胞集団全体の活動を調節する」第 140 回 日本薬理学会近畿部会 2021 年 11 月、口頭
3. 清水目倫太郎, 久保絢女, 西村京華, 南雅文, 野村洋「結節乳頭核ヒスタミン神経細胞の活性化による物体認識記憶の想起回復」第 44 回 日本神経科学大会 2021 年 7 月、ポスター
4. 平野匡佑, 南雅文, 野村洋「ヒスタミン H3 受容体逆アゴニストによる嗅周皮質神経活動の調節」日本薬学会北海道支部第 148 回例会 2021 年 5 月、口頭

10. その他 (計 0 件)

11. プレスリリース・報道 (計 0 件)

12. 特許 (計 0 件)

2. 産学連携・共同研究

| 期間 | 体制 | 研究者 | 分野名 | 共同研究相手 | 研究課題名 |
|------------|--------|--------|-----------|----------------------|--|
| 2010-2021年 | 国内共同研究 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 太田訓正（九州大学） | 水頭症発症およびニューロン新生の変化におけるTsukushiタンパク質の役割 |
| 2018-2021年 | 国内共同研究 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 味岡逸樹（東京医科歯科大学） | 傷害脳の再生を促進する自己集合ペプチドの作製 |
| 2019-2021年 | 国内共同研究 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 五十嵐道弘（新潟大学） | 霊長類脳におけるGAP43のリン酸化の解析 |
| 2019-2021年 | 学内共同研究 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 安井孝周（名古屋市立大学） | 脳梗塞モデルラットにおける膀胱機能の解析 |
| 2016-2020年 | 国内共同研究 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 坂口昌徳（筑波大学） | 成体海馬新生ニューロンの機能 |
| 2010-現在 | 産学連携 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 日油株式会社 | 脂肪酸をリード化合物とする抗がん剤の開発（特許第6532730号, 2019） |
| 2010-2022年 | 国内共同研究 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 岐阜薬科大学 飯沼 宗和 教授 | 天然物を利用した医薬品資源探索 |
| 2010-2022年 | 国内共同研究 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 岐阜薬科大学 永澤 秀子 教授 | インシリコ解析等を利用した新規抗がん剤の標的分子検索に関する研究 |
| 2018-2022年 | 国内共同研究 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 放射線医学研究所 柿沼 志津子 部長 | 低線量放射線被ばく影響のリスク低減法の提唱に向けた動物実験 |
| 2019-2022年 | 国内共同研究 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 神戸薬科大学 奥田 健介 教授 | 天然物の抗がん活性測定 |
| 2019-2022年 | 国内共同研究 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 横浜薬科大学 三浦 伸彦 教授 | 時間毒性学の機序解明 |
| 2019-2022年 | 学内共同研究 | 深町 勝巳 | 神経毒性学 | 津田特任教授研究室 津田 洋幸 特任教授 | 隣がん血清診断マーカーの探索 |
| 2019年 | 産学連携 | 深町 勝巳 | 神経毒性学 | 免疫生物研究所 | 腫瘍診断マーカー測定法の開発 |
| 2010-現在 | 国内共同研究 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 国内の研究室 211件 | アルツハイマー病モデルマウスを用いた病態解明 |
| 2015-2019年 | 産学連携 | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | アステラス株式会社 | ヒトの薬剤性間質性肺炎（特に抗がん剤によるもの）を再現しうるin vivoあるいはin vitroの非臨床モデル |

3. 受賞報告

| 受賞年 | 賞制度 | 取得者氏名 | 分野名 | 課題名/受賞内容 |
|-------|----------------------------|-------|-----------|---|
| 2021年 | 第64回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞 | 松本 真実 | 神経発達・再生医学 | 「正常脳と傷害脳内において鎖状移動する新生ニューロンの細胞間接着制御」 |
| 2021年 | 第64回日本神経化学学会大会 若手道場優秀発表賞受賞 | 樽松 千紆 | 神経発達・再生医学 | 「ミクログリアはフォスファチジルセリン依存的に成体新生ニューロンのシナプスを貪食する」 |
| 2021年 | 令和3年度名古屋市立大学医学会総会 医学会奨励賞 | 藤掛 数馬 | 神経発達・再生医学 | 成体脳でのFynによるニューロblast間接着調整機構 |
| 2021年 | 令和3年度名古屋市立大学医学会総会 医学会奨励賞 | 松本 真実 | 神経発達・再生医学 | 成体脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的制御 |
| 2020年 | 第16回成体脳ニューロン新生懇談会 優秀発表賞 | 松本 真実 | 神経発達・再生医学 | Spatiotemporal regulation of primary cilium in migrating neuroblasts in the adult brain |
| 2020年 | 第63回日本神経化学学会大会 学部生ポスター優秀賞 | 石戸 裕梨 | 神経発達・再生医学 | ミクログリアによる死細胞の貪食は嗅球ニューロンのターンオーバーを調節する |
| 2020年 | 第63回日本神経化学学会大会 学部生ポスター優秀賞 | 五軒矢 桜 | 神経発達・再生医学 | 早産による生後のニューロン新生の低下 |
| 2021年 | 名古屋市立大学 国際共著論文プラス1運動 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 1年間の国際共著論文数による表彰 |
| 2019年 | 名古屋市立大学医学会 奨励賞 | 三浦 陽子 | 神経発達症遺伝学 | 関節リウマチモデルにおけるパンス内細胞集団の解析 |

IV. 教育活動

1. 学部講義

| 期間 | 担当者氏名 | 分野名 | 担当講義 |
|------------|-------------|-----------|----------------------|
| 2019-2021年 | 神経発達・再生医学教員 | 神経発達・再生医学 | 学術論文入門ユニット |
| 2019-2021年 | 神経発達・再生医学教員 | 神経発達・再生医学 | 基礎自主研修 |
| 2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 神経科学ユニット |
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 教養として知っておきたい様々な病気の実態 |
| 2020-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | NCU先端科目医療系「神経再生1」 |
| 2020-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | NCU先端科目医療系「神経再生2」 |
| 2020-2021年 | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 先端研究ユニット |
| 2019-2021年 | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 神経科学ユニット |
| 2019-2021年 | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 教養として知っておきたい様々な病気の実態 |
| 2019-2021年 | 川口 洋平 | グリア細胞生物学 | 先端研究ユニット |
| 2019-2020年 | グリア細胞生物学教員 | グリア細胞生物学 | 基礎自主研修 |
| 2019-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 教養として知っておきたい様々な病気の実態 |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 医薬看連携地域参加型学習 |
| 2019-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 学術論文入門ユニット |
| 2019-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 先端研究ユニット |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | コミュニティ・ヘルスケア応用 |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 水平統合病態 |
| 2019~2021年 | 神経毒性学教員 | 神経毒性学 | 基礎自主研修 |
| 2020-2021年 | 認知症科学教員 | 認知症科学 | 基礎自主研修 |
| 2020-2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 先端研究ユニット |
| 2020-2021年 | 齊藤貴志 | 認知症科学 | 学術論文入門ユニット |
| 2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 薬理学（認知症について） |
| 2021年 | 脇岡雅宣、眞鍋達也 | 認知症科学 | 学術論文入門ユニット |
| 2020-2021年 | 神経発達症遺伝学教員 | 神経発達症遺伝学 | 基礎自主研修 |
| 2020-2021年 | 山川和弘、金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 学術論文入門ユニット |
| 2020-2021年 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 先端研究ユニット |
| 2020年 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 学術論文入門ユニット |

2. 大学院講義（修士課程・博士課程）

| 期間 | 担当者氏名 | 分野名 | 担当講義 |
|------------|--------|-----------|--------------|
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 基礎医科学概論Ⅰ-① |
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 基礎医科学概論Ⅰ-② |
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 生体機能・構造医学講義Ⅰ |
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 発展研究特別講義Ⅰ |
| 2020-2021年 | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 実験手法概論 |
| 2021年 | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 発展研究特別講義Ⅱ |
| 2020-2021年 | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 病理系医学基礎 |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 生理系医学基礎 |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 病理系医学基礎 |

| | | | |
|------------|------------|----------|----------------|
| 2019-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 基礎医科学概論Ⅰ |
| 2019-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 基礎医科学概論Ⅱ |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 臨床基礎特論 |
| 2019-2021年 | 深町 勝巳 | 神経毒性学 | 実験手法概論 |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 生体情報・機能制御医学講義Ⅱ |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 発展研究特別講義Ⅰ |
| 2019-2021年 | 深町 勝巳 | 神経毒性学 | 発展研究特別講義Ⅱ |
| 2020-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 医学基礎研究特別講義 |
| 2020-2021年 | 酒々井眞澄、深町勝巳 | 神経毒性学 | 薬物毒物代謝学特論 |
| 2020-2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 実験手法概論 |
| 2020-2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 基礎医科学概論Ⅱ |
| 2020-2021年 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 基礎医科学概論Ⅰ |
| 2020-2021年 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 生体機能・構造医学講義Ⅰ |
| 2020-2021年 | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 実験手法概論 |

3. 市民向け講座と講座のオーガナイズ

| 期間 | 担当者氏名 | 分野名 | 担当講義 |
|------------|--------|-----------|--------------------------------|
| 2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 大学丸ごと研究室体験 |
| 2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | NHK文化センター ～ひとの大学～「脳・再生医療の今と未来」 |
| 2021年 | 竹村 晶子 | 神経発達・再生医学 | オープンカレッジ2021年第3期 ～脳を知り、脳疾患を治す～ |
| 2020-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 学びなおし講座 |
| 2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 緑生涯学習センター共催講座 |
| 2020-2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 学び直し講座（老年医学/認知症/地域医療） |
| 2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | オープンカレッジ2021年第3期 ～脳を知り、脳疾患を治す～ |
| 2020年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | オープンカレッジ（医薬品の開発と使用に関する最近の話題） |
| 2021年 | 脇岡 雅宣 | 認知症科学 | オープンカレッジ2021年第3期 ～脳を知り、脳疾患を治す～ |
| 2020年 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 名市大市民公開講座 「てんかん・発達障害と遺伝・遺伝子」 |
| 2021年 | 野村 洋 | 認知機能病態学 | オープンカレッジ（脳を知り、脳疾患を治す） |

講座のオーガナイズ

| 期間 | 担当者氏名 | 分野名 | 担当講義 |
|------------|--------|-------|----------|
| 2019-2020年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | オープンカレッジ |
| 2019-2020年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 市民公開講座 |
| 2019-2020年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 学び直し講座 |
| 2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | オープンカレッジ |

4. 学外での大学院講義および学部教育

| 期間 | 担当者氏名 | 分野名 | 担当講義 |
|------------|--------|-----------|---------------------------|
| 2019-2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 三重大学医学部（生理学2） |
| 2021年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 東京慈恵会医科大学大学院（脳・神経科学研究法概論） |
| 2010-現在 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 岐阜大学大学院医学研究科（腫瘍病理学） |
| 2019-2021年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 岐阜県立衛生専門学校（薬理学） |
| 2019年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 中京大学・心理学部（人体の構造と機能および疾病） |
| 2019-現在 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 同志社大学・生命医科学部（分子生物学実習講義） |
| 2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 長崎大学・薬学部（バイオメディカル特論） |
| 2021年 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 熊本大学・薬学部（解剖生理学概論） |
| 2005-現在 | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 名城大学・人間学部（生命倫理入門） |

