

# NEURO GLOBAL

Tohoku University

Molecular Neuroscience

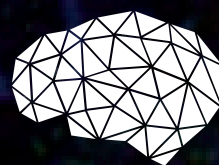
Systems Neuroscience

Genome Science

Neuropsychological Area



TOHOKU  
UNIVERSITY



NEURO GLOBAL  
Tohoku University

代表挨拶 Message	01
組織 Organization	02
カリキュラム Curriculum	03
アカデミック英語 Academic English	07
海外連携に基づいた国際的な教育の実施について International Education	09
研究者紹介 Researchers	
分子神経科学分野領域 Molecular Neuroscience	11
システム神経科学分野領域 Systems Neuroscience	19
ゲノム生命科学領域 Genome Science	27
精神神経感覚器疾患領域 Neuropsych-perceptive Area	45



## 代表挨拶 Message



東北大学では「門戸開放」という開学の理念に基づきグローバルな教育・研究環境の醸成を進め、2015年より東北大学学位プログラム推進機構国際共同大学院プログラム部門が設置されました。現在、9つのプログラムが開講もしくは開講予定となっています。

生命科学・脳科学分野に関しては、2018年4月よりNeuro Global国際共同大学院プログラム(NGP)が開始されました。

NGPでは、生命科学研究科および医学系研究科に所属する大学院生の中から本プログラムに参画する学生を選抜し、英語による講義やスプリングスクール、サマースクール等の機会を提供します。原則として修士課程(博士課程前期)の終わりに行われるQualifying Exam 1(QE1)に合格した方には、数ヶ月以上にわたる海外研修の機会が与えられます。プログラム参加の学生には経済支援を行い、国内外からの優秀な学生を募ります。

### Message from Leader of Neuro Global Program

Tohoku University has promoted a global education and research environment based on our traditional philosophy of "Opening the door" from the establishment of our university. The Division for International Joint Graduate Programs, Tohoku University Institute for Promoting Graduate Degree Programs has been established since 2015, and is now consisted with nine programs.

The Neuro Global Program (NGP) has officially begun in April of 2018 in the fields of life science and neuroscience. Students will be selected from graduate

students belonging to Graduate School of Life Sciences and Graduate School of Medicine, and provided various opportunities such as to attend special lectures in English, Spring School for academic English training, Summer School with distinguished scientists, and so on.

NGP students who pass Qualifying Exam 1 (QE1) at the end of the master course can study abroad for several months in host laboratories in collaborating foreign universities/institutes with financial support for travel cost and accommodation. We recruit excellent

これからの生命科学分野、脳科学分野で活躍する研究人材には、よりいっそうの国際性が求められています。ぜひ、本NGPに参加して国際的な研究力とリーダーシップを身につけて下さい。

#### 大隅典子

東北大学副学長・医学系研究科教授

students from domestic and overseas.

Further internationalization is required for researchers who will be active in the field of life science and neuroscience in the future. By all means, do participate in NGP and acquire international research capabilities and leadership.

#### Noriko Osumi

Vice President, Tohoku University  
Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine

## 組織 Organization

分子神経科学領域  
Molecular Neuroscience

システム神経科学領域  
Systems Neuroscience

ゲノム生命科学領域  
Genome Science

精神神経感覚器疾患領域  
Neuropsychopercptive Area



### 分子神経科学領域 Molecular Neuroscience

The research area of "Molecular Neuroscience" aims to understand how a large number of molecules in various kinds coordinately work together for cells to function in the brain and nervous system and to establish such super-complex systems. Both genetic programs and the epigenetic responses against environmental factors will be focused using mice and flies as typical model animals.

### ゲノム生命科学領域 Genome Science

Since neuroscience is closely related with life science, research in fundamental genome science is essential also to understand functions and establishment of the brain and nervous system at the molecular level. The research area "Genome Science" focuses on gene regulation, cell division, and organism evolution as well as pursues genome epidemiology using genomic information of 150,000 people deposited in Tohoku Medical Megabank.

### システム神経科学領域 Systems Neuroscience

Based on the construction and function of the local and inter-regional neural circuits, we aim to understand the brain mechanisms underlying perception and cognition, motor functions, learning and memory, and prediction and decision making. Our main expertise is the animal experiment using primates and rodents as subjects. We apply various techniques such as electrophysiology and neuroimaging for neural recording, and genetic modification, opto- and chemo-genetics, electro- and magnetic stimulations, and chemical microinjection for neural manipulation, as well as behavioral and computational theories and methods for experiment designing and data analysis.

### 精神神経感覚器疾患領域 Neuropsychopercptive Area

Experiments using animal models provide enormous knowledge on basic mechanism of functional disorders of the human brain. Many experimental procedures including genetic

engineering greatly contribute to explore intriguing new treatments. On the other hand, human brain has much more complexity with different dimensions than animal brains. Therefore, many functional disorders of the brain have to be investigated in humans per se. Recent advances in non-invasive imaging/modulatory techniques including magnetic resonance imaging, positron emission tomography, transcranial magnetic stimulation and other methods enable us to examine morphology and function in living humans. In this area, translational investigation is in progress on animals and humans with bridging basic research and clinical practice. We will promote challenging research on neurological, behavioral, psychological, psychiatric, or psychosomatic disorders as well as disorders of perception including vision, auditory information, olfactory function, taste, somatic sensation or visceral perception.

## カリキュラム Curriculum

東北大学では、文部科学省のスーパーグローバル大学創成プロジェクトの採択を受け、国際的な大学院教育環境を整備するために、9つの国際共同大学院プログラムを展開しています。そのうち、「生命科学(脳科学)」(略称:Neuro Global)コースが、平成30年度より開始されました。本コースは、生命科学研究所、医学系研究科等において生命科学(脳科学)分野の研究で世界トップクラスの成果をあげている本学教員、および、海外一流の連携教育研究機関に所属する研究者と共同で行う大学院教育プログラムです。

Neuro Globalコースは、本学大学院の一般のコースで取得される単位に加えて、国際共同大学院プログラムが独自に定める必要単位を修得することで、奨学金等の支援や海外研修などの機会が与えられる特別なコースです。このコースの履修生は、神経科学を中心に据えつつ、ゲノム・メタゲノム科学や、その他の関連する生命科学分野、さらには、疫学や臨床医学まで、多彩な研究分野の研究を行います。

大学院入学後、所定の書類審査および英語による面接審査(Qualifying Exam 0; QE0)に合格すると、まずは、このコースを履修することが認められ、経済的支援を受けることができますようになります。また、博士課程前期2年次の修了時に行われる資格審査試験QE1(博士課程前期2年間の研究成果の評価、および、英語能力の評価)に合格

### カリキュラム概要

所定の時期に開催されるQE0に合格してNeuro Globalコースへの参加が認められれば、一般コースの科目の履修に加えて、Neuro Globalプログラム科目の履修を計画します。Neuro Globalプログラム科目のうち、「アカデミック英語集中講義(2単位)」だけが必修であり、その他は、全て、選択必修もしくは選択科目になります。多くの科目は、英語による集中講義であり、対面形式のセミナーのほか、ISTUによるネット配信授業も開催します。Neuro Globalプログラム科目を所定の単位数以上修得し、かつ、所定の時期に開催されるQE1に合格することで、博士後期課程においてもNeuro Globalコースの履修を継

すると、海外の連携教育研究機関に6ヶ月程度の留学をすることが可能になり、また、そのための渡航費が支給されます。最終的には、研究科の所定の規定を満たすことで、東北大学の博士号の学位を取得するとともに、プログラム修了時の審査(QE2)に合格することで、Neuro Global国際共同大学院プログラムを修了した旨が、学位記に付記されます。なお、医学系研究科の医学履修課程(博士後期課程;基準修業年数4年)に入学した場合もNeuro Globalコースを履修することは可能であり、上記スケジュールと若干異なるものの、QE0、QE1、QE2を経て、Neuro Global国際共同大学院プログラムを修了することが期待されます。

Global科目が記載され、東北大学の学位記には、Neuro Global国際共同大学院プログラムを修了した旨、付記されます。

生命科学研究所および医学系研究科でNeuro Global単位履修のスケジュール等が若干異なり、各研究科が課する修了要件も異なるため、詳細については、それぞれの研究科の学生便覧を参照してください。