5. IBS セミナー

| |
|--|
| 第1回 IBS セミナー（第11回 NCU ライフサイエンス セミナー 共催）2020年1月15日 高橋琢哉先生（横浜市立大学医学部生理学 教授）「シナプス可塑性：基礎から臨床へ」 |
| 第2回 IBS セミナー（名古屋市立大学医学会後援）2020年2月13日 Sangram Sisodia 先生（Professor, Department of Neurobiology, Univ. Chicago）「Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Impact of the Microbiome on Amyloid Deposition and Neuroinflammation」 |
| 第3回 IBS セミナー 2020年3月3日 富田泰輔先生（東京大学大学院薬学系研究科 教授）「アルツハイマー病の予防・治療薬開発に向けた分子細胞病態解明」 |
| 第4回 IBS セミナー 2020年7月9日 山川和弘先生（IBS 神経発達症遺伝学 教授）「発達障害・てんかんの治療法開発に向けた分子病態解明」 |
| 第5回 IBS セミナー 2020年9月23日 道川誠先生（名古屋市立大学医学研究科・神経化学 教授）「アルツハイマー病発症機構における危険因子 apolipoprotein E (apoE) の役割～apoE 研究の新たな展開～」 |
| 第6回 IBS セミナー（第13回 NCU ライフサイエンス セミナー 共催）2020年10月16日 青木一洋先生（自然科学研究機構 総合研究大学院大学 教授）「蛍光イメージングを用いた細胞内シグナル伝達系の可視化・定量化・操作」 |
| 第7回 IBS セミナー（第14回 NCU ライフサイエンス セミナー 共催）2020年12月10日 山中宏二先生（名古屋大学環境医学研究所病態神経科学 教授）「神経変性疾患における神経炎症の役割」 |
| 第8回 IBS セミナー 2021年2月19日 原 英彰先生（岐阜薬科大学薬効解析学 教授）「脳卒中病態の基礎と Neurovascular Unit 保護を目的とした治療薬の探索」 |
| 第9回 IBS セミナー 2021年6月24日 野村洋先生（IBS 認知機能病態学分野 教授）「記憶の神経メカニズムの解明～記憶障害の回復を目指して～」 |
| 第10回 IBS セミナー 2021年8月5日 鈴木俊光先生（IBS 神経発達症遺伝学分野 講師）「発達障害・てんかん発症機序の解明に向けて」 |
| 第11回 IBS セミナー 2021年10月7日 金子奈穂子先生（IBS 神経発達・再生医学分野 准教授）「成熟脳内で生まれるニューロンの移動制御と傷害の再生」 |
| 第12回 IBS セミナー 2021年10月28日 脇岡雅宣先生（IBS 認知症科学分野 助教）「脳内出血発症後の組織傷害メカニズムの解明および治療標的の探索」 |

| |
|--|
| 第13回 IBSセミナー 2021年12月9日 深町勝巳先生（IBS神経毒性学分野 講師）「短期発がんモデル動物を用いた膵がん診断マーカーの探索」 |
| 第14回 IBSセミナー 2021年12月16日 本田瑞季先生（京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特任助教）「Photo-Isolation Chemistryによる高解像度かつ高深度空間トランスクリプトーム解析」 |
| 第15回 IBSセミナー 2022年1月13日 川口洋平先生（IBSグリア細胞生物学分野 助教）「グリオスタチンの関節リウマチにおける役割とその発現機序の解明」 |
| 第16回 IBSセミナー 2022年1月21日 水田恒太郎先生（京都大学医学研究科・システム神経薬理学・助教）「認知地図の形成および事象との統合における海馬神経回路ダイナミクス」 |
| 第17回 IBSセミナー 2022年2月10日 服部光治先生（薬学研究科 病態生化学分野 教授）「脂質研究から神経科学へ そしてそれらの融合へ」 |
| 第18回 IBSセミナー 2022年3月30日 佐藤孝明先生（筑波大学プレジジョン・メディスン 開発研究センター長・iLac（株）代表）「未病社会に必要なプレジジョン・メディスン（日本・海外の動向）」 |

V. 国際交流

1. 国際共同研究

| 期間 | 研究者 | 分野名 | 共同研究相手 | 研究課題名 |
|------------|-----------------|-----------|--|--|
| 2016-2020年 | 澤本 和延 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | Dr. Jose Manuel Garcia-Verdugo, University of Valencia | Ultrastructure of the ventricular-subventricular zone of postnatal common marmosets |
| 2015-2019年 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | Dr. Jose Manuel Garcia-Verdugo, University of Valencia; Dr. Konstantin Khodosevich, University of Copenhagen | Ultrastructure of the primary cilium in migrating neuroblasts in the postnatal brain |
| 2019-2022年 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | Department of Diagnostic & Biomedical Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston 吉岡 弘毅 研究員 | Discovery of new anticancer agents derived from decenoic acid derivatives |
| 2010-現在 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 国外の研究室 256件 | Elucidation of AD pathogenesis using AD mouse models |
| 2003-現在 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | Drs. Virginia Lee & John Trojanowski (Univ Pennsylvania) | Elucidation of molecular mechanism underlying pathogenesis of tauopathy |
| 2021-現在 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | Dr Antje Banning (Justus-Liebig Universitat Giessen) | Analysis of the involvement of Flotillin-1 in amyloidogenesis |
| 2019年 | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | Dr. J. Bourke, Monash Univ. | iUIP mouse model解析 |

2. IBS セミナー（外国人研究者の招聘）

第2回IBSセミナー（名古屋市立大学医学会後援）2020年2月13日 Sangram Sisodia先生（Professor, Department of Neurobiology, Univ. Chicago）「Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Impact of the Microbiome on Amyloid Deposition and Neuroinflammation」

VI. 財政・外部資金獲得状況

科研費

| 採択期間 | 制度名 | 取得者氏名 | 分野名 | 代表/分担 | 期間全体の直接経費（千円） | 課題名 |
|-------------|---------------|--------|-----------|-------|---------------|---|
| 2020-2024年度 | 基盤S | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 119,900 | 新生児脳におけるニューロン新生とその病態：先端分析技術による統合的理解 |
| 2021-2023年度 | 基盤B | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 分担 | 2,100 | リアルタイム質量分析による生体マウス脳の時空間メタボローム解析法の開発と実証評価（財津桂） |
| 2018-2020年度 | 国際共同研究加速基金 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 17,940 | 最先端形態学・シングルセル遺伝子発現解析による生後脳のニューロン移動機構の解明 |
| 2020-2022年度 | 基盤C | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 分担 | 200 | 脳虚血後神経新生亢進における酸受容体ASIC1aの役割（熊本奈都子） |
| 2020-2022年度 | 基盤C | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 分担 | 1,700 | マイクロミニビッグの脳室下帯におけるneurogenesisの検討（安達一英） |
| 2019-2020年度 | 新学術（公募） | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 7,400 | 血流による嗅球ニューロンのスクラップ&ビルド |
| 2019-2020年度 | 新学術（公募） | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 7,000 | 生後の脳内を移動する新生ニューロンの発生時計を止める微小環境 |
| 2017-2020年度 | 基盤A | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 16,500 | 生後脳における新生ニューロンの移動・分化機構とその操作技術 |
| 2021-2023年度 | 学術変革領域研究(B) | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 19,000 | 新生ニューロン群知能：脳の再生効率を決定する挙動と制御の理解 |
| 2020-2023年度 | 基盤B | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 13,400 | 脳梗塞後の新生ニューロンにおける定着位置依存的な分化・成熟制御メカニズムの解析 |
| 2017-2019年度 | 科研費 基盤C | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 800 | 新生ニューロンの移動制御による脳梗塞後の神経回路・機能再生の促進 |
| 2021-2023年度 | 基盤C | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 3,200 | コンドロイチン硫酸による成体脳におけるニューロン移動制御 |
| 2019-2020年度 | 若手研究 | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 2,300 | ミクログリアによる死細胞の貪食が促進する感覚入力依存的ニューロン再生 |
| 2019-2021年度 | 基盤C | 竹村 晶子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 3,300 | 高脂肪食摂取による肥満と脳の炎症～マクロファージに着目して～ |
| 2021年度 | 特別研究員奨励費 | 宮本 拓也 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 800 | 神経再生における髄鞘形成細胞。ニューロンの移動と相互作用 |
| 2017-2019年度 | 特別研究員奨励費 | 荻野 崇 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 900 | 成体脳ニューロン新生における血流の役割 |
| 2020-2022年度 | 基盤C | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 分担 | 400 | 転写因子を標的としたグリオスタチン制御により新規関節リウマチ治療を開発する |
| 2019-2022年度 | 基盤C | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 分担 | 200 | 爪再生一爪幹細胞による爪欠損の新たな治療法開発一 |
| 2018-2021年度 | 基盤C | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 分担 | 300 | RNAiを用いた脳水チャネル機能調節による脳浮腫抑制の臨床応用 |
| 2017-2020年度 | 基盤C | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 代表 | 3,600 | アストロサイトを標的とした急性脳症新規治療法の探索 |
| 2017-2019年度 | 基盤C | 浅井 清文 | グリア細胞生物学 | 分担 | 1,000 | リウマチ滑膜細胞における高分子ヒアルロン酸のグリオスタチン抑制機序の解明 |
| 2019-2022年度 | 若手研究 | 川口 洋平 | グリア細胞生物学 | 代表 | 3,000 | グリオスタチンの関節リウマチにおける役割と新たな治療標的分子としての可能性 |
| 2019-2022年度 | 基盤C | 川口 洋平 | グリア細胞生物学 | 分担 | 300 | 爪再生一爪幹細胞による爪欠損の新たな治療法開発一 |
| 2020-2022年度 | 基盤C | 川口 洋平 | グリア細胞生物学 | 分担 | 600 | 転写因子を標的としたグリオスタチン制御により新規関節リウマチ治療を開発する |
| 2018-2021年度 | 基盤C | 川口 洋平 | グリア細胞生物学 | 分担 | 800 | 滑膜細胞を用いた関節破壊に関するグリオスタチンとテネシンの分子相関の解明 |
| 2017-2020年度 | 基盤C | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 代表 | 1,500 | バルミチン酸誘導体の大腸がん治療の臨床試験への新展開 |
| 2019年度 | ひらめきときめきサイエンス | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 | 代表 | 500 | 病気から体をまもる研究を丸ごと体験してみよう！！ |
| 2017-2019年度 | 基盤C | 深町 勝巳 | 神経毒性学 | 代表 | 1,200 | 肺癌で高発現する転写因子の進展・転移における役割 |
| 2020-2023年度 | 基盤B | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 代表 | 13,800 | ケモカインクロストーク制御によるアルツハイマー病発症分子機構の解明 |
| 2020-2022年度 | 基盤B | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 900 | 革新的多段階作用型中枢移行性脳アミロイドシス治療薬の開発 |
| 2019-2021年度 | 挑戦的研究（萌芽） | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 500 | 「血液くも膜門排出輸送に基づく中枢解毒」仮説の実証研究 |
| 2017-2022年度 | 基盤C | 朝光 かおり | 認知症科学 | 代表 | 494 | HIV転写制御メカニズムの解析と新規薬剤開発 |
| 2020-2021年度 | 若手研究 | 脇岡 雅宣 | 認知症科学 | 代表 | 2,267 | 生理活性脂質の産生制御が脳内出血病態形成に与える作用の解析 |
| 2020-2022年度 | 基盤B | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 13,600 | 神経発達症におけるSCN2A欠損と環境要因の相互作用の解明 |

| | | | | | | |
|-------------|-----------|-------|----------|----|--------|--|
| 2017-2021年度 | 基盤A | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 分担 | 4,880 | 中枢神経系無髄神経の包括的分子機能解析 |
| 2019-2021年度 | 基盤C | 鈴木 俊光 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 3,300 | EFHC1およびICK遺伝子変異によるてんかんに共通する発症メカニズムの解明 |
| 2017-2019年度 | 基盤C | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 1,200 | 活性阻害型抗PAD4抗体を用いた関節リウマチおよび間質性肺炎抑制メカニズムの検討 |
| 2017-2019年度 | 若手研究 | 三浦 陽子 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 1,000 | 新規間質性肺炎モデルの確立と治療薬ニテダニブを用いた実証試験 |
| 2020-2022年度 | 若手研究 | 三浦 陽子 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 3,200 | 異所性骨分化を促す特異的滑膜線維芽細胞の同定と分化の解明 |
| 2021-2022年度 | 新学術（公募） | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 4,000 | 失った過去を回復させる外部要因と脳内調節因子の解明 |
| 2020-2022年度 | 基盤B | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 13,700 | 忘れた記憶を思い出させる神経活動の解明 |
| 2020-2021年度 | 挑戦的研究（萌芽） | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 4,900 | 脳広域に渡る記憶セルアセンブリを再活性化する神経メカニズムの解明 |
| 2020-2021年度 | 新学術（公募） | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 4,400 | 多領域に渡る記憶セルアセンブリの動態解明 |

科研費以外の競争的資金

| 採択期間 | 制度名 | 取得者氏名 | 分野名 | 代表/分担 | 期間全体の直接経費（千円） | 課題名 |
|-------------|----------------|--------|-----------|-------|---------------|--|
| 2019-2024年度 | AMED-CREST | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 240,000 | ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術 |
| 2019-2021年度 | AMED-再生イノベーション | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 87,076 | 脳細胞の移動・再生促進技術の開発 |
| 2019-2021年度 | AMED-SICORP | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 15,220 | 新生ニューロンのナノ足場の開発による脳の再生促進 |
| 2019-2024年度 | 大学教育再生戦略推進費 | 酒々井 真澄 | 神経毒性学 | 分担 | 59,775 | PBLと多職種連携を活用した進化型エヴァンジェリスト養成プログラム |
| 2020-2025年度 | JSTムーンショット型事業 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 66,154 | 臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて |
| 2020-2025年度 | AMED-CREST | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 82,000 | 脳卒中・認知症の完全回復に向けた持続可能な神経回路の再構築を実現する治療開発 |
| 2020-2022年度 | AMED認知症開発研究事業 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 5,500 | 脳内環境正常化から臨む認知症創薬とバイオマーカーの同定 |
| 2018-2020年度 | AMED | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 13,577 | 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの原因遺伝子同定と発症機構の解明 |
| 2016-2020年度 | AMED | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 | 分担 | 14,837 | 発達障害・てんかんモデルの作成とそれらを用いた治療法の開発 |
| 2021-2022年度 | AMED | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 分担 | 5,760 | 国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発 |
| 2019年度 | AMED | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 | 代表 | 1,500 | 抗PAD4抗体を用いた治療薬開発 |
| 2021-2027年度 | JST 創発的研究支援事業 | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 20,000 | 人工海馬による記憶・学習能力の創発 |

学内研究助成

| 採択期間 | 制度名 | 取得者氏名 | 分野名 | 代表/分担 | 期間全体の直接経費（千円） | 課題名 |
|-------------|---------|--------|-----------|-------|---------------|---|
| 2021-2022年度 | 特別研究奨励費 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 分担 | 1,800 | 新生児脳におけるニューロン新生とその病態～先端分析技術による統合的理解（中川秀彦） |
| 2021-2022年度 | 特別研究奨励費 | 金子 奈穂子 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 1,500 | 成体新生ニューロンの環境適応的な文化転換と再生 |
| 2021-2022年度 | 特別研究奨励費 | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 2,060 | 成体脳のニューロン移動を制御する硫酸化糖鎖パターンの同定 |
| 2020-2021年度 | 特別研究奨励費 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 代表 | 5,350 | アルツハイマー病早期発見に資する新規血液診断マーカーの確立と診断法開発に関する研究 |
| 2019-2020年度 | 特別研究奨励費 | 朝光 かおり | 認知症科学 | 代表 | 1,111 | HIV転写活性化を標的とした新規阻害剤の探索 |
| 2021-2022年度 | 特別研究奨励費 | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 2,150 | ヒスタミン神経による複数の脳機能の選択的調節機構の解明 |

民間研究助成

| 採択期間 | 制度名 | 取得者氏名 | 分野名 | 代表/分担 | 期間全体の直接経費（千円） | 課題名 |
|-------------|------------|-------|-----------|-------|---------------|---|
| 2019-2020年度 | キャノン財団 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 15,500 | 脳細胞の移動促進による再生医療技術の創出 |
| 2021-2022年度 | 堀科学芸術振興財団 | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 1,000 | 成体脳のニューロン移動における成長円錐制御の意義 |
| 2022年度 | 日東学術振興財団 | 澤田 雅人 | 神経発達・再生医学 | 代表 | 1,000 | 光操作による駆動するニューロンの成長円錐制御機構の解明 |
| 2020-2022年度 | 豊秋奨学会 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 代表 | 3,000 | アルツハイマー病病態におけるタウ病理の本質解明 |
| 2020-2022年度 | 堀科学芸術振興財団 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 分担 | 1,500 | 神経炎症を標的とする神経変性疾患・認知症の分子病態解明と治療法開発 |
| 2018-2019年度 | 内藤記念科学振興財団 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 代表 | 2,500 | アルツハイマー病における神経細胞死機構の解明とそれを標的とする治療法の確立 |
| 2018-2019年度 | 糧食研究会 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 | 代表 | 1,500 | 次世代型アルツハイマー病モデルマウスを用いた ω 3脂肪酸による認知症の周辺症状緩和への展開 |
| 2020-2021年度 | 興和生命科学振興財団 | 野村 洋 | 認知機能病態学 | 代表 | 1,000 | ヒスタミンによって記憶想起が回復する分子機構の解明 |

VII. 社会連携

| 期間 | 委員会等の名称 | 氏名 | 分野名 |
|-------------|---|-------|-----------|
| 2013-現在 | 脳の医学・生物学研究会 幹事 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2017-現在 | 神経発生討論会 世話人 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2017-現在 | 日本再生医療学会 国際委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2018-現在 | 一般社団法人 医療・環境・再生研究機構(MERRO) 理事 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2013-2025年度 | 日本神経化学会 評議員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021-2024年度 | 日本再生医療学会 理事長補佐 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2017-2023年度 | 第24-25期日本学術会議連携会員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021-2023年度 | 日本神経化学会 優秀賞・奨励賞選考委員会 委員長 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021-2023年度 | 「日本学術会議基礎医学委員会 形態・細胞生物医科学分科会（第25期・第1回）」 幹事 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2020-2023年度 | 日本神経科学学会奨励賞選考委員 時実利彦記念神経科学優秀博士研究賞の選考委員を兼任 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021-2022年度 | 三菱財団助成金 選考委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019-2022年 | ISSCR Annual Meeting Reviewer | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2018-2022年度 | 一般社団法人日本再生医療学会 代議員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2020-2021年度 | 日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021年度 | 第98回日本生理学会大会 プログラム委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021年度 | 第44回日本神経科学大会 プログラム委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021年度 | 第64回日本神経化学会大会 プログラム委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2021年度 | 学術変革領域研究（A）「公募研究」の審査 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2016-2020年度 | 日本神経科学学会 Altman Award in Developmental Neurobiology, 選考委員会及び検討委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2016-2020年度 | ジョセフ・アルトマン記念発達神経科学賞選考委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019-2020年度 | 日本神経化学会 脳研究推進委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019-2020年度 | 日本神経化学会 出版・広報委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2020年 | 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 分子領域 審査委員長 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2017-2020年度 | Neuroscience Research, Associate Editor | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2015-2019年度 | 日本神経化学会 理事 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |

| | | | |
|--------------|---|--------|-----------|
| 2017-2019年度 | 日本神経化学会 ブランディング委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2017-2019年度 | 日本神経化学会 出版・広報委員会委員長 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2018-2019年度 | Journal of Biochemistry, 編集委員会 編集参与 (Advisory Board) | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2018-2019年度 | 日本神経化学会 倫理委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2018-2019年度 | 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員 基盤研究 (A) の審 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019年度 | 第42回日本分子生物学会年会 ポスターディスカッサー | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019年度 | 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 分子領域 審査委 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019年度 | 日本神経科学学会 奨励賞選考委員会委員 | 澤本 和延 | 神経発達・再生医学 |
| 2019, 2022年度 | 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2008年-現在 | J. Toxcol. Sci., Editorial Board | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2014年-現在 | 日本がん予防学会 評議員 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2014年-現在 | 日本毒性病理学会 評議員 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2016年-現在 | 日本毒性学会 評議員 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2016年-現在 | 岐阜県スポーツドクター協議会 理事 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2009-2019年度 | 内閣府食品安全委員会専門調査会 新開発食品専門委員 | 酒々井 眞澄 | 神経毒性学 |
| 2015-現在 | 日本認知症学会 代議員 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2018-現在 | 日本認知症学会 基礎研究促進委員 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2019-現在 | 日本認知症学会 倫理委員 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2020-現在 | Frontiers in Molecular Neuroscience, Review Editor | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2021-現在 | 日本生化学会 評議員 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2021-現在 | 脳の医学・生物学研究会 幹事 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2020-2021年度 | 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員 基盤研究 (C) 審査 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2019年 | 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 病態領域 審査委員長 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2018年度 | 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム 病態領域 審査委員 | 齊藤 貴志 | 認知症科学 |
| 2019-現在 | 日本薬理学会 学術評議員 | 肱岡 雅宣 | 認知症科学 |
| 2020-2021年度 | 論文査読15件 (J Neuroinflammation, Neural Regen Res, Neurochem Res等) | 肱岡 雅宣 | 認知症科学 |
| 2021年 | 第139回日本薬理学会近畿部会 一般演題 コメンテーター | 肱岡 雅宣 | 認知症科学 |
| 2019-2021年度 | てんかん学会 理事 | 山川 和弘 | 神経発達症遺伝学 |
| 2017-2020年度 | 名古屋市動植物実態調査に係わる専門家会合 | 金澤 智 | 神経発達症遺伝学 |

VIII. 連携研究室の研究活動

設立3年目を迎え、脳神経科学研究所では研究力を強化し世界レベルの研究を進めるために、また研究者交流の基盤を整え新たな発想・着想での研究を推進するために連携研究室が設置されています。共同研究の着手、技術共有などシームレスな対応により研究を加速させます。