**Neuro Globalホームページ**  
http://www.neuroglobal.tohoku.ac.jp/

### カリキュラム概要表 表の下から単位を積み上げる形で読んでください。

■ システムインテグレーション力養成 ■ 国際対応力養成 ■ 質保証システム ■ 新規国際講義

		Neuro Global 国際共同大学院プログラム(東北大学)	海外連携大学
後 期 課 程	予定される学位	■ DD (Double Degree), JSD (Jointly Supervised Degree), or JD (Joint Degree)	
	博士学位審査	■ Qualifying Exam 2, QE2(博士学位審査)	連携先の基準による学位認定
	博士研修 (必修9〜30単位)	在籍する研究科専攻に応じて、別に指定する各研究科の授業科目を履修することにより読み替えるものとする。	
	海外研修 (必修6単位)	■ Neuro Global特別海外研修 6ヶ月以上:連携先教員による研究指導	東北大学で長期研修
	NGP科目 (選択)	■ 海外学会参加成果評価 ■ 先進アカデミック英語集中講義、先進基礎神経科学、先進脳科学セミナーシリーズEx、先進脳科学集中講義ほか	聴講・交流受入
前 期 課 程	修士学位審査	■ Qualifying Exam 1, QE1(修士学位審査)	連携先の基準による学位認定
	修士研修 (必修30単位)	在籍する研究科専攻に応じて、別に指定する各研究科の授業科目を履修することにより読み替えるものとする。	
	海外研修 (必修6〜10単位)	■ (医学)一般コースの「インターンシップ実習科目」、もしくは、「論文研究I」として、短期研修(1週間〜1ヶ月)を実施。  ■ (生命)一般コースで対応する科目単位が存在しないが、Neuro Global コースの履修科目の一環として、海外脳科学分野のワークショップ・連携先教員による研究指導等を想定。  いずれの所属の大学院生についても、海外研修にかかる費用の一部が支給される場合がある。東北大学での研究指導教員およびNGP運営教員に要相談。	東北大学で短期研修
	国際演習 (必修2単位)	■ アカデミック英語集中講義 (英語によるコミュニケーションスキルの修得)	聴講・交流受入
	基礎科目 (選択必修4単位)	■ 基礎神経科学 神経解剖学、システム神経科学、分子神経生物学、細胞生理学	聴講・交流受入
		■ 脳科学セミナーシリーズEx	聴講・交流受入
		■ 脳科学集中講義Ⅰ〜Ⅷ	聴講・交流受入

"Neuro Global" International Joint Graduate Program Curriculum

Tohoku University has launched nine International Joint Graduate Programs with the support from Top Global University Project of MEXT to improve international educational environment. In the field of life science, the "Neuro Global" program has officially started from April of 2018. Neuro Global program students are selected from graduate students belonging to the Graduate School of Life Sciences or the Graduate School of Medicine. With the central focus on neuroscience, the students are expected to participate in the Neuro Global program; the research field can cover genomic and meta-genomic science, epidemiology, and clinical science as well. We recruit excellent students from domestic and overseas.

Neuro Global Program students are selected by the Qualifying Exam 0 (QE0) shortly after entering either Graduate School of Life Sciences or Graduate School of Medicine. It is expected that the students enrolled in

this program to complete their Master course and further go on to the Ph.D. course. In the case of students accepted in the Graduate School of Medicine, they can enroll in the Neuro Global Program either at their 1st year Master course or at their 1st year Ph.D. course; but in either case, they are expected to complete the Ph.D. course in the end. Further details and exceptions of the rules for the eligibility will be decided and provided for reference to those interested.

The accepted students will be provided with various opportunities to participate in 1) special neuroscience lectures in English, 2) Spring School for academic English training, 3) Summer School with distinguished scientists, and so on. The students will have financial support which would be able to cover most of the cost for living in Sendai. At the end of the Master course (or the 1st year of the Ph.D. course in the case of Graduate School of Medicine), another Qualifying Exam

1 (QE1) will be done to evaluate whether the student will further be accepted as a Neuro Global student for the rest of the Ph.D. course. Those who pass QE1 will be given the opportunity to study abroad for approximately 6 months in host laboratories in collaborating partner universities/institutes overseas with financial support for travel. Upon completing the requirements for the Ph.D. course in each graduate school, Neuro Global Program committee will be conducting another Qualifying Exam 2 (QE2). The qualified students will be given Ph.D. status from the Graduate School that they belong to as well as acknowledgment of completing the Neuro Global Program. Students will be expected to receive Jointly-Supervised Degree (or Double Degree, Joint Degree) to certify the completion of the program. The outline of the curriculum of the Neuro Global Program is shown below.

<http://www.neuroglobal.tohoku.ac.jp/en/>

Curriculum outline each unit can be imaged as stacking up from the bottom of the list

- 
- Curriculums to foster system integration skills
- 
- Curriculums to foster international communication and collaborative skills
- 
- System to ensure and guarantee the quality of the enrolled students' achievements
- 
- Newly organized international lectures

		Neuro Global Program (Tohoku University)	Associated Overseas University
Ph.D. course	Expected degree	■ DD (Double Degree), JSD (Jointly Supervised Degree), or JD (Joint Degree)	
	Ph.D. defense	■ Qualifying Exam 2 (QE2 of NGP will be performed along with the Ph.D. defense required by the graduate schools)	Qualification for completion of NGP will also be evaluated by the supervisor at the associated overseas university
	Ph.D. study 9 – 30 units mandatory	NGP students will be enrolled in either the Graduate School of Life Sciences or the Graduate School of Medicine. Each graduate school has different regulations for the mandatory units required for the completion of the Ph.D. course. These units will also be counted as units required for completion of the NGP as well.	
	Overseas training 6 units mandatory	■ Neuro Global Special Overseas Training (NGP students are expected to stay at overseas university for a total of approximately 6 months or more to get training from the associated supervisor to establish collaborative international research)	NGP students from abroad can stay in Tohoku University for an extended time to gain training and supervision from Tohoku University faculty members of NGP.
	NGP subjects (optional)	■ Overseas academic conference attendance ■ Advanced academic English training course, Advanced basic neuroscience, Advanced brain science seminar series Ex, Advanced brain science intensive lectures	
Master course	Master course thesis defense	■ Qualifying Exam 1 (QE1 of NGP will be performed along with the Master course thesis defense required by the graduate schools)	Qualification for completion of NGP will also be evaluated by the supervisor at the associated overseas university
	Master course study 30 units mandatory	NGP students will be enrolled in either the Graduate School of Life Sciences or the Graduate School of Medicine. Each graduate school has different regulations for the mandatory units required for the completion of the Master course. These units will also be counted as units required for completion of the NGP as well.	
	Overseas training 6-10 units optional	■ (Grad Sch of Med) Units can be acquired as "Internship training (6 units) or Article research I (10 units).  Short-term overseas training lasting approximately 1 week to 1 month can be counted as the above units. Participation in overseas workshops related to brain science or lab work in associated overseas university are considered as "overseas training". Those enrolled in the Graduate School of Life Sciences do not have appropriate units that can be assigned to "overseas training" in their curriculum. However, fees related to this short-term travel may be supplied to students from either graduate school. Please discuss with your designated supervisor in Tohoku University and NGP coordinator for details.	NGP students from abroad can stay in Tohoku University for a short-time period to gain training and supervision from Tohoku University faculty members of NGP.
	International study 2 units mandatory	■ Academic English training course This course is aimed to train NGP students with skills for English communication and academic presentation.	Students in associated overseas university are welcome to attend this workshop and participate in the discussions.
	Basic NGP studies 4 units selection mandatory	■ Basic Neuroscience-Neuroanatomy, -Systems Neuroscience, -Molecular Neurobiology, -Cell Physiology ■ Brain Science Seminar Series Ex ■ Brain Science Intensive Lectures I – VIII	



アカデミック英語 Academic English

本Neuro Global国際共同大学院プログラムでは、英国レスター大学から講師2名を招聘し、研究活動を行ううえで必須となる英語の活用技術に関して10日間の集中講義を提供しています。

講義の大部分は英語論文の基本的な構造や英文に一貫性を持たせるための表現技法などをテーマとし、講師と受講生および受講生同士の対話や議論を中心に進められます。これらのテーマに相対し、受講生が自身の考えを聴衆に向かって英語で表現しようと努力するこ

とによって、研究活動に有用な英語の活用技術を理解し身に付ける一助となります。講義初回の時点で、受講生には自身が取り組んでいる研究テーマを紹介するための研究ポスターを作成する課題が与えられ、期間中に学ぶ知識の実践を意識しながら能動的に取り組みます。講義最終日には、本講義の集大成として学会発表を模したポスター発表会が行われます。全ての受講生が自信を持って自身の研究テーマを紹介している様子は講義の成果の現れであり、毎回、印象的な光景となっています。

Neuro Global Program offers an academic English training course for 10 days by inviting two lecturers from University of Leicester. On the last day, a poster session is scheduled, and for this goal the students actively learn scientific English skills for presenting their data both in written and spoken English. Every time, it is astonishing to watch how the students grow during these two weeks by showing their self-confidence.