「脳神経科学研究所の連携研究室における基本的な考え方」

- 1) 脳研の活動への参加を希望する研究室は、連携研究室としての登録を申請することができる。
- 2) 連携研究室の研究主宰者（PI）は、年2回程度の脳研拡大運営会議に出席することができる。
- 3) 連携研究室の名称とそのPIの氏名を脳研のHPおよびパンフレットに掲載する。脳研HPに掲載する連携研究室の情報と、本務先の研究室HPとの間に相互リンクを設置する。
- 4) 連携研究室のメンバーは、脳研のメーリングリストに登録し、セミナー等の案内メールを受信することができる。
- 5) 連携研究室のメンバーは、IBSセミナー、シンポジウム、リトリートなどの脳研イベントに参加するとともに、その運営にも参加することができる。
- 6) 連携研究室の教員は、大学院講義など脳研が担当する若手研究者育成の取り組みに参加することができる。
- 7) 共同研究を促進するため、連携研究室は、脳研に所属する研究者とともに、各々が持つ実験機器や実験技術などの情報を共有する。

神経生化学分野 令和3年度

1. 研究室メンバー

| 常勤職員 | 大学院生 |
|----------------|-----------------------|
| 教授 道川 誠 | Islam, Sadequl (D4) |
| 准教授 鄭 且均 | Ferdous, Taslima (D4) |
| 准教授 鄒 鞏 | Abdullatif, Mona (D3) |
| 講師 辻田麻紀 | 高原 (D3) |
| 技術職員 井上利恵子 | 孫 陽 (D3) |
| | 中村知寿 (D3) |
| 非常勤職員等 | 周 春雨 (D2) |
| 事務・技術補佐員 吉岡きよ美 | 陳 雨欣 (M1) |
| | Esraa Shaaban (M1) |

2. 当該年度の研究内容

1) 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子プレセニリンは、危険因子 Apolipoprotein E (ApoE)分泌に必須であることを発見。

家族性アルツハイマー病(AD)の原因遺伝子プレセニリン(PS)変異の多くは、loss of function によって A β 42/A β 40 比が上昇し AD を発症させると考えられてきました。一方、アポリポ蛋白 E (ApoE)の対立遺伝子 ϵ 4 は、AD の強力な危険因子であり、脳内 A β 除去能に apoE3>apoE4 の差があるために発症を促進すると考えられてきました。

この両者は独立したメカニズムで AD 発症に関与するとされてきましたが、今回 Islam らは、この両者は密接に関連し、PS が ApoE 分泌に必須であり、PS 遺伝子変異により ApoE 分泌が低下するという画期的な発見をしました ([Islam S et al, *J Neurosci*, 42 \(8\) 1574-1586, 2022](#)) (R3 年度の博士課程修了者 39 名を対象とした最優秀論文賞を受賞)。

PS の発現増加は ApoE 分泌を促進し、A β 除去能が増加すると考えられることから、本研究の成果は、今までとは逆の発想を生み、ApoE の分泌促進と神経保護作用を持つ A β 40 の産生促進を誘導する「PS 機能促進」が AD 治療薬開発につながるのではないかと考えています。

2) アルツハイマー病の記憶障害と病態に対するプロバイオティクスの効果

近年、腸内細菌・プロバイオティクスと AD が密接に関連していることが報告されています。プロバイオティクスサプリメントは、マイクロバイオームの多様性を再確立し、記憶や学習能力などの脳機能を改善しますが、それらの分子メカニズムはまだ解明されていません。私たちは、AD マウスモデルを用いて、AD の記憶障害と病態に対するビフィズス菌 breve MCC1274 の影響を検討しています。また、RNA-sequence 手法を用いてビフィズス菌 breve MCC1274 投与によって変動する遺伝子の探索を行っています。AD の認知機能軽減や AD 病態改善におけるビフィズス菌 breve MCC1274 の効果が確認できれば、AD 進行予防方法になると期待しています。これらの成果は論文発表しました

([Abdelhamid M et al, *J Alzheimers Dis*, 85: 1555-1571, 2022](#))。

3) 口腔疾患とアルツハイマー病分子病態に関する研究

咀嚼機能低下・歯の欠損とアルツハイマー病との関連が、疫学研究によって指摘されていますが、両者を結ぶ因果関係の分子基盤は不明です。当研究室では、歯の欠損や soft-diet を取り上げ、これらがアルツハイマー病分子病態および記憶・学習機能へ及ぼす影響を動物モデルを用いて検討してきました。歯牙欠損や soft-diet による咀嚼低下が誘因となる認知機能障害は、それぞれ脳の発達促進(小児期)やアルツハイマー病発症予防につながる研究として意義があると考えられます。アルツハイマー病の発症予防や症状緩和に、歯科治療や食生活の改善(咀嚼)、咀嚼リハビリ等で貢献できる可能性を示せると考えています。今年度は、抜歯による認知機能障害について、モデルマウスを使った研究成果を発表しました ([Taslima F, et al, *J Alzheimers Dis*, 80\(4\): 1687-1704, 2021](#))。

4) この他に、血液診断マーカー開発について、その機序解明、抗体・キット開発に向けた共同研究を進めています。また、国立長寿研を主管に、名市大、名古屋大学、藤田医大の他、東京、横浜、兵

庫など全国多施設参加の共同研究で、運動・食事・脳トレなど多因子介入の臨床試験を実施中です。R4 年度中に介入が真に有効かどうか明らかになります。

3. 原著論文 (計 7 報)

1. Islam S, Sun Y, Gao Y, Nakamura T, Noorani A. A, Li T, Wong P. C, Kimura N, Matsubara E, Kasuga K, Ikeuchi T, Tomita T, Zou K*, Michikawa M*. Presenilin is essential for ApoE secretion, a novel role of presenilin involved in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 42 (8) 1574-1586, 2022
2. Abdelhamid M, Zhou C, Ohno K, Kuhara T, Taslima F, Abdullah M, Jung C-G*, Michikawa M*. Probiotic Bifidobacterium breve decreases Aβ production via the upregulation of ADAM10 level and attenuates microglia activation I APP knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 85: 1555-1571, 2022
3. Abdullah, M., Nakamura, T., Ferdous, T. Gao, Y., Chen, Y., Zou, K., Michikawa M*. Cholesterol Regulates Exosome Release in Cultured Astrocytes. *Front Immunol*, 12: 722581, 2021
4. Azad A. K., Sheikh A.M., Haque M. A., Osago H., Sakai H., Shibly A. Z., Yano S., Michikawa M., Hossain S., Tabassum S., Garu A., Zhou X., Zhang Y., Nagai A*. Time-dependent analysis of plasminogens in the hippocampus of an Alzheimer's disease mouse model: A role of ethanolamine plasminogen. *Brain Sci*, 11: 1603, 2021
5. Tsushima, H*, Yamada, K., Miyazawa, D., Ohkubo, T., Michikawa M., Abe-Dohmae, S. Comparison of the Physical Characteristics and Behavior in ABC Transporter A1, A7 or Apolipoprotein E Knockout Mice with Lipid Transport Dysfunction *Biol Pharm Bull*, 44: 1851-1859, 2021
6. Taslima F, Jung C-G*, Zhou C, Abdullah M, Abdelhamid M, Saito T, Saido T. C, Michikawa, M*. Tooth loss induces memory impairment and gliosis in App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 80(4): 1687-1704, 2021.
7. Sugimoto T, Sakurai T*, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsuo K, Michikawa M, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Umegaki H, Wakayama S, Arai H. The Japan-multimodal intervention trial for prevention of dementia (J-MINT): the study protocol for an 18-month, multicenter, randomized, controlled trial. *J Prev Alz Dis*, 8 (4): 465-476, 2021.

4. 総説・著書 (計 1 報)

1. Nakamura T, Zou K, Shibuya Y, Michikawa M*.

Oral dysfunctions and cognitive impairment/dementia. *J Neurosci Res*, 99(2), 518-528, 2021.

5. 学会等における講演・発表 (計 7 件)

- 1) 道川誠: 招待講演「認知症 (Alzheimer 型認知症) と歯科疾患 (歯周病ならびに咀嚼機能障害を含めて)」認知症と口腔機能研究会 (web) JRSDOF 第 2 回学術集会、2021 年 8 月 8 日
- 2) 道川誠: 招待講演「歯科、口腔と認知症」日本老年歯科医学会 高齢者医療研修会講演、2021 年 9 月 10 日 (Web 開催)
- 3) Presenilin is essential for ApoE secretion Zou K, Islam S, Sun Y, Gao Y, Nakamura T, Kimura N, Matsubara E, Kasuga K, Ikeuchi T, Tomita T, Michikawa M. 第 64 回神経化学学会大会 2021 年 9 月 30 日~10 月 1 日奈良
- 4) ミトコンドリアの APP 蓄積における Tid1 の機能解析. 鄭 且均、Zhou C, Abdelhamid M, Taslima T, Esraa S, 道川誠 第 40 回日本認知症学会、2021 年 11 月 26 日、東京
- 5) Effect of Bifidobacterium breve MCC1274 on Alzheimer's disease pathogenesis. Abdelhamid M, Zhou C, Taslima F, Abdullah M, Jung C-C, Michikawa M. 第 40 回日本認知症学会、2021 年 11 月 26 日、東京
- 6) ApoE 分泌におけるプレセニリンの制御作用 Islam Sadequl, 孫 陽、高原、中村知寿、木村成志、松原悦郎、春日健作、池内健、富田泰輔、鄒 鶴、道川誠 第 40 回日本認知症学会、2021 年 11 月 26 日、名古屋
- 7) Effect of ATBF1 on tau phosphorylation. Zhou C, Jung C-C, Abdelhamid M, Ferdous T, Shaaban E, Michikawa M 第 40 回日本認知症学会、2021 年 11 月 26 日、東京

6. その他 (計 4 件)

公的研究費

- 1) 日本医療研究開発機構 (AMED) 「アルツハイマー病早期発見に資する新規血液診断マーカーの確立と診断法開発に関する研究」道川誠 (代表)
2021 年度研究費: 1,950 万円
- 2) 日本医療研究開発機構 (AMED) 「認知症の「リスクをもつ高齢者に対する進展予防を目指す多因子介入によるランダム化比較研究」道川誠 (分担)
2021 年度研究費: 650 万円 (分担分)
- 3) 基盤 C: 「タウタンパク質のリン酸化における ATBF1 機能解析」鄭 且均 (代表)

2021年度研究費：130万円

4) 基盤C：「レニン・アンギオテンシン系の制御による脳内A β 蓄積の調節機序の解明」
鄒 鶴（代表）

2021年度研究費：117万円

神経内科学分野 令和3年度

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 松川 則之
講師 大喜多 賢治
講師 大村 真弘
助教 川嶋 将司
助教 水野 将行
助教 藤岡 哲平
助教 佐藤 豊大
病院助教 間所 佑太
病院助教 井上 裕康
臨床研究医 鈴木 鮎子
臨床研究医 荒川いつみ
臨床研究医 谷口 葉子