Week 1

	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday
9:30   11:00	<b>Introduction to the course</b> -Get to know course, classmates and task -Strategies for building academic vocabulary	<b>Using sources 1</b> -Understanding when to cite -Examine the conventions for citation -Considering when to be cautious	<b>Research gaps</b> -Identify a research gap -Use relative clauses -Write own research gap paragraph	<b>Grammar: voice</b> -Choosing when to use active and passive voice	<b>Writing day:</b> Preparation of literature review and methodology
11:30   13:00	<b>Reading with purpose</b> -Use a strategy for reading -Read about poster presentations	<b>Introductions</b> -Understanding the introduction structure -Exploring organisational patterns in introductions	<b>Paragraph organisation</b> -Study different organisational patterns -Identify common phrases for different types of organisation -Examine reduced relative clauses	<b>Poster design</b> -Learn about poster design -Plan your poster	
14:00   16:00	<b>Communication</b> -Use language for clarifying -Practice pronunciation -Have a discussion	<b>Noun phrases</b> -Study differences between spoken and written English -Improve writing through use of noun phrases	<b>Being critical</b> -Evaluate a research paper -Analyse evaluative language -Write a review	<b>Methodology</b> -Features of Material and Method	
<b>Independent Study</b>	Find and print supporting articles (maximum 4 articles); practice SQ3R	Revise & edit your literature review	Revise & edit your literature review	Write, revise & edit your methodology	

Week 2

	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday
9:30   11:00	<b>Academic presentations</b> -Key aspects of giving a presentation -Language and techniques for presenting	<b>Answering questions</b> -Explore poster presenting -Summarise research -Practice answering questions	<b>Abstracts</b> -Identify the key elements of a good report abstract -Identify language for abstracts and reports -Review report structures -Write a report abstract	<b>Independent study:</b> prepare posters	<b>Independent study:</b> prepare posters
11:30   13:00	<b>Results- Describing data 1</b> -Analyse data presentations -Review language to describe trends -Practice explaining data	<b>Paraphrasing</b> -Consider what makes good and bad paraphrasing -Practice paraphrasing techniques	<b>Personal statements</b> -Study formal and less formal written communication -Write a personal statement -Focus on verb tenses in context	<b>Independent study:</b> prepare posters	<b>Poster presentation event</b> 12:30 Closing ceremony
14:00   16:00	<b>Describing data 2</b> -Analyse the structure of a results paragraph -Study vocabulary related to results -Practice writing a results paragraph	<b>Experiment discussion</b> -Analyse the structure of a discussion paragraph -Study phrases related to discussion paragraphs -Practice writing a discussion paragraph	<b>Perfecting your work</b> -Referencing -Organisation -Grammar -Vocabulary	<b>Tutorials :</b> Individual feedback on written work	
<b>Independent Study</b>	Revise and edit your results	Revise and edit your discussion and conclusion	Revise and edit your abstract & personal statement	Presentation practice day	



## 海外連携に基づいた国際的な教育の実施について International Education

NGPにおいては、ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン(UCL)など、欧米の主要大学と連携し、国際的な教育を実施しています。

### NGPの海外連携先

<sup>1</sup> ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン/イギリス  
University College London(UCL)



NGP学生・教員によるUCL訪問

<sup>2</sup> ルーベン大学/ベルギー  
Katholieke Universiteit Leuven (KU Leuven)

<sup>3</sup> マーストリヒト大学/オランダ  
Maastricht University

<sup>4</sup> スイス工科大学(チューリッヒ)/スイス  
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETHZ)

<sup>5</sup> チューリッヒ大学/スイス  
University of Zurich

<sup>6</sup> ノルウェー科学技術大学/ノルウェー  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

<sup>7</sup> フランス国立応用科学学院・リヨン校/フランス  
Institut national des sciences appliquées de Lyon (INSA-Lyon)

<sup>8</sup> デュッセルドルフ大学/ドイツ  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>9</sup> カリフォルニア工科大学/アメリカ  
California Institute of Technology

<sup>10</sup> レスター大学/イギリス  
University of Leicester  
\*アカデミック英語教育における連携

海外提携先から教員を招聘し、本務校の講義と同じ内容のものを、NGPにて、集中講義として実施していただいております。これにより、NGP生は、仙台にいながらにして、海外の有名大学の授業の数々を体験することができます。

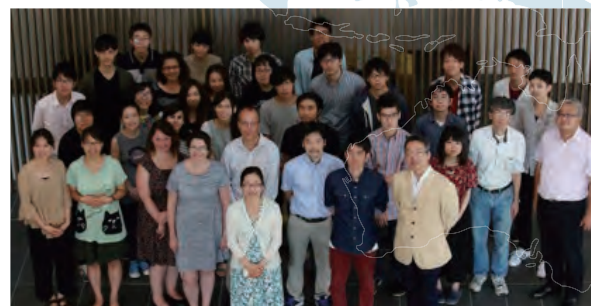


Prof. Menno Peter Witter



Prof. Menno Peter Witterによる機能解剖学講義

夏には、国内外の若手研究者や、著名な研究者などを招聘して「サマースクール」を実施し、NGP生が世界の最先端の研究者とインタラクティブに交流する機会を提供しています。

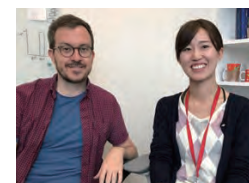


NGPサマースクール 招聘研究者と、NGP学生・教員

## NGPフェローシップ報告

指導教員の指導に基づき、国際学会における研究発表や、短期の海外研修を適宜行いますが、NGPからその旅費の支援などをうけることができます(NGPフェローシップ)。

医学系研究科 M2 館花 美沙子 Misako Tatehana



I attended UCL-Tohoku Kick-off Partnership Event on 11th and 12th Oct. 2018. On the first day, we had a campus tour and learned about the history of UCL and the relation between UCL and Tohoku University. In Neuroscience workshop, 10 researchers gave us short

talks. Neuroscience has many research areas, and I was not familiar with some of them. However, it is important for me to know neighboring research field and I believe it will give me ideas for future joint research. Next day, I visited some laboratories at UCL and The Francis Crick Institute. I had a discussion with Prof. Turner about my research. He is an expert of sex chromosome research; therefore he gave me comments to my immunostaining data of histone modification on sex chromosome. He also gave me advice to improve my technique of FISH analysis. During these days, I have been so impressed because I met a lot of experts in their own field. It was a good opportunity for me to be encouraged and inspired. I am grateful for all the opportunities and will work hard as a student of Neuro Global Program.

生命科学研究科 M2 大井 真人 Masato Ohi



I attended "UCL-Tohoku Kick-off Partnership Event" held in London during the period of 11-12 October 2018. This event consisted of a campus tour, a signing ceremony, workshops, and lab tours. In the workshop for neuroscience, I heard

lectures on molecular, cellular, systems, developmental, and cognitive neuroscience by professors from both universities. The most impressive lecture was Prof. Steve Kernnerly's talk. He explained how areas of the frontal cortex are involved in attention and decision-making in monkeys. This talk was relevant to my own research. In the lab tour, I visited Prof. Sven Bestmann's lab, he is my overseas co-supervisor in Neuro Global Program. I reported my own results of preprocessing that was based on visual inspection. I discussed the way to analyze the data automatically by using computational program with him, and I could receive valuable suggestions. I will make use of this experience in future research activities.

QE1とほぼ同時期に実施されるアカデミック英語集中講義(レスター大学との連携に基づいた、英語ネイティブ講師のよる特別プログラム)に参加して、修了することが義務付けられています。



アカデミック英語集中講義

QE1合格後の博士後期課程においては、提携校の教員が「副指導教員」となり、東北大学の主任指導教員と連携して、研究指導を行います。これにより、NGP生は、博士研究をすすめるなかで、その一部を「国際共同研究」として実施します。博士後期課程に在籍中、6ヶ月間を海外の副指導教員の研究室で過ごすほか、電子メールやテレビ会議などを使って、定期的な指導をうけます。





所属 医学系研究科 発生発達神経科学分野

研究テーマ 発生生物学、分子神経科学、神経発生学

副学長・教授

大隅 典子



#### 最近の主要業績

1. Kikkawa T, Casingal CR, Chun SH, Shinohara H, Hiraoka K, Osumi N: The role of Pax6 in brain development and its impact on pathogenesis of autism spectrum disorder. Brain Res 1705, 95-103, 2019
2. Kimura R, Yoshizaki K, Osumi N: Risk of Neurodevelopmental Disease by Paternal Aging: A Possible Influence of Epigenetic Alteration in Sperm. Adv Exp Med Biol 1012: 75-81, 2018
3. Sakayori N, Kikkawa T, Tokuda H, Kiryu E, Yoshizaki K, Kawashima H, Yamada T, Arai H, Kang JX, Katagiri H, Shibata H, Innis SM, Arita M, Osumi N: Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites. Stem Cells 34(2), 470-482, 2016

#### 経歴

1985年東京医科歯科大学歯学部卒。1989年同大学院歯学研究科修了。歯学博士。1989年同大学歯学部助手、1996年国立精神・神経センター神経研究所室長を経て、1998年より東北大学大学院医学系研究科教授(現職)。2018年より東北大学副学長(広報・共同参画担当)および附属図書館長。2016年より科学技術研究費新学術領域「個性」創発脳領域代表。2018年よりNeuro Global国際共同大学院プログラムの代表者を務める。

#### 脳はどのように作られるか？

##### 精緻なメカニズムと、その綻びによる心の病

高次な神経機能を営む中枢である私たち哺乳類の脳は、どのようにしてできあがるのでしょうか？その仕組みは複雑精緻で、とても魅力的です。当研究室では扱いやすい実験動物であるラットやマウスを用いて脳の発生発達や恒常性維持の分子メカニズムを探索しています。このようなメカニズムにほんの小さなバグが入ることによって、例えば自閉スペクトラム症のような神経発達障害が生じます。つまり、神経発生発達メカニズムの追求は、精神疾患の発症メカニズムの理解に繋がるのです。さらに神経発生のメカニズムのどのような変化が哺乳類型の大きな大脳新皮質獲得をもたらしたのかについても興味を抱いています。