大学院生

大野 雄也
鈴木 健吾
津田 曜

研究員

打田 佑人
池田 知雅
実験助手
樫 啓子
医局秘書
三浦 理恵
山田 真規子

2. 当該年度の研究内容

我々の研究室では、臨床教室としてアルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとした神経変性疾患の早期診断に向けた画像診断法開発に向けた研究を展開しています。また、実臨床では病理変化を有しても症状を呈しない一群（Cognitive reserve; 認知予備能）の存在が明らかになってきています。この点から、生活習慣の改善などにより認知症発症予防が可能であることが明らかにされつつあります。実際に、欧米諸国を中心とした疫学調査からも、2000年ごろに比較して2010年代の10年ほどの期間に65才以上の認知症有病率が低下傾向に転じたことが報告されてきました。1992年に我々の研究室にて発見した神経ペプチドの視点から、遺伝子改変動物を作成・応用しながら、認知予備能分子メカニズムの解析を試みています。直近では、アルツハイマー病の病態の一つに最小動脈レベルの血管内皮の炎症がアミロイド沈着に寄与すること、孤発例の最大のリスク因子であるAPOE ε4が関与することから、血管の透過性低下とアミロイド沈着の関係の可視化に成功しました。また、血管の透過性の可視化の観点から、内皮障害を認める遺伝性疾患や超急性期脳梗塞患者ペナンブラの可視化にも成功しました。今後、更に画像による超急性期におけるペナンブラの可視化と血管内治療対象者の選別を目的とした画像診断法を開発を目指したいと思います。また、臨床現場における血管内治療による再開通までの時間の短縮化に向けた臨床現場での取り組みも行っています。

3. 原著論文 (計 10 報)

1. Uchida Y, Kan H, Sakurai K, Horimoto H, Iida A, Okamura N, Oishi K, *Matsukawa N. APOE ε4 dose associated with increased brain iron and β-amyloid via blood-brain barrier dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* (in press)
2. Uchida Y, Kan H, Inoue H, Oomura M, Shibata H, Kano Y, Kuno T, Usamin T, Takada K, *Matsukawa N. Penanbra detection with oxygen extraction fraction using magnetic susceptibility in patients with acute ischemic stroke. *Frontier Neurol.* 2022; 13:752450
3. *Sato K, Kudo K, Udo Matsushima M, Yabe I, Yamaguchi A, Sasaki M, Matsukawa N, Amemiya T, Bito Y, Ochi H, Shirai T. A diagnostic index based on quantitative susceptibility mapping and Voxel-based morphometry may improve early diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur Radiol.* 2022 (in press)
4. Shibata H, *Uchida Y, Inui S, Kan H, Sakurai K, Oishi N, Ueki Y, Matsukawa N. Machine learning trained with quantitative susceptibility mapping to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022; 94:104-110.
5. *Kan H, Uchida Y, Ueki Y, Arai N, Tsubokura S, Kunitomo H, Kasai H, Matsukawa N, Shibamoto Y. R2* relaxometry analysis for mapping of white matter alteration in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2022; 33:102938
6. Kondo-Takuma Y, Mizuno M, Tsuda Y, Madokoro Y, Suzuki K, Takase H, Uchida Y, Adachi K, Hida H, Borlongan CV, *Matsukawa N. Reduction of acetylcholine in the hippocampus of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein knockout mice. *Sci Rep.* 2021; 11(1):22072
7. Adachi K, Kato D, Kahyo T, Konishi T, Sato T, Madokoro Y, Mizuno M, Akatsu H, Setou M, *Matsukawa N. Possibel correlated variation of GABAa revceptor α3 expression with hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precirsor protein in the hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 542:80-86
8. Uchida Y, Kan H, Sakurai K, Inui S, Kobayashi S, Akagawa Y, Shibuya K, Ueki Y, *Matsukawa N. Magnetic susceptibility associates with dopaminergic defects and cognition in Parkinson's diseased. *Mov Disord.* 2020; 35(8):1396-1405
9. Uchida Y, Kana H, Sakurai K, Arai N, Inui S,

Kobayashi S, Kato D, Ueki Y, *Matsukawa N. Iron leakage owing to blood-brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL. *Neurology* 2020; 95(9):e1188-1198

10. Madokoro Y, Yoshino Y, Kato D, Sato T, Mizuno M, Kanamori T, Shimazawa M, Hida H, Hara H, Yoshida M, Borlongan CV, Ojika K, *Matsukawa N. Reduced cholinergic activity in the hiooicampas of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide precursor protein knockout mice. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(21):5367

4. 総説・著書 (計 1 報)

1. Cho J, *Matsukawa N. The unsolved mystery of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide: A potent cholinergic regulator. *Brain Circ.* 2021; 7(1):29-32

5. 学会等における講演・発表 (計 5 件)

1. 松川 則之「認知症予備能の観点から、認知症予防を考える」—コリン作動性神経活性は、認知予備能に關与するか— 早期認知症学会シンポジウム 1, 2021 年 5 月 浜松
2. 松川則之「症例報告書に必要な神経学的所見の記載」日本認知症学会専門医試験対策講演, 2020 年 11 月 名古屋
3. 松川則之「認知症の最新情報 アルツハイマー病臨床の現状と今後」日本医学放射線学会シンポジウム 4 2020 年 9 月 名古屋
4. 松川則之「アルツハイマー型認知症の臨床症状—神経ネットワークと神経症候—」日本画像医学会シンポジウム 2020 年 2 月 東京
5. 松川則之「ALS 病理と脳脊髄画像」脳神経 CI 学会 シンポジウム 3 <神経変性疾患画像> 2020 年 1 月 岡山

6. その他 (計 0 件)

該当項目はない

環境労働衛生学分野 令和3年度

常勤職員

教授 上島 通浩
准教授 榎原 毅
准教授 伊藤 由起
特任講師 金子 佳世
助教 加藤 沙耶香
技術職員 湊 京子

非常勤職員等

研究員 三宅 美緒
研究員 酒井 潔

大学院生/MD-PhD コース学生

Mohanto Nayan Chandra
(博2年)
中根 昇吾 (博2年)
酒井 一輝 (修1年)
常見 麻芙 (修1年)
中川 朝子 (医4年)
和佐田 ひと実 (医4年)

2. 当該年度の研究内容

1) 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

2011年1月より全国10万組の親子を対象に、子どもの病気や健康に環境中の化学物質が与える影響を胎児期から調べる「エコチル調査」が、全国で行われています。本学は全国15拠点のひとつとして医学研究科に「母と子どもの健康・環境総合研究センター」を設置し、名古屋市北区・一宮市を対象地域として調査を進め、化学物質に加えさまざまな要因の子どもへの影響を調べています。2021年には、妊娠中の運動習慣や無痛分娩と母親のメンタルヘルスとの関係等についての論文を発表しました。また、全国共通の調査項目の解析に加え、各市独自の研究課題を設定し、脳・神経系に影響を与える可能性のある化学物質を含めたバイオモニタリング(BM, 生体試料中の当該化合物やその代謝物の測定による化学物質の曝露評価法)とともに、成長・発達に関するさまざまな健康指標の測定を行っています。出生児の体格は妊娠中の胎児成長の結果であるとともに、生後のさまざまな成長・発達・疾病発症の出発点でもあるため、私たちはそうした点にも着目して研究を進めています。調査協力者の方々の思いを胸に、未来のより良い環境や子育ての実現に寄与するエビデンス構築が、私たちの目標です。

2) 化学物質による健康影響のリスク評価

環境化学物質による健康リスクの管理を実効性あるものとする上で、的確な曝露評価は必要条件のひとつです。従来の曝露評価は、環境中への化学物質排出量や、空気、水、土壌、食品等の媒体を対象とした濃度モニタリングの結果やモデルによる推定値を用いて、平均値や予測最大曝露量等の代表値を得るアプローチを中心に行われてきました。近年はこれに加え BM が注目され、個人単位の曝露量の多様性を正確に評価できることからひろく導入されつつあります。しかし、これら BM は予め定めた対象物質を測定するターゲット分析を手法とし、多種の物質への曝露を網羅的に評価する方法論としての BM は未確立です。そこで私たちはヒト尿を用いる BM に関し、ターゲット分析法が未確立かつ曝露評価の優先度が高い化学物質について、対象集団の包括的曝露評価法の開発に取り組んでいます。

これに加え、室内空気汚染物質による嗅覚および脳への影響を、動物実験による組織病理学的手法や行動実験により調べています。シックビル症候群等を予防するための基準値策定のためのエビデンス創出を目指しています。

3) 疲労性健康障害・ストレス関連疾患の予防対策及び労働生産性向上のための人間工学的対応

①近年、頸部痛とスマホ利用の関係性が疑われています。小さな画面での操作・閲覧による特異的な頸部屈曲角度・肩胛骨挙上角度、スマホ使用時間・依存度など、実験研究・質問票研究により解明が試みられているものの、未だ因果関係は立証できていません。スマホ利用と頸部痛のパラドックスを解明し、対策志向型の予防策の検証を行っています。

②消化器内視鏡検査従事者（医師、看護師、技師、洗浄員）は、内視鏡検査、治療、洗浄等において長時間の上肢保持、立位姿勢といった同一拘束姿勢やひねり姿勢を強いられることが多く、近年このような作業により引き起こされる筋骨格系障害(MSDs)に注目が集まっています。内視鏡検査従事者のMSDs予防のために、人間工学の面から有用と思われる方策を検討し、実際にその方策を現場に導入して効果検証を行っています。

3. 原著論文 (計 41 報)

1. Tamada H, Ebara T, Matsuki T, Kato S, Sato H, Ito Y, Saitoh S, Kamijima M, *Sugiura-Ogasawara M: Impact of ready-meal consumption during pregnancy on birth outcomes: The Japan Environment and Children's Study. *Nutrients* 2022; 14(4): 895.
2. *Matsuki T, Ebara T, Tamada H, Kato S, Kaneko K, Kano H, Matsuzaki K, Sato H, Minato K, Sugiura-Ogasawara M, Saitoh S, Kamijima M, the Japan Environment and Children's Study (JECS) Group: Repeated maternal non-responsiveness to baby's crying during postpartum and infant neuropsychological development: The Japan environment and children's study. *Child Abuse Neglect* 2022; 105581
3. Yamada S, Ebara T, Uehara T, Matsuki T, Kimura S, Satsukawa Y, Yoshihara A, Aoki K, Inada A, Kamijima M: Can hip-knee line angle distinguish the size of pelvic incidence? – Development of quick non-invasive assessment tool for pelvic incidence classification. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(3):138
4. Kaneko K, *Ito Y, Ebara T, Kato S, Matsuki T, Tamada H, Sato H, Saitoh S, Sugiura-Ogasawara M, Yamazaki S, Ohya Y, Kishi R, Yaegashi N, Hashimoto K, Mori C, Ito S, Yamagata Z, Inadera H, Nakayama T, Iso H, Shima M, Kurozawa Y, Suganuma N, Kusuhara K, Katoh T, Kamijima M: Association of maternal total cholesterol with SGA or LGA birth at term: the Japan Environment and Children's Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(1): e118-e129
5. Wakayama T, *Ito Y, Miyake M, Nomasa K, Sakai K, Oya N, Sato H, Ohno H, *Kamijima M: Inhalation exposure to 2-ethyl-1-hexanol causes hepatomegaly and transient lipid accumulation without induction of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in mice. *Ind Health* 2021; 59(6):383-392
6. *Suzumori N, Ebara T, Tamada H, Matsuki T, Sato H, Kato S, Saitoh S, Kamijima M, Sugiura-Ogasawara M, Japan Environment, Children's Study Group: Relationship between delivery with anesthesia and postpartum depression: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1): 522

4. 総説・著書 (計 15 報)