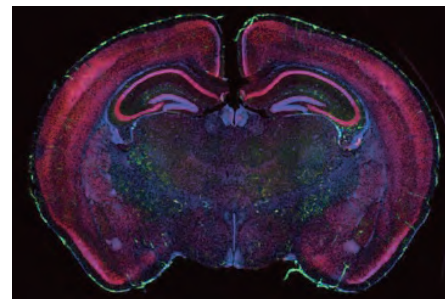
当研究室はNeuro Global国際共同大学院プログラムに参画しており、留学生も多く、国際的な環境で学びたい方に適しています。

#### 現在、進めているプロジェクト

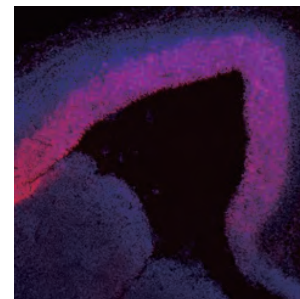
- ①哺乳類大脳新皮質構築における細胞内mRNA輸送メカニズム
- ②精子加齢のエピジェネティック変化と次世代脳構築・行動発露への影響
- ③神経幹細胞およびグリア系細胞における機能性脂質の役割



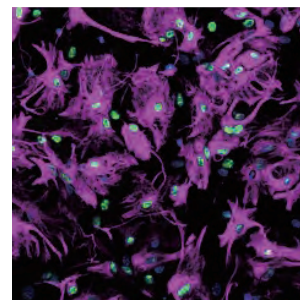
Developing rat embryo



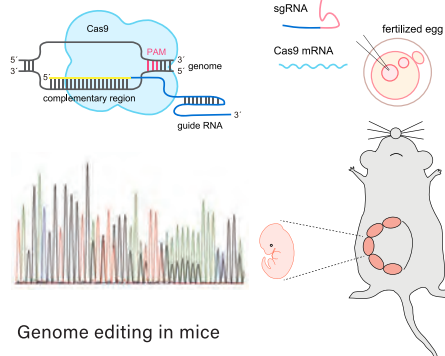
Postnatal mouse brain



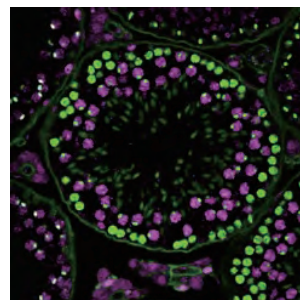
Developing cortex



Cultured astrocytes



Genome editing in mice



Spermatogenesis



#### Molecular Neuroscience

Affiliation Department of Developmental Neuroscience, Graduate School of Medicine

Research Developmental Neurobiology, Molecular Neuroscience, Developmental Neuroscience

Vice President, Professor

Noriko Osumi

#### Career

Prof. Osumi has graduated Tokyo Medical and Dental University, been given PhD thesis from the same university, and now is a professor of Tohoku University School of Medicine since 1998. She has become Vice President of Tohoku University from 2018. Her research background is developmental neurobiology, and more recently, she has much interest in DOHaD theory, and eagers to understand regulatory mechanisms for transgenerational effects of paternal aging that affects offspring's behavior. She is currently a representative of Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (16H06524) "Integrative Research toward Elucidation of Generation of Brain Systems for Individuality" and a leader for Neuro Global Graduate Program.

#### Brain development and neurogenesis underlying brain evolution and mental illness

Our brain is the center for nervous and mental functions from sensory perception and motor control to learning and memory. How such a brain is formed during embryonic and postnatal development? To elucidate molecular mechanisms for mammalian brain development is also the key to understand brain evolution and neurodevelopmental diseases such as autism. Our laboratory is focusing on this fundamental and fascinating question by using state-of-art technologies such as genome editing, next generation sequencing, and super-resolution imaging. We are working on mice and rats because they are easy to handle in the lab and suitable as disease models.

The ongoing projects are 1) elucidation of

mRNA transportation machineries within the neural stem/progenitor cell during corticogenesis, 2) effects of epigenetic modification due to sperm aging on brain development and behavior traits in offspring, and 3) roles of functional fatty acids in proliferation and differentiation of neural stem cells and glial cells.

We are interested in cellular and subcellular mechanism of cortical neurogenesis. Since the neural stem/progenitor cells in the cortical primordium, called radial glial cells (RG cells), stretch their thin processes to apical (ventricular) and basal (pial) surfaces, various molecules localized in specific positions within the RG cell. The current projects include identification of a cellular machinery for transportation of basally-localized molecules such as Cyclin D2, a key regulator of cell cycle, via a currently unveiled RNA binding protein.

Impairment of neural development cause neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder (ASD). Patients with ASD exhibit social impairment including verbal and non-verbal communication deficits, and repetitive behaviors/restricted interests. A survey by the Centers for Disease Control and Prevention revealed that 1 in 88 children has been identified with an ASD in 2008, which is 5.98-fold higher than that in 1992 (about 1 in 526). Among possible factors involved in increased prevalence with ASD, advanced parental age at delivery is considered to be one of the biological explanations. Our aim is to understand how advanced parental age contributes to pathophysiology for ASD thorough the epigenetic changes in their sperm and brains.

Lipids, especially fatty acids, are important nutrients because they compose cellular

structures and produce biologically active substances. We focus on effects of lipid intake on rodent neural stem cells and neural development. We have recently reported how imbalance of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and early lactation impairs offspring's brain development and subsequently induces anxiety. Glial cells are also a major component of the central nervous system, as well as neurons. In the mammalian brain, glial cells have the number of several - dozens of times in comparison with neurons. We want to clarify the function of fatty acid binding proteins in astrocytes.

Our lab is participating in Neuro Global Graduate Program, and suitable for students and young researchers to be trained and raised in an international atmosphere with foreign students over the world.





所属

医学系研究科 器官解剖学分野

研究テーマ

解剖学、神経科学、脂質生物学、脳内脂質恒常性と脳機能の関連

教授

大和田 祐二



最近の主要業績

1. Yamamoto Y, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Miyazaki H, Islam A, Ogata M, Yanagawa Y, Mitsushima D, Fukunaga K, Owada Y. FABP3 in the anterior cingulate cortex modulates the methylation status of the glutamic acid decarboxylase67 promoter region. J Neurosci 38, 10411-10423, 2018
2. Yasumoto Y, Miyazaki H, Ogata M, Kagawa Y, Yamamoto Y, Islam A, Yamada T, Katagiri H, Owada Y. Glial fatty acid binding protein (FABP7) regulates neuronal leptin sensitivity in the hypothalamic arcuate nucleus. Mol Neurobiol 55, 9016-9028, 2018
3. Ebrahimi M, Yamamoto Y, Sharifi K, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Islam A, Miyazaki H, Shimamoto C, Maekawa M, Mitsushima D, Yoshikawa T, Owada Y. Astrocyte-expressed Fabp7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons. Glia 64, 48-62, 2016

経歴

東北大学医学部医学科卒業

東北大学大学院博士課程修了・博士(医学)

山口大学医学系研究科教授を経て2015年4月に東北大学

医学系研究科教授に着任

東北医学会奨励賞(1996)

日本解剖学会奨励賞(1996)受賞

脂質は、様々な生体現象に関与します。私たちの研究室では、細胞内外の脂質恒常性の変化が、細胞応答におよぼす影響と、そのメカニズムに着目して解析を進めています。最近の私たちの研究から、細胞内の脂質代謝分子が、生体脂質の主要構成成分である長鎖脂肪酸に結合・可溶化し、細胞内動態を調節することで、様々な生体現象に関わることが分かってきました。神経系における脂質の作用メカニズムを明らかにすることで、ヒトの精神神経や神経変性疾患にアプローチしたいと考えています。

Yamamoto et al., J Neurosci, 2018

前帯状皮質の抑制性ニューロンにおける脂肪酸結合タンパク質の役割

脳内の脂質代謝異常が、精神疾患や高次脳機能に関与することが示されていますが、その分子メカニズムは不明です。我々は、神経細胞に発現する脂肪酸結合タンパク質(FABP3)が、前帯状皮質の抑制性ニューロンに強く発現し、GABAの合成酵素であるGAD67の遺伝情報

をエピゲノム修飾を介して調節していること、さらにFABP3欠損マウスの新規探索行動(目新しい物や空間への興味を示す行動)が低下していることを明らかにしました。今後、ヒト統合失調症や自閉症などに対して、FABP3を標的にした創薬やサプリメントの開発につながる事が期待されます。



初めて見る穴を覗きこむ行動減少

ホールボード実験



初めて見る物体に近寄る行動減少

新奇物体認識試験

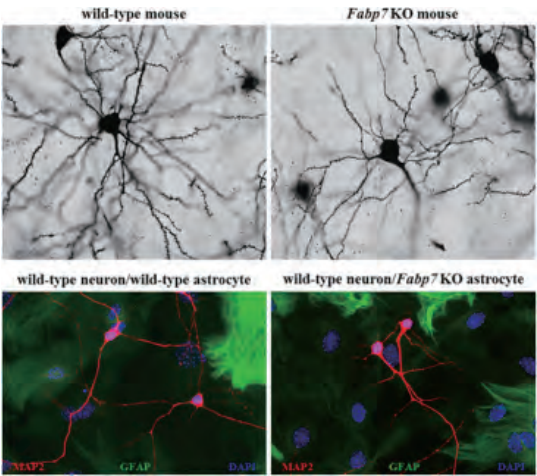
FABP3ノックアウトマウスでは、図に示すホールボード試験や新規物体認識試験で、野生型マウスに比べて目新しいものに対する興味が低下していた。