1. Mohanto NC, *Ito Y, Kato S, Kamijima M: Life-time environmental chemical exposure and obesity: Review of epidemiological studies using human biomonitoring methods. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 778737
2. 上島通浩 他: エコチル調査開始から 10 年の歩み. 週刊医学界新聞 第 3443 号. 2021 年 11 月 1 日発行
3. 上島通浩 他編. シンプル衛生公衆衛生学 2022. 南江堂 2022 年 3 月発刊
4. 榎原毅 他. 「産業保健マニュアル改訂 8 版」. 南山堂 2021 年 6 月発刊

5. 学会等における講演・発表 (計 83 件)

1. 上島通浩. エコチル調査研究成果紹介・パネルディスカッション. 「私たちの健康と環境-エコチル調査によって子どもたちの未来がどのように変わるの?」第 11 回エコチル調査シンポジウム. 2022 年 2 月
2. 上島通浩. エコチル調査の 10 年. シンポジウム 39 「エコチル調査 10 年公衆衛生への寄与」. 第 80 回日本公衆衛生学会. 2021 年 12 月
3. 榎原毅. 人間工学分野で現在扱われている Working From Home (WFH) 研究と社会実装の動向. 産業衛生技術部会シンポジウム「テレワーク・在宅勤務における労働環境の問題と今後の課題」第 31 回日本産業衛生学会全国協議会 2021 年 12 月
4. 榎原毅. 新・人間工学研究のための倫理指針実践編のポイント. 企画シンポジウム「人間工学研究のための倫理指針」の改訂 日本人間工学会第 62 回大会. 2021 年 5 月

6. その他 (計 25 件)

公的研究費

1. 環境省環境研究総合推進費 (代表: 上島通浩, 分担: 榎原毅・伊藤由起) (2021~2023) 網羅的なヒトバイオモニタリングによる化学物質の複合曝露評価手法の提案
2. 日本学術振興会科学研究費基盤研究(A)一般 (上島通浩) (2019~2022) 幼児期に摂取する肥満促進性環境化学物質のカクテル効果に関するコホート研究
3. 日本学術振興会科学研究費基盤研究(B)一般 (榎原毅) (2019~2021) スマートフォン利用は頸部痛の真の原因か? 学生チームによるパドックスの解明
4. 日本学術振興会科学研究費基盤研究(B) (一般) (伊藤由起) (2019~2021) 有機リン殺虫剤による

脂質代謝かく乱:生殖・神経発達への新奇標的
の寄与

病態生化学分野（薬学部） 令和3年度

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 服部 光治
准教授 河野 孝夫
講師 築地 仁美

大学院生・学生

石井 圭介（博士1年）
渥美 奈央（薬6年）
安藤 飛悠吾（修1）
梅村 悠太（修1）
大宅 真太郎（修1）
五反田 逸孝（薬5年）
竹腰 祐斗（薬5年）
谷口 愛理（薬5年）
松田 拓与（薬5年）

原 光輝（薬4年）
川瀬 宗之（薬4年）
中川 育磨（薬4年）
宮田 識園（薬4年）
佐藤 萌音（薬4年）
伊東 理彩（薬3年）
徳永 柊（薬3年）
松村 悠己（薬3年）

2. 当該年度の研究内容

脳の形成と機能発現に関する分子基盤（分子神経生物学・神経細胞生物学）を研究しています。研究成果は、将来的に神経変性疾患や精神疾患の理解と克服につながると期待しています。

（1）脳における神経細胞の層構造形成を司る分子メカニズムの研究

脳では、形態と機能の類似した神経細胞が「層」を形成しておりその破綻は様々な疾患の発症に関与します。神経細胞が層状に並ぶためには、『リーリン』という分泌タンパク質が必須ですが、その具体的な機能や、制御に関わる分子メカニズムは完全には判っていません。また近年、リーリンが統合失調症やアルツハイマー病の発症や増悪化に関与すると考えられており、創薬ターゲットとしても注目されています。我々はリーリンの機能上昇を目指して研究を進め、世界で初めてリーリン分解酵素を同定しました。この酵素の阻害剤は精神疾患や神経変性疾患に対する新薬となる可能性があるもので、疾患モデルマウスなども利用して解析しています。

（2）神経細胞における脂質分子とその動態の生理的意義の解明

神経細胞膜は他の細胞膜とは異なる特徴的な脂質組成を有しています。また、脳の脂質組成や脂質代謝の異常が、多くの精神神経疾患の発症の原因となることも知られています。しかし、神経細胞における脂質代謝やその異常については分子レベルではほとんど判っていません。神経細胞における脂質の機能やその制御機構を理解するため、脂質特異的プローブやゲノム編集技術などを用い、また、多くの研究者と共同研究しながら、研究を進めています。

3. 原著論文 (計9報)

1. Nakao Y, Yokawa S, Kohno T, Suzuki T, *Hattori M: Visualization of Reelin secretion from primary cultured neurons by bioluminescence imaging. *J. Biochem.* (in press)
2. Tsunaura Y, Sawahata M, Itoh N, Miyajima R, Mori D, Kohno T, Hattori M, Sobue A, Nagai T, Mizoguchi H, Nabeshima T, Ozaki N, *Yamada K: Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with *RELN* deletion identified in schizophrenia. *Neurochem. Int.* 144, 104954 (2021)
3. Nagae M, Suzuki K, Yasui N, Nogi T, Kohno T, Hattori M, *Takagi J: Structural studies of reelin N-terminal region provides insights into a unique structural arrangement and functional multimerization. *J. Biochem.* 169, 555-564 (2021)
4. Kohno T, Ishii K, Hirota Y, Honda T, Makino M, Kawasaki T, Nakajima K, *Hattori M: Reelin-Nrp1 interaction regulates neocortical dendrite development in a context-specific manner. *J. Neurosci.* 43, 8248 (2020)
5. Ogino H, Nakajima T, Hirota Y, Toriuchi K, Aoyama M, Nakajima K, *Hattori M: The secreted glycoprotein Reelin suppresses the proliferation and regulates the distribution of oligodendrocyte progenitor cells in the embryonic neocortex. *J. Neurosci.* 40, 7625 (2020)
6. Ibi D, Nakasai G, Sawahata M, Kohno T, Takaba R, Nagai T, Hattori M, Nabeshima T, Yamada K, *Hiramatsu, M. Reelin supplementation into the hippocampus rescues abnormal behavior in a mouse model of neurodevelopmental disorder. *Front. Cell. Neurosci.* 14, 285 (2020)
7. Okugawa E, Ogino H, Shigenobu T, Yamakage Y, Tsuiji H, Oishi H, Kohno T, *Hattori M: Physiological significance of proteolytic processing of Reelin revealed by cleavage-resistant Reelin knock-in mice. *Sci. Rep.* 10, 4471 (2020)
8. Yamakage Y, Kato M, Hongo A, Ogino H, Ishii K, Ishizuka T, Kamei T, Tsuiji H, Miyamoto T, Oishi H, Kohno T, *Hattori M: A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2 cleaves and inactivates Reelin in the postnatal cerebral cortex and hippocampus, but not in the cerebellum. *Mol. Cell. Neurosci.* 100, 103401 (2019)
9. *Hatanaka Y, Kawasaki T, Abe T, Shioi G, Kohno T, Hattori M, Sakakibara A, Kawaguchi Y, Hirata, T. Interactions between neuron and radial glia

mediated by Semaphorin 6A-Plexin A2/A4 signaling regulates migration termination of superficial layer neurons of the cerebral cortex. *iScience* 21, 359 (2019)

4. 総説・著書 (計3報)

1. *Hattori M, Kohno T: Regulation of Reelin function by proteolytic processing in the brain. *J. Biochem.* 169, 511-516 (2021)
2. Ogino H, Yamakage Y, Kohno T, *Hattori M: Assay for Reelin-cleaving activity of ADAMTS and detection of Reelin and its fragments in brain. *Methods Mol. Biol.* 2043, 105 (2020)
3. Kohno T, Ogino H, *Hattori M: Expression and preparation of Reelin and ADAMTS-3 proteins. *Methods Mol. Biol.* 2043, 93 (2020)

5. 学会等における講演・発表 (計17件)

1. 服部光治：神経細胞における酸性リン脂質フリッパーゼの機能 生理研研究会・機能的神経回路の構築と動作を支える分子細胞基盤 2022年2月4日
2. 服部光治：脳の形成と機能に必須の分泌タンパク質リーリンの機能解明と、その疾患治療への応用 山梨大学第25回 GLIAC セミナー 2021年5月21日

6. その他 (計0件)

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 白根 道子
准教授 中津海 洋一
助教 栗原 裕司

大学院生・学部生

山本 敬太郎 (修1)
北野 ひかり (学6)
光成 琴音 (学6)
石本 晴揮 (学5)
向江 凪 (学4)

学部生

石渡 友紀乃 (学4)
奥田 和奏 (学4)
森杉 優美 (学4)
渡邊 莉絵 (学4)
眞木 穂香 (学3)

2. 当該年度の研究内容

私たちは「細胞内オルガネラを介した脳神経系の制御メカニズム」を研究しています。特に細胞内オルガネラコンタクトに着目しています。オルガネラコンタクトとは異なるオルガネラ同士が膜融合すること無く近接している細胞内微小領域で、膜間の分子交換により細胞の機能制御に関わっています。私たちはこのオルガネラコミュニケーションによる脳機能の制御機構と、その破綻によるアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の発症機構を明らかにすることを目指しています。このような神経変性疾患では、脳内のコレステロール異常やミクログリアを介した炎症亢進が強く示唆されています。最近私たちは、オルガネラコンタクトが脳内の脂質代謝制御に関与していることを明らかにし、さらに脳内の炎症制御にも関与していることを見いだしています。このようにオルガネラ研究をベースにして、現在は神経免疫の関連メカニズムの解明に力を入れています。研究は、生化学実験、細胞生物学実験、遺伝子改変マウス実験など多様なアプローチで進めており、細胞内のメカニズムから個体の生理機能まで総合的に理解することを目指しています。

Fig. 1

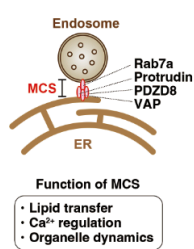


Fig. 3

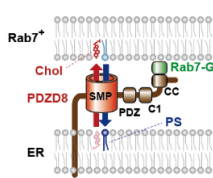


Fig. 2

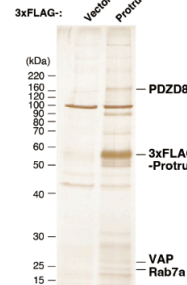


Fig. 4

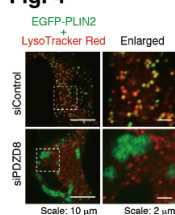


Fig. 5

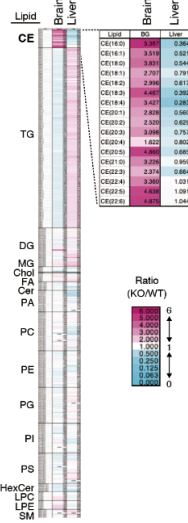
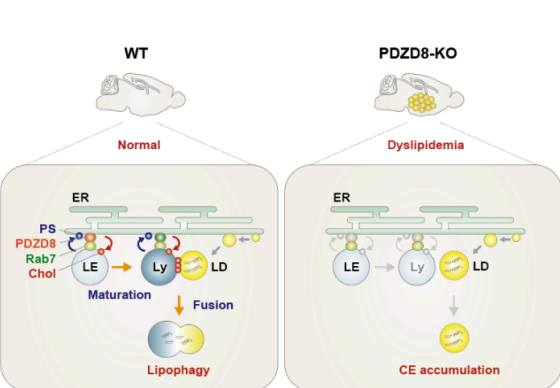


Fig. 6



[Fig. 1] ER-endosome membrane contact site (MCS)の概念図と主な機能、[Fig. 2] プロテオミクス解析によるMCS複合体の同定、[Fig. 3] MCSにおける脂質輸送機構、[Fig. 4] MCS不全によるリポファジーの異常、[Fig. 5] リピドーム解析による疾患モデルマウス脳の脂質異常、[Fig. 6] 脳におけるリポファジー不全による脂質の異常蓄積【Shirane, et al, *Nat Commun* (2020), Morita, et al, *iScience* (2022)】

3. 原著論文 (計 5 報)

1. Morita, K, Wada, M, Nakatani, K, Matsumoto, Y, Hayashi, N, Yamahata, I, Mitsunari, K, Mukae, N, Takahashi, M, Izumi, Y, Bamba, T, and *Shirane, M. PDZD8-deficient mice accumulate cholesteryl esters in the brain as a result of impaired lipophagy. *iScience*, 16;25(12):105612 (2022)
2. *Shirane, M and Kamiguchi, H. Molecular machinery regulating organelle dynamics during axon growth and guidance. *Semin Cell Dev Biol*, S1084-9521(22), 00058-1 (2022)
3. Arora A, Kivelä AM, Wang L, Minkeviciene R, Taskinen JH, Zhang B, Koponen A, Sun J, Shirane M, Zhou Y, Hotulainen P, Raiborg C, *Olkkonen VM. Protrudin regulates FAK activation, endothelial cell migration and angiogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 79(4):220 (2022)
4. *Shirane, M, Wada, M., Morita, K, Hayashi, N, Kunitatsu, R, Nakatsumi, H, Ohta, K, Tamura, Y, and Nakayama, KI. Protrudin and PDZD8 contribute to neuronal integrity by promoting lipid extraction required for endosome maturation. *Nat Commun*, 11, 4576-4594 (2020)
5. *Shirane, M, Shoji, H, Hashimoto, Y, Katagiri, H, Kobayashi, S, Manabe, T, Miyakawa, T, and Nakayama, KI. Protrudin-deficient mice manifest depression-like behavior with abnormalities in activity, attention, and cued fear-conditioning. *Mol Brain*, 13, 146-163 (2020)
1. 白根 道子, 脂質輸送タンパク質 PDZD8 によるエンドソーム成熟機構、日本薬学会第 142 年会、シンポジウム、2022 年 3 月 26 日 (オンライン)
2. Michiko Shirane, Inter-organelle membrane contact site complex and neuropsychiatric disorders. 第 44 回日本分子生物学会年会 (MSBJ2021)、ワークショップ、2021 年 12 月 2 日 (横浜・ハイブリッド)
3. 白根 道子, 脂質輸送を介したエンドソーム成熟による神経制御機構、2021 年度 新学術領域「オルガネラ・ゾーン」班会議、2022 年 3 月 15 日 (東京・ハイブリッド)
4. 白根 道子, 脂質輸送複合体によるエンドソーム成熟と脳機能の関連、2021 年度 新学術領域「オルガネラ・ゾーン」班会議、2021 年 6 月 24 日 (オンライン)
5. Michiko Shirane, Lipid transfer-mediated endosome maturation and neurodegeneration. 第 43 回日本分子生物学会年会 (MSBJ2020), 2020 年 12 月 3 日 (オンライン)
6. 白根道子, 神経恒常性維持における脂質輸送を介したエンドソーム成熟、第 93 回日本生化学会大会、2020 年 9 月 14 日 (オンライン)
7. 白根道子, 脂質輸送を介するエンドソーム成熟機構と神経恒常性、第 4 回オルガネラ・ゾーン 研究会、2020 年 12 月 23 日 (オンライン)
8. 白根道子, 膜構造制御によるオルガネラ連携ゾーン形成と神経軸索変性症との関連、第 3 回オルガネラ・ゾーン 研究会、2020 年 8 月 26 日 (オンライン)

4. 総説・著書 (計 4 報)

1. 白根 道子, 羊土社 論文図表を読む作法, FRET, BiFC/SplitGFP (2022) (共著)
2. * Shirane, M, Interorganelle communication by protrudin complex and its neuronal function, *Seikagaku*, 93, 4, 441-450 (2021)
3. *Shirane, M. Lipid Transfer-Dependent Endosome Maturation Mediated by Protrudin and PDZD8 in Neurons. *Front Cell Dev Biol*, 8, 615600-615609 (2020)
4. *Shirane, M. Roles of protrudin at interorganelle membrane contact sites. *Proc Jpn Acad Ser B*, 95, 312-320 (2019)

5. その他 (計 8 件) 学会発表など自由にご記載ください

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 木村 幸太郎

非常勤職員等

博士研究員 Wen, Chentao

技術補佐員 宮地 美友

大学院生・研究生

池尻 洋輔 (D3;大阪大学)

遠藤 雄人 (D3;大阪大学)

Tee, Ling Fei (D3)

2. 当該年度の研究内容

知覚・記憶・判断・感情といった「脳のはたらき」は、神経細胞のネットワークからどのようにして生ずるのでしょうか？この問いに答えるために、私たちは最もシンプルな脳を持つ線虫 *C. elegans* を研究しています。具体的には、脳がどのような刺激を受け取り、どのような応答行動を引き起こし、またそれらをつなぐ神経細胞達の活動がどのようなものであるか、を理解するために、古典的な行動解析や遺伝学的解析を行うことと平行して、ロボット技術や機械学習を用いた世界最先端レベルの研究手法を共同研究者と開発して研究に用いています。また、*C. elegans* で開発した人工知能技術を応用したデジタルトランスフォーメーションによって、行動や脳活動などのビッグデータから重要な情報を抽出する“brain DX”を進めています。これらの成果として、私たちはこれまでに線虫の研究から「学習のためのドーパミン伝達」や「意思決定のための微分と積分」などを明らかにしてきました。特に令和3年は、三次元ビデオ中の多数の細胞を追跡して神経活動などを測定する世界初の深層学習（人工知能）技術 3DeeCellTracker (Wen et al., eLife 2021) や、ヒトと線虫でドーパミン伝達が異常になった時に共通する行動パターンを抽出する人工知能技術 (Maekawa et al., Nat Commun 2021)、などを報告しました。また、私たちのこれまでの研究活動が評価されて、Nature Index（世界トップクラスの研究成果に関するデータベース）やNHK-BS「ヒューマニエンス」（テレビ番組）で私たちの研究成果が紹介されました。



3. 原著論文 (計 5 報)

1. Wen C, Kimura KD. Tracking moving cells in 3D time lapse images using 3DeeCellTracker. (2022) *Bio-Protocol* 12: e4319.
2. Maekawa T, Higashide D, Hara T, Matsumura K, Ide K, Miyatake T, Kimura KD, Takahashi T. Cross-species behavior analysis with attention-based domain-adversarial deep neural networks. (2021) *Nature Communications* 12: 5519.
3. Wen C, Miura T, Voleti V, Yamaguchi K, Tsutsumi M, Yamamoto K, Otomo K, Fujie Y, Teramoto T, Ishihara T, Aoki K, Nemoto T, Hillman E.M.C, Kimura KD. 3DeeCellTracker, a deep learning-based pipeline for segmenting and tracking cells in 3D time lapse images. (2021) *eLife* 10: e59187.
4. Tanimoto Y, Kimura KD. Calcium Imaging of Neuronal Activity under Gradually Changing Odor Stimulation in *Caenorhabditis elegans*. (2021) *Bio-protocol* 11: e3866.
5. Maekawa T, Ohara K, Zhang Y, Fukutomi M, Matsumoto S, Matsumura K, Shidara H, Yamazaki SJ, Fujisawa R, Ide K, Nagaya N, Yamazaki K, Koike S, Miyatake T, Kimura KD, Ogawa H, Takawashi S, Yoda K. Deep learning-assisted comparative analysis of animal trajectories with DeepHL. (2020) *Nature Communications* 11: 743-15.

4. 総説・著書 (計 3 報)

1. Wen Chentao, 木村幸太郎. クローズアップ実験法 series 338 三次元自動細胞追跡ツール:3DeeCellTracker で解析できることと使い方 (2021) *実験医学* 39: 2264-2272.
2. 木村幸太郎. 機械学習による移動行動解析の考え方 (2020) *実験医学増刊「機械学習を生命科学に使う！」* 38: 3501-3507
3. Wen C, Kimura KD. How do we know how the brain works?—Analyzing whole brain activities with classic mathematical and machine learning methods. (2020) *Japanese Journal of Applied Physics*, 59:030501.

5. 学会等における講演・発表 (計 2 件)

1. Wen C, Kimura K. 3DeeCellTracker: a deep learning-based method for tracking cells in 3D time lapse images. **The 15th IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine & Engineering (IEEE-NANOMED**

2021) (Oral presentation, Invited), online meeting, 2021 年 11 月 15 日

2. 木村幸太郎, Wen Chentao 「C. エレガンスの情報処理～分子レベルから全脳神経活動へ」北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム「感覚と運動の神経基盤の進化 ～非哺乳類脳から学ぶ計算原理～」(Zoom webinar) 2020 年 11 月 13 日

6. その他 (計 3 件)

1. NHK-BS「ヒューマニエンス」における研究の紹介 2021 年 9 月 9 日
2. *Nature Index* における異分野融合研究に関する取材記事 “The challenge of leading interdisciplinary research projects” (<https://www.natureindex.com/news-blog/challenge-of-leading-interdisciplinary-research-projects>) 2021 年 8 月 17 日
3. *Nature Index* における研究成果の紹介 “Tracking cells with AI” (<https://www.natureindex.com/article/10.7554/elife.59187#highlight>) 2021 年 6 月 30 日

視覚情報処理研究分野 令和3年度

1. 研究室メンバー

常勤職員

教授 辻村 誠一

非常勤職員等

リサーチアシスタント 尾上 知穂

大学院生・研究生

伊藤 登萌 (修1)

高須 葵 (修1)

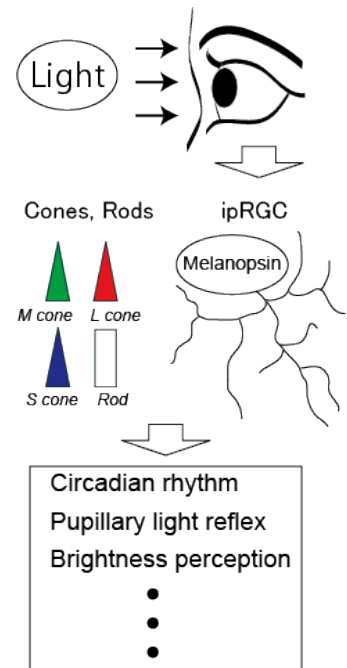
2. 当該年度の研究内容

私たちは、色や明るさなどの感覚知覚情報処理と高次脳機能との関連性に注目しています。加えて、脳内で外界の光信号の符号化に関し重要な役割を担っているメラノプシン神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell: ipRGCs 以下、メラノプシン細胞) の機能解明にも注目しています。網膜での処理が生体内でどのように処理・統合され、脳内でどのように表現されているのかという疑問に答えることが私たちの目標です。私たちは、心理物理学的手法と神経生理学的手法を用いて研究に取り組んでいます。