Ebrahimi et al., Glia, 2016

大脳皮質アストロサイトに発現するFABP7と神経細胞樹状突起形態との関連

神経細胞の形態形成やシナプス活動に、グリア細胞の1つであるアストロサイトが重要な役割を担うことが分かっています。しかしアストロサイトの脂質恒常性の変化が、神経細胞に与える影響や、そのメカニズムについては不明です。我々は、アストロサイトに発現する脂肪酸結合タンパク質

(FABP7)の遺伝子ノックアウトマウスの大脳皮質では、神経細胞樹状突起形態に変化が生じていることを明らかにしました。またFABP7欠損アストロサイトの初代培養系を用いた実験から、アストロサイトのFABP7が、神経細胞の興奮性シナプス伝達を、液性因子によって制御している可能性を示しました。新規液性因子の同定や、アストロサイトによる神経シナプス制御メカニズムの解明が期待されます。



FABP7ノックアウトマウス大脳皮質の内側前頭前野では、錐体細胞の樹状突起および興奮性シナプス形成が低下していた(上)。さらに、このFABP7ノックアウトマウスにおける樹状突起形態異常は、アストロサイトでのFABP7欠損が原因であることが、培養細胞レベルで確認された(下)。



Affiliation

Department of Organ Anatomy, Graduate School of Medicine

Research

Neuroanatomy, Lipid Biology

Professor

Yuji Owada

Career

1982-1987	Tohoku University School of Medicine(MD)
1995	Ph.D.-Thesis at the Department of Histology and Neurosurgery, Graduate School of Medical Science, Tohoku University
1995-2000	Assistant Professor, Department of Histology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
2001	Guest professor, Department of Biochemistry, Muenster University, Germany
2000-2006	Associate Professor, Department of Histology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
2006-2015	Professor, Department of Organ Anatomy, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
2015-present	Professor, Department of Organ Anatomy, Tohoku University Graduate School of Medicine

Lipids are important nutrients for various biological reactions. Recent epidemiological evidence suggests that dietary consumption of some lipid molecules may modify the risk for certain disorders. However, the molecular basis of their actions is still to be clarified. Since most of the lipids are mostly hydrophobic, they are solubilized and transported within the cells to exert their cellular functions by various molecules mediating cellular lipid metabolism and/or its dynamics. The major goal of our laboratory is to clarify the molecular basis of the interactions between lipids and a number of physiological responses through clarifying the biological role of lipid associated molecules, and to explore the link between cellular lipid homeostasis and human neuropsychiatric or -degenerative diseases such as schizophrenia and Parkinson disease.

Ongoing research example:

Chronic inflammation has been observed in the

brains of individuals with various brain diseases including Alzheimer's disease (AD), and that is believed to be integral to the pathogenesis of AD. Arachidonic acid (AA); the most important omega-6 polyunsaturated fatty acid (PUFA), is an agonist of inflammatory pathways. The free AA has a short life span in the brain, which would either be incorporated into the brain or converted to a family of metabolites that are potent inducers of inflammation.

Fatty acid-binding protein (FABP) is a family of intracellular protein that is known for their involvement in the transport, retention and metabolism of fatty acids. We showed that FABP3, FABP5 and FABP7 are highly expressed in the brain, with FABP5 widely expressed in the various cell types, while FABP3 and FABP7 tend to be localized in the neurons and astrocytes, respectively. Interestingly, the expression of FABP3 is reduced in AD brains, and upregulated AA metabolism has been reported in both AD

mice model (hAPP-J20) and patients with AD. Therefore, it could be possible that reduced AA incorporation into the brain due to FABP3 deficiency would lead to increased availability of free AA to be converted to metabolites promoting neuroinflammation.

Given FABPs displays higher affinity to omega-6 PUFAs than omega-3 PUFA, it is possible that the excessive dietary omega-6 PUFAs (e.g. ARA) entering the brain would challenge the FABP system, and the excessive free ARA would lead to inflammation. This proposed mechanism may explain increased AD risks in people with high omega-6 dietary intake. A therapeutic agent that could upregulate FABP expression in the neurons may help to decrease neuroinflammation due to excessive ARA in the brain.

LXR agonists have been demonstrated to be a new potential therapeutic drug for neurodegenerative diseases, where attenuate the imbalance

lipid metabolism and exhibit anti-inflammatory property. Interestingly, FABP expression could be upregulated by LXR agonists, though this effect is reported in non-neuronal cells. It is reasonable to hypothesize that the neuroprotective effect of LXR agonists might partially due to increased FABP expression.

Therefore, we are sought to examine the role of FABP in neuroinflammation, where FABP may actively incorporate ARA into the brain to reduce the amount of free ARA in the brain that converted to its inflammatory metabolites. This study may also confirm that FABP expressed in the neuron can be upregulated by LXR agonist, and the upregulation of FABP could reduce the availability of free omega-6 fatty acids in the brain to retard the development of neuroinflammation. Successful completion this project may lead to a novel treatment that reduce neuroinflammation associated with high omega-6 dietary intake.



所属

生命科学研究所 神経行動分野

研究テーマ

神経行動学「ショウジョウバエの記憶学習に関する研究」

教授

谷本 拓



最近の主要業績

1. Yamagata N, Hiroi M, Kondo S, Abe A, Tanimoto H. (2016) Suppression of Dopamine Neurons Mediates Reward. PLoS Biol 14(12) :e1002586.
2. Vogt K, Schnaitmann C, Dylla K, Knapek S, Aso Y, Rubin GM, Tanimoto H. (2014) Shared mushroom body circuits operate visual and olfactory memories in Drosophila. eLife 3:e02395.
3. Liu C, Placais PY, Yamagata N, Pfeiffer BD, Aso Y, Friedrich AB, Siwanowicz I, Rubin GM, Preat T, Tanimoto H. (2012) A subset of dopamine neurons signals reward for odour memory in Drosophila. Nature 488: 512-6.

経歴

東京都立大学理学部化学科卒業、東京大学大学院理学系研究科博士課程修了・博士(理学)。ドイツ・ヴェルツブルグ大学にて博士研究員(Human Frontier Science Program、日本学術振興会海外特別研究員)、Emmy-Noether Programme (DFG) グループリーダーを歴任し、ドイツ・マックスプランク神経生物学研究所グループリーダーを経て、2013年より現職。

私たちの脳はどのように外部からの情報を処理し、適切な行動をとるのでしょうか。ヒトに限らず昆虫を含めた様々な動物種で、記憶・学習や感覚刺激の識別ができることが確認されています。ところが、脳内には神経回路が複雑に絡み合っているため、単純な脳の情報処理のメカニズムでさえ、未知の部分が数多く残されています。

これまで経験した感覚情報を「記憶」として蓄積すること、それに基づいて適切な行動をとることは、動物界に広くみられる脳・神経系の本質的な機能のひとつです。その過程の一端を担うのが、異なる2種の刺激を脳内で結びつける連合学習です。私たちは、ショウジョウバエ脳の細胞を操作し、その行動における影響を評価することにより、この神経基盤を個別のニューロンレベルで理解することを目指しています。実験手法として行動学・組織形態学・遺伝子工学・画像解析を統合的に用いるほか、単一細胞レベルでの形態解析や新たな行動解析技術開発のため、ソフト・ハードの両面からツール開発も行っています。

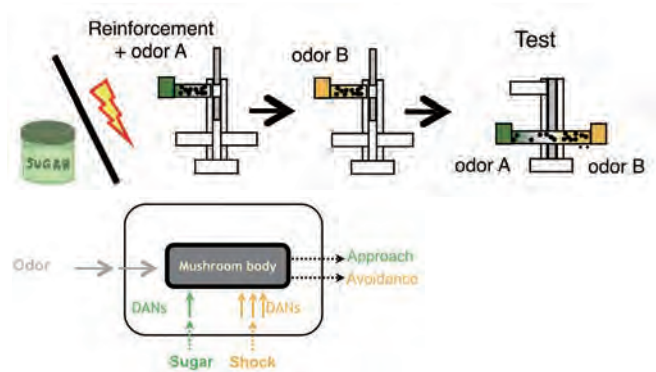
記憶の神経回路と報酬・罰の伝達機構

ショウジョウバエの嗅覚学習では、訓練時に特定の匂いと、砂糖報酬または電気ショック罰を同時に与えることができます。連合記憶形成にはキノコ体と呼ばれる脳構造が関係しており、そこで匂い情報と報酬・罰情報が統合されます。私たちは、そこへ報酬・罰情報がどのように伝達されるかを研究しています。先行研究により、報酬の伝達にはオクトパミン、罰の伝達にはドーパミンが関わ

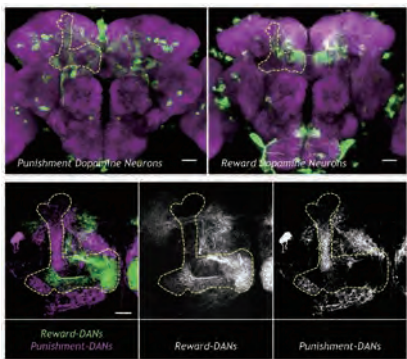
ることがわかっていましたが、私たちはさらに、温度変化によって自由行動下のハエの標的神経を非侵襲的に活性化する「記憶誘導実験系」を新たに構築し、罰を伝達するドーパミン神経細胞種を特定(Aso 2010; 2012)、また、先の罰ドーパミン細胞群とは異なるドーパミン細胞群が報酬情報を伝達することも明らかにしました(Liu 2012)。この発見は「価値判断」をする過程においてドーパミンが持つ機能多様性を示しています。

感覚刺激の識別メカニズム

私たちは僅かな光の波長の差を「異なる色」と認識できます。私たちはショウジョウバエの嗅覚・視覚連合学習系を応用し、色や匂いなどの感覚刺激がどのように脳内で処理され、識別されるのかを研究しています(Vogt, 2014; 2015)。また、学習実験の報酬や罰として使われる砂糖や電気ショックがどのように検出され、報酬・罰を伝達するのか、感覚受容とそれを処理する神経回路の解明を目指しています。



fg.1 嗅覚学習実験系と嗅覚記憶を司る神経回路の概要  
Schematics of the testing setup for order choice and outline of the neural circuits responsible for olfactory memories.



fg.2 罰と報酬を伝達するドーパミン神経群  
Dopaminergic neurons that mediate signals of electric shock punishment and sugar reward.



Molecular Neuroscience

Affiliation

Laboratory of Neuroethology, Graduate School of Life Sciences

Research

Neuroethology 'Learning and memory research in Drosophila melanogaster'

Professor

Hiromu Tanimoto

Career

Graduated from the Department of Chemistry, School of Science, Tokyo Metropolitan University, and earned a Ph.D in Science from the Department of Biochemistry and Biophysics, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, University of Tokyo in 2002. He was a postdoctoral fellow at the University of Wuerzburg in Germany (Human Frontier Science Program, Overseas special research fellow of the Japan Society for the Promotion of Science), group leader of the Emmy-Noether Programme (DFG), then group leader at the Max-Planck Institute of Neurobiology, and he took up the current position in 2013.

How does the human brain process exogenous information and take appropriate action? It has been confirmed that apart from humans, various animals including insects have the capacity of memory and learning, and are able to distinguish between sensory stimuli. However, because neural circuits in the brain are complexly interconnected, the mechanism for even simple brain information processing is not fully understood. 'Learning' through the accumulation of sensory information expected thus far, and taking appropriate action on the basis of what has been learnt is one of the fundamental functions of the brain and nervous system widely seen in the animal kingdom. Part of this process involves associative learning, which is the linking of 2 different stimuli within the brain. We manipulated cells from the brain of Drosophila, and by evaluating how such manipulations affect-

ed their behavior we have been attempting to elucidate the neural basis for behavior on an individual neuron level. Ethology, histomorphology, genetic engineering, and image analysis are integrated into our test methods used, and to develop new techniques to analyze behavior and morphology on a single cell level, we have been developing tools in terms of hardware and software.

Neural circuits for learning and the mechanism underlying transmission of rewards and punishment

In olfactory learning of Drosophila, we were able to stimulate the formation of positive and negative memories by giving either a sugar reward or electric shock punishment at the same time as presenting particular odor during practice. Association learning involves brain structures called mushroom bodies, where odor

information is integrated with reward/punishment information. Therefore we have been researching how reward/punishment information is transmitted to mushroom bodies. According to previous researches, reward transmission is known to involve octopamine, whereas punishment transmission involves dopamine. We further created a novel 'memory induction experiment system' to non-invasively activate target nerves in free-moving flies using temperature changes, and as a result, we were able to identify the class of dopaminergic neurons that mediate punishment (Aso 2010;2012). We also found that reward information is transmitted by different dopaminergic cell groups to the aforementioned punishment mediating dopaminergic cell group (Liu 2012). This finding demonstrates the functional diversity that dopamine has in the process of 'value judgment'.

Mechanism underlying the discernment of sensory stimuli

Humans are capable of distinguishing a small difference in the wavelength of light as 'different colors'. We have been researching how Drosophila apply their olfactory and visual associative learning system to process and distinguish sensory stimuli such as color and smell within the brain (Vogt 2014;2015). In addition, we are attempting to elucidate how sugar and electric shock used as a reward and punishment in learning experiments are detected, how they are mediated as a reward or punishment, and the neural circuits in which sensory information is received and processed.





教授  
安部 健太郎



最近の主要業績

1. Kentaro Abe\*, Sumiko Matsui, Dai Watanabe\* (2015). “Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor.” Proc Natl Acad Sci U.S.A., 112(24), 7599-604.
2. Kentaro Abe\*, Dai Watanabe (2011). “Songbirds possess the spontaneous ability to discriminate syntactic rules.” Nature Neuroscience, 14(8), 1067-73.
3. Kentaro Abe, Masatoshi Takeichi (2008). “EPLIN mediates linkage of the cadherin-catenin complex to F-actin and stabilizes the circumferential actin belt.” Proc Natl Acad Sci U.S.A. 105(1), 13-9.

経歴

京都大学理学部卒、京都大学大学院生命科学研究科修士課程、2007年博士後期課程修了。理化学研究所発生再生科学総合研究センター研究員、京都大学大学院生命科学研究科助教、同大学院医学研究科講師を経て2017年東北大学大学院生命科学研究科教授。

人は社会や環境からの影響を受け成長し、また、常に変容し続けるものです。実際、我々動物の脳神経系は、ゲノム情報などの内因性の情報のみならず、生活環境や親・社会との相互作用などの外因性の情報も受けて形作られます。また、成体になっても、神経ネットワーク構造やその生理学的な機能が随時変化することが分かってきました。本分野では、鳴禽類が個体間音声コミュニケーション能力を生後発達させる機構や、げっ歯類における認知学習機構、病態時における脳機能の障害機構、培養細胞における遺伝子発現制御機構などを現在、研究対象としています。研究手法としては、分子生物学的技術、細胞生物学、光遺伝学、脳内イメージング、動物行動解析技術を使用し、これらの技術を統合的に用いることで、脳が「変わる」機構を明らかにすることを研究の目的とします。将来的には、脳機能の根源的理解を深めるとともに、脳機能疾患に対する予防法・治療法の開発や、学習や健全な発育を促進するよりよい教育

システムの確立を目指します。

音声コミュニケーション能力の神経メカニズムと生後発達メカニズム

鳴禽類は、音を複雑に組み合わせて生成する「さえずり」を用いて他個体とコミュニケーションをとります。ヒトの言語と同様に「さえずり」を生成・認識する能力は、先天的及び後天的な影響を受け、生後に発達します。鳴禽類における遺伝子改変個体の作成技術や、生後環境を制御して育成する技術により、コミュニケーション能力の発達に影響する「生まれ」と「育ち」の要因を切り分けて解析し、鳴禽類が音声シグナルを用いて他個体とコミュニケーションすることを可能にする神経メカニズムやそのような能力の生後の発達過程を解析しています。

生涯にわたる脳機能の変化メカニズム

社会相互作用や記憶・学習、病気の発症や症状の進行などにより、脳の機能は生涯にわたり持続的に変化します。私たちは、マウスをモデルにして、この

ような慢性的・持続的な脳の状態変化を起こすメカニズムについて、新規計測系を用いて研究しています。将来的には、生活習慣の制御・改善や、適切な情報提示などの手法により、脳機能を促進、または、脳機能の低下を防ぐような

予防法・治療法の確立を目指し、研究を進めています。

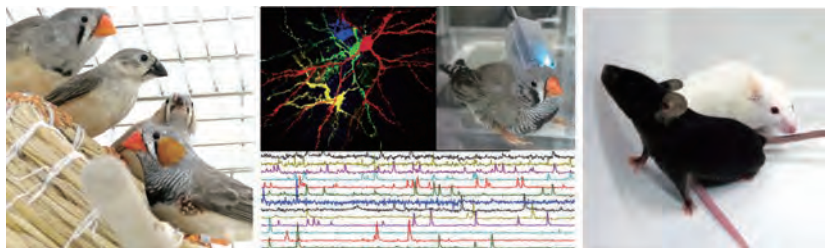


fig.1 鳴禽類キンカチョウの親子。子は親の「さえずり」を生後に聞き、それを元に自分独自の「さえずり」を獲得する。

A family of zebra finch. Young chicks hear the songs of their parents and acquire their own pattern of song

fig.2 キンカチョウの脳内神経細胞と頭部装着型蛍光顕微鏡による音声コミュニケーション中の細胞の活動記録。

Morphology of the neurons in the zebra finch brain, and the optical recording of their activity during the vocal communication.

fig.3 疾患モデルマウス。  
Disease model mice



Professor  
Kentaro Abe

Career

B.Sc., from Faculty of Science, Kyoto University (Kyoto, Japan) in 2002, Ph.D., from Graduate School of Biostudies, Kyoto University in 2007, both mentored by Prof. Masatoshi Takeichi at RIKEN Center for Developmental Biology (Kobe, Japan). Assistant Professor (Graduate School of Biostudies, Kyoto University, 2007-2013), Senior Lecturer (Graduate School of Medicine, Kyoto University, 2013-2017). From 2017-present, Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University (Sendai, Japan).