私たちの眼球の網膜には、2種類の光受容器 (錐体細胞、桿体細胞) が存在しています。この2つの光受容器のみによって、ヒトはものを見たり識別したりしていると長年考えられてきました。しかしながら、3番目の光受容器であるメラノプシン細胞が発見されました。メラノプシン細胞はメラノプシンという光受容タンパク質を持つ細胞です。メラノプシン細胞の発見により、概日光制御や瞳孔光反射など、非撮像系経路 (non-image-forming pathway) や撮像系経路 (image-forming pathway) について根本的に見直されるようになりました。メラノプシン細胞は環境光を脳内で符号化する上で重要な役割を担っていると考えられています。環境光によって刺激されたメラノプシン細胞からの信号は、杆体や錐体といった古典的な視細胞からの信号とともに、非撮像系経路や撮像系経路の脳内機能に寄与しています。

私たちの研究グループでは世界で初めてメラノプシン細胞が明るさの知覚に寄与していることを発見しました。一方で、概日リズムの調節や瞳孔の対光反応、明るさの知覚等はメラノプシン細胞の機能のごく一部であり、メラノプシン細胞の機能はまだ他にもあるのではないかと考えられています。例えば、記憶や注意、気分、偏頭痛などにも影響するかもしれません。

令和3年度は令和2年度に採択された科学研究助成費「網膜メラノプシン細胞による生体への影響の解明：心理学・生物学・工学の手法を用いて」において、共同研究先である豊橋技術科学大学、九州大学、鹿児島大学、秋田大学と協力してメラノプシン細胞の機能解明について研究を進めました。



3. 原著論文 (計 2 報)

1. Sung-En Chien, Yi-Chuan Chen, Akiko Matsumoto, Wakayo Yamashita, Kuaug-Tsu Shi, Sei-ichi Tsujimura, *Su-Ling Yeh, "The modulation of background color on perceiving audiovisual simultaneity" *Vision Res.* 172, 1-10 (2020).
2. DeLawyer, T., Tsujimura, S., and *Shinomori, K. "Relative contributions of melanopsin to brightness discrimination when hue and luminance also vary," *J. Opt. Soc. Am. A* 37, A81-A88 2020.

4. 総説・著書 (計 3 報)

1. *辻村誠一: 「メラノプシン神経節細胞の光符号化に関連する研究調査委員会報告書」(委員長 辻村誠一), *照明学会*, JIER-131 (2021).
2. *辻村誠一, 「ipRGCの明るさ知覚への寄与」, 日本色彩学会誌 特集「内因性光感受性神経節細胞(ipRGC)の役割」, *日本色彩学会誌* 第45巻 第1号 23 - 26, (2021).
3. Tsujimura, S., & Takahashi, Y. (2020). Melanopsin Contributions to Human Brightness Perception. In R. Shamey (Ed.), *Encyclopedia of Color Science and Technology* (pp. 1-8). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27851-8_422-1

5. 学会等における講演・発表 (計 9 件)

1. 辻村誠一, 「メラノプシン細胞の視知覚への影響」日本色彩学会 色覚研究会, 17Mar2022 口頭 招待講演
2. S Tsujimura, "Contribution of melanopsin cells to brightness perception" "Friday Lunch Seminar", *CiNet*, 21Jan2022 口頭 招待講演
3. 辻村誠一, 日本色彩学会東海支部 2021 年度 第 2 回研究会 「石原式色覚検査とメラノプシン細胞の機能解明」, 13Nov2021 口頭 招待講演
4. 辻村誠一, 多原色光源刺激装置による明るさ感の制御, 新学術領域研究「意志動力学」セミナー, 01Feb2021
5. A. Takasu, S. Tsujimura, Achromatic contrast sensitivity varies depending on melanopsin stimulation of the background, 43rd **ECVP (European Conference on Visual Perception)**, online, 22-27Aug2021, 26Aug2021 Poster
6. T. Ito, S. Tsujimura, The effect of photoreceptor stimulations on steady-state pupil diameter, 43rd **ECVP (European Conference on Visual**

Perception), online, 22-27Aug2021, 26Aug2021 Poster

7. 中島隆志, 中山智恵, 辻村誠一, 背景のメラノプシン細胞への刺激量が赤緑反対色メカニズムに与える影響, 日本視覚学会冬季大会, 10-12Jan2020 ポスター
8. S. Tsujimura & K. Okajima, A weak melanopsin contribution to color perception, **the Asia Color Association Conference 2019**, Nagoya 口頭
9. S. Tsujimura, "Intrinsic phase delays between cone and melanopsin-mediated signals in the pupillary pathway" The Scientific Committee of the 33rd **International Pupil Colloquium**, Murcia, Spain, 02-04 October, 2019. 02Oct2019 口頭

1. 研究室メンバー と 卒論・修論テーマ

教授 中川敦子

大学院生 飯田 彩斗 (D3)

館 美樹子 (M2) 子どもが日本文化を取り入れることで生じる外国にルーツを持つ親子間の葛藤

曳地 由希 (M2) 就学前の子どもに対する呼吸法を用いた情動制御への介入の検討

学部生4年生

久世 禄太 作文課題のリモート監視によって生じる心理的影響の検討

佐藤 杏香 身体動作が文字の印象評価に及ぼす影響

中戸川 花菜 虚偽検出検査における視線の停留—嘘の上手さと懸念的被透視感に注目して—

中村 文哉 予期的後悔とリスク行動に関する「日記」の効果の検討

二村 紀帆 優柔不断の情報探索過程に関する検討—眼球運動測定を通して—

三輪 真梨乃 衛生マスクの着用が目の大きさの知覚に及ぼす影響

渡邊 太良 過去と未来におけるエピソード場면을想像することによる顔の再認への影響

2. 当該年度の研究内容

私たちの研究室では、生理的指標や反応時間などの行動指標をとって心理学実験を行い、ヒトの心の仕組みを脳機能と関連づけながら探っています。当該年度は卒業論文にはコロナ禍関連テーマがみられ、衛生マスクの着用によって顔が小さく知覚されるため目が大きく見えるか、リモートワークにおける監視は作業効率にどの様に影響するかなどのテーマがありました。

主任教授の研究としては、乳幼児期に縦断研究を行い、注意機能の神経ネットワークの発達によって、認知機能や運動、情動などのコントロールがどのように発達するのかを探っています。とくに注意機能の個人差を、生まれて間もない新生児にもみられる気質(temperament)という枠組みでとらえて、調査用紙や眼球運動計測を行ってその発達を追ってきました。当該年度は、月齢6か月から24か月にかけての縦断研究をまとめ、乳児期は頭頂葉を中心とした定位注意ネットワーク(感覚事象への定位機能)が、情動の制御に大きく関わることを追試し、さらにとくに左視野への注意解放(disengagement)が困難である乳児ほど気が紛れにくいことを示唆しました。

一方、当該年度は、院生たちと訳した“大人のADHDのためのマインドフルネス”の出版にまでこぎつけました。「マインドフルネス」は今この瞬間への気づきのトレーニングであり、鬱や不安の治療にも用いられていますが、この能動的に注意を制御するトレーニングを通し脳が変化し、注意力が向上する、感情のコントロールが向上するなどの報告もあります。当研究室では、一般乳幼児とそのご家族にご協力いただき、健常な注意の育みについて検討し続けてきました。マインドフルネスというメタ認知的気づきを得るための臨床的な技法は、乳児期から育まれる注意の神経ネットワークに支えられっていると考えています。

3. 原著論文 (計 2 報)

1. *Ishikawa-Omori, Y., Nishimura, T., Nakagawa, A., Okumura, A., Harada, T., Nakayasu, C., Iwabuchi, T., Amma, Y., Suzuki, H., Rahman, M. S., Nakahara, R., Takahashi, N., Nomura, Y., & Tsuchiya, K. J. (2022). Early temperament as a predictor of language skills at 40 months. *BMC pediatrics*, 22(1), 56.
2. *小笠原香苗, 中川敦子 拒否回避欲求がスピーチ中の失敗の認知に及ぼす影響—失敗認知時の主観的緊張感・心拍数に着目して— *感情心理学研究* 28, 67-72.

4. 翻訳 (計 1 報)

1. リディア・ジラウスカ 大人の ADHD のためのマインドフルネス 2021 金剛出版
大野裕・中野有美・中川敦子 (訳) 原著：
Lidia Zybowska, the Mindfulness Prescription for Adult ADHD: An Eight-Step Program for strengthening Attention, Managing Emotions, and Achiving Your Goals

5. 学会等における講演・発表 (計 5 件)

1. 宮地泰士・中川敦子・松木太郎・中井昭夫 発達性協調運動障害(DCD)児の気質特性 **第 19 回日本小児心身医学会東海北陸地方会** 2022 年 3 月
2. *中川敦子: シンポジウム企画・話題提供「赤ちゃんをめぐる情動; 気晴らしのできる赤ちゃんに」 **第 10 回日本情動学会** 2021 年 12 月
3. *中川敦子・鋤柄増根・木村幸太郎 乳幼児期の情動制御の芽生え: 注意解放に関する左右視野との関連を検討する **第 45 回高次脳機能障害学会** 2021 年 11 月
4. *中川敦子・鋤柄増根・山本博子 注意解放課題における乳幼児期の phasic (一過性) 覚醒ネットワークの検討 **第 85 回日本心理学会** 2021 年 9 月
5. *飯田彩斗・中川敦子 注意訓練がマインドワランディングとメタ認知的気づきに及ぼす影響 **第 85 回日本心理学会** 2021 年 9 月
6. *山中 亮・久保田 健市・天谷 祐子・伊藤 亜矢子・小川成・坪井裕子・中川敦子・山本竜也 対人援助職を目指す大学院生の異文化受容態度育成に関する研究: 海外ルーツをもつ子どものインタビューへの陪席を通じた異文化接触の効果 **第 85 回日本心理学会** 2021 年 9 月

7. *Nakagawa, A., Miyachi, T., Matsuki, T., Tomida, M. Temperament and its relationship to motor development: A 6-42-month longitudinal study **SRCD 2021 Biennial Meeting**, 2021 年 4 月

6. その他 (計 1 件)

1. 2021/11/11 朝日新聞記事「ゆるいCM愛されているから」コメント掲載
2. 多文化共生社会の創出へ(名古屋市立大学凍結研究奨励費による成果物パンフレット)

IX. その他の活動報告

・ 開所式

脳神経科学研究所の開所を記念して、2019年7月17日に「次の30年にむけて」～新たな挑戦～と題して開設記念講演会を行いました。名古屋市市長および名市大理事長をはじめエグゼクティブアドバイザーの先生方にもご臨席頂き、祝辞を頂きました。



・ 第1回 IBS リトリート

2022年3月31日に、第1回 IBS リトリートを開催しました。コロナ禍であったため、外部研修所等での開催を避け、学内のスペースで換気等のコロナ対策を講じての開催でした。2019年に IBS が設立されてからの成果を含めて、教員、学生、技術職員一同が、それぞれにポスター発表を行いました。連携研究室からの発表も行われ、非常に活気あるディスカッションが展開されました。コロナ禍で抑えられていた知的探究心を満たし、新たな共同研究をはじめのきっかけになりました。