Humans grow up under the influence of their environment and society and, even into adulthood, we are continuously changing in response to new information. Indeed, the nervous system of an animal is formed not only by intrinsic factors such as genomic information, but also by extrinsic factors such as environment, society, or parenting. It is now becoming clear that the structure and function of the brain's neural network plastically changes not only during development but also in adults. Our laboratory studies the mechanisms behind brain development and changes by examining the following systems: songbird vocal communication, rodent learning abilities, brain impairment under pathological conditions, and gene transcription regulation in vivo. We use experimental methods in the fields of molecular biology, cell biology, along with brain imaging and optogenetics to conduct behavioral analyses. We hope that our research will contribute to a

better understanding of the basal mechanism of brain function and will serve as a foundation for the development of remedies for brain disorders. We also will strive to establish an optimal education system to improve the learning efficiency or to promote healthy growth and development of animals.

The neural and developmental mechanism of vocal communication

Songbirds tweet with each other using sounds woven into sequences, which are called “songs”. Like human speech, their ability to communicate using “songs” develops according to genetic and social influences. We study the neural mechanism whereby songbirds communicate each other through vocal signals, and how such ability is acquired through individual postnatal developments. Through separately regulating both intrinsic and extrinsic influences, by our unique methods to generate

transgenic songbirds, and by the equipment to educate songs within an experimentally controlled postnatal environment, we are now trying to reveal how such ability develops and plastically changes according to postnatal experiences. Through experimental approaches on songbirds, we intend to provide insights into how each human child acquire their own languages, a remaining mystery in the field of animal development.

Plastic changes of the brain throughout the life course

According to the postnatal experiences, such as social interaction, learning, and disease, the function of the brain plastically changes throughout the life course. Using mice as a model organism and our novel system to quantitatively measure the brain-state, we are trying to reveal the mechanism that causes such plastic and

chronic changes to the brain. Through the analysis, we aim to establish the methods to enhance or sustain the brain function by manipulating the lifestyle or providing the adequate information to the animal. In future, we hope we can provide the novel remedies or the way to prevent the brain disorders in humans.



所属 医学系研究科 生体システム生理学分野

研究テーマ 行動制御の神経機構と神経生理計測技術開発

教授

虫明 元



最近の主要業績

1. Okuyama S, Kuki T, Mushiake H. Representation of the Numerosity 'zero' in the Parietal Cortex of the Monkey. Scientific reports 2015 5 10059
2. Matsuzaka Y, Tanji J, Mushiake H. Representation of Behavioral Tactics and Tactics-Action Transformation in the Primate Medial Prefrontal Cortex. J Neurosci. 2016 Jun 1;36(22):5974-87.
3. Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, Mushiake H. The Suppression of Beta Oscillations in the Primate Supplementary Motor Complex Reflects a Volatile State During the Updating of Action Sequences. Cereb Cortex. 2016 ;26(8):3442-3452.

経歴

1987年	東北大学医学部大学院卒業、医学博士
1989年-1993年	ニューヨーク州立大学医学部生理学学科Peter L. Strick教授の元でポストクの後、東北大学医学部第二生理学講座助手
1996年-1999年	科学技術振興事業団さきがけ21研究員兼任
1997年	東北大学医学部生体システム生理分野助教授
2005年	東北大学医学部生体システム生理分野教授として現在に至る

著書に『前頭葉のしくみ』（共立出版 2019刊行予定）、『学ぶ脳』（岩波科学ライブラリー 2018年）、『学習と脳―器用さを獲得する脳―』（サイエンス社、2007年）など。

最近の脳研究の進展によって、大脳の機能理解への端緒が開かれ、認知、行動、記憶、情動などの機能を支える生理学的なメカニズムを細胞レベルで調べる事が可能となった。身体性認知神経科学的立場から脳の働きを脳―身体―動的環境の相互作用としてとらえて、その相互作用から高次認知機能をとらえる研究を行っている。我々の研究では、脳の情報表現は極めて動的で、環境との相互のやり取りや課題条件で情報表現が変化することが判明している。すなわち脳と環境は循環的に影響しあっており、両者の関係は再帰的であり、循環的となる。

さらに脳は課題遂行時だけでなく、安静時にも活動していることが判明してきた。安静時活動と呼ばれる実態には、まだ不明な点が多いが、大脳皮質の多数あるネットワークが、それぞれ関連性を持ちながらゆっくりとしたゆらぎを示している。この安静時と活動時期を通じての神経活動のゆらぎから新しい脳の機能仮説が生まれつつある。すなわち 課題に関連したときの神経活動は安静時の脳活動に課題関連の活動が加わったものである

と捉えられる。したがって脳のネットワークは振動やゆらぎを伴いながら、内外の情報の動的カップリングを反映していると考えられる。

我々の研究は、このような考え方のもとで3つの研究分野に分類される。

1 動的な情報表現を示す大脳皮質のメカニズムとその意義:

前頭前野では、サルを用いた研究から問題解決課題から目標、行動企画等に関する様々な神経活動が明らかになってきている。また両手連続動作を用いて、動作情報、効果器情報、順序動作情報などが、脳のどのように部位にどのように表現されているか、また情

報表現の動力学系系としてとらえ、状態維持や遷移をアトラクターモデルから検討している。また数を用いた認知的道具使用課題を考案して、数的認知機能の解明を目指している。時間生成の神経機構の研究を行い、脳の中で時間がいかに認知され生成されていくかの神経機構を調べつつある。

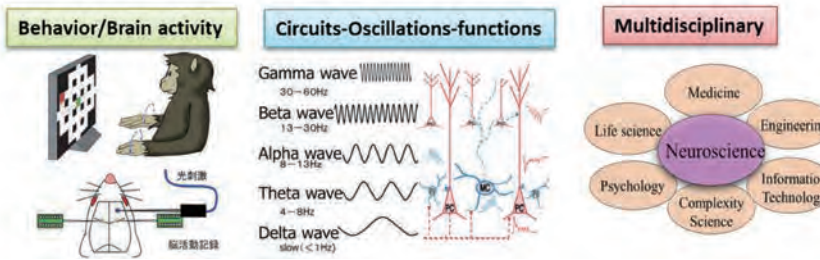
2 内因性及び外因性の振動現象のメカニズムと意義:

振動現象に関しては、外部の情報から行動準備を新たに行動更新期と、一旦記憶して外部の情報がなくても繰り返し行う行動維持期では異なる振動現象が見出されている。様々な行動の状況で内因性の振動と外因性の振動の相互作用を

認めるが、背景にはどのような機構、そして意義があるのかを探索している。

3 学際的なアプローチにより生体機能を解明する道具の開発や新しい脳活動の理解:

神経活動を記録する技術とりわけ多数の記録的を持つ電極の開発や光遺伝学の実験系を組み合わせた多機能電極の開発を、医工学、情報科学、生命科学の共同研究者と開発している。瞳孔系を開発し、非侵襲的に眼位瞳孔を計測して、その生理的な意義さらには性格などの心理的側面と生理的側面との関連も探索している。また計算論的神経科学、複雑系の理論から脳の動きの新しい理解を目指して研究している。



Scope of Research and questions

- 1: How behavioral information is dynamically represented in the brain ?
- 2: Why and how intrinsic and/or extrinsic oscillatory activities emerge in the brain ?
- 3: How multi-disciplinary approaches are integrated to investigate neural unctions ?



Systems Neuroscience

Affiliation	Department Systems neuroscience, Graduate School of Medicine
Research	Neural mechanisms of action control and Development of Device for Physiological Measurements

Professor

Hajime Mushiaka

Career

1987	Received PhD from the same university in 1987.
1987-1989	Research associate in Dept Physiol in Tohoku University Under supervisory of Dr. Jun Tanji
1989-1993	Postdoctoral fellow in the State University of New York in Syracuse under supervisory of Dr. Peter Strick
1993-1996	Research associate in Dept Physiol in Tohoku University
1996-1999	A researcher of PRESTO sponsored by JST
1997	Associative professor in Dept Physiol in Tohoku University
2005	Professor in Dept Physiol in Tohoku University

Aided by the recent development of various techniques, brain research has made rapid progress. In recent years, scientists have begun to elucidate the neural bases of "consciousness" and "mind", which were once considered to be impossible to study in a scientific manner. According to embodied or enactive cognitive neuroscience, the brain functions as a biological system rooted in bodily experiences and interactions with other individuals. Although many neural representations have been identified, they often shift dynamically from one representation to another, depending on the environment. Thus, the traditional view of representationalism, which rests on a fixed inside–outside distinction, cannot account for this type of dynamic neural representation. Additionally, it has been demonstrated that the brain is active at times other than during task execution periods, such as during resting periods. To date, many brain networks that are

active during a resting state have been identified but the physiological significance of these networks remains unclear. New perspectives on brain function have gradually emerged because task-related activities within neural networks are considered to be a mixture of intrinsic resting activity and extrinsic responses. Additionally, oscillatory activities manifest dynamic coupling or decoupling among various networks.

The primary research interests of our laboratory can be classified into three categories:

1)The dynamic representation of behavioral information in the monkey cortex.

We record single-unit activities while monkeys are engaged in cognitive tasks, such as a path-planning task in a maze presented on a screen, while they are controlling two manipulanda with both hands. We have observed representational shifts in final goals to immedi-

ate goals as well as from behavioral tactics to actions.

2)Intrinsic and/or extrinsic oscillatory activities in the brain.

After monkeys are trained to update their behavioral sequences via external instructions and then remember the sequences, they are asked to repeat the same sequence in the absence of external instructions. We have observed high- frequency oscillations (gamma) in frontal areas during updating periods, whereas middle-range oscillations (beta) are dominant when animals perform behaviors based on their memories.

3)Interdisciplinary approaches to investigate neural functions.

In collaboration with the Medical Engineering Department, we have developed multichannel electrode and pupil measurement systems. We also have been seeking collaboration with

researchers from different research fields such as complexity sciences, information sciences, psychology, and philosophy to understand how the brain works. We encourage interdisciplinary approaches to unlock the brain.

The neurological aspects of social functions, such as communication, have also become a focus of research in the field of brain science. In addition to conventional physiological methods that allow for the examination of brain functions at a cellular level, a variety of other approaches, including molecular biology and genetics, and collaborations with other fields, such as robotics and nanotechnology, have resulted in brain science becoming an integrated research approach that includes diverse fields of study. Therefore, it can be said that investigations of the brain are now open to anyone with any type of scientific background.





所属

生命科学研究所 脳神経システム分野

研究テーマ

システム神経科学、神経生理学、生理心理学

教授

## 筒井 健一郎



最近の主要業績

1. Ohara S, Onodera M, Simonsen ØW, Yoshino R, Hioki H, Iijima T, Tsutsui KI, Witter MP. (2018) Intrinsic projections of layer Vb neurons to layers Va, III, and II in the lateral and medial entorhinal cortex of the rat. Cell Reports 24:107-116.
2. Tsutsui KI, Grabenhorst F, Kobayashi S, Schultz W. (2017) A dynamic code for economic object valuation in prefrontal cortex neurons. Nature Communications 8:16175.
3. Tsutsui KI, Hosokawa T, Yamada M, Iijima T. (2016) Representation of functional category in the monkey prefrontal cortex and its rule-dependent use for behavioral selection. Journal of Neuroscience 36:3038-3048.

経歴

東京大学文学部心理学科卒業、東京大学大学院博士課程修了・博士(心理学)。日本学術振興会特別研究員(PD)(所属先: 日本大学医学部)、ケンブリッジ大学解剖学 Research Associate(助手)を経て、東北大学大学院生命科学研究所・助教授、のち職階制改正に伴い、准教授。2017年、同教授。

動物は進化の過程で、複雑で階層的な神経回路を発達させました。それによって、外部刺激にただステレオタイプに反応するだけではなく、経験を通して自らの反応を変容させて最適化していくことができるようになりました。高等脊椎動物では、豊かな感情を発達させ、自分が経験した出来事(エピソード)を具体的に記憶するまでに、脳の情報処理と記憶の容量が増大しました。ヒトを含む霊長類に至っては、将来の出来事を予測しながら、状況に応じて臨機応変に行動を選択することができるようになりました。

私たちの研究の目標は、上記のように階層的に発達してきた神経回路の構成と働きをしらべることによって、行動の発現や精神機能の発揮の背景にある神経メカニズムを理解することです。特に、

- 前頭連合野・頭頂連合野の機能とその連関

- 前頭葉－基底核－脳幹の機能連関

- 海馬と大脳新皮質の機能連関

などに着目し、知覚・認知、情動・学習・記憶、実行系などの機能の神経基盤を調べる基礎研究を行っています。また、臨床につながる橋渡し研究(トランスレーション

ル研究)としては、主要な精神疾患のひとつであるうつ病の神経基盤について研究を行っています。

用いている研究手法は、行動中の霊長類・げっ歯類を対象とした、

- シングル・マルチニューロン活動や集合

電位の記録(電気生理学)

- イオントフォレシス(薬物微量注入)・マイクロダイアリシス(細胞外伝達物質の動態測定)

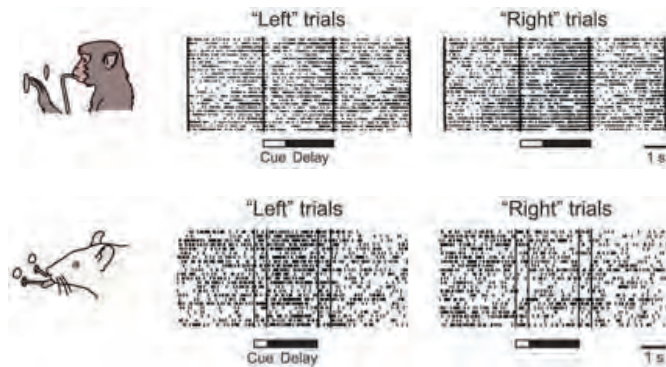
- 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)による脳活動の操作

- 分子生物学的手法を利用した細胞標識・回路解析・神経活動操作

などです。また、国内外の機関と協力して、

- ヒトを対象とした脳機能イメージング

も行っています。



(Tsutsui et al. 2016, Frontiers in Systems Neuroscience より)

fg.1 サルの前頭連合野において見出されていた、作業記憶に伴って持続的に発火する「遅延ニューロン」(上段)をラットでも見出し(下段)、作業記憶について、霊長類とげっ歯類に相同の脳内メカニズムがあることが示唆された。

In monkeys it has been known that neurons in the prefrontal cortex exhibit sustained activity in relation to working memory. We found similar neurons in the rat frontal cortex, which suggests the homology of working memory mechanisms in the primate and rodent brains.



fg.2 内側前頭皮質への低頻度反復経頭蓋刺激(If-rTMS)によって誘発されたうつ病様症状。これにより、うつ病の背景に、内側前頭皮質の機能障害あることが示唆された

Depression-like symptoms induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (If-rTMS) to the medial frontal cortex (MFC). Thus the malfunction of the MFC was suggested to be the background of major depression.



## Systems Neuroscience

Affiliation

Laboratory of Systems Neuroscience, Graduate School of Life Sciences

Research

systems neuroscience, neurophysiology, physiological psychology

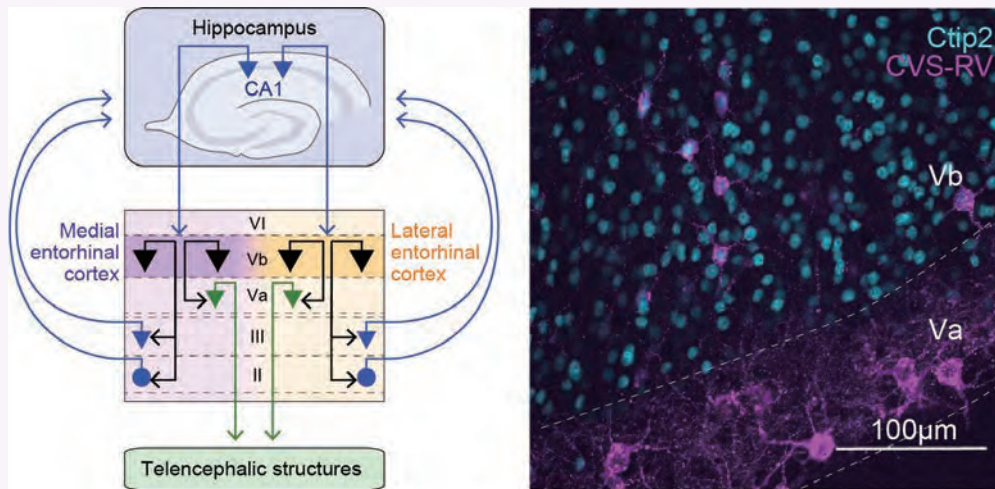
Professor

## Ken-Ichiro Tsutsui

Career

Ken-Ichiro Tsutsui graduated, and received Ph.D. in Psychology, from the University of Tokyo. Since then he has been studying the neural mechanisms of higher cognitive functions, first as a JSPS Fellow in Nihon University School of Medicine, next as a Research Associate in Department of Anatomy, University of Cambridge, and then as an Associate Professor in Tohoku University Graduate School of Life Sciences. He was promoted to a full Professor in 2017.

The goal of our research is to elucidate the neural mechanisms behind the manifestation of behavior. We have special interests in the dynamics of functional networks in the brain, such as: interactions between the frontal and parietal association cortices for spatial working memory and attention; interactions between neocortex, basal ganglia, and brainstem for reward and learning; and interactions between hippocampus and neocortex for long-term memory. As a translational research, we investigate the neuropathology of major depression. We use theories and concepts in behavioral and cognitive psychology with electro-physiological, neurochemical, and neuro-imaging techniques, as well as state-of-the-art opto- and chemo-genetics for pathway-selective manipulation of neural activity, in order to investigate the neural mechanisms of higher cognitive functions.



Ohara et al. 2018, Cell Reports より

fg.3 狂犬病ウイルスを用いた神経回路トレーシング法により同定された海馬出力路。これにより、海馬で処理された情報がどのようにして皮質領域へと伝達されるのか、その神経回路が明らかになった。

Hippocampal-output circuits identified by transsynaptic tracing with rabies virus. The layer 5b neurons in the entorhinal cortex plays an important role to send hippocampally processed information to the neocortex.





所属

生命科学研究所 超回路脳機能分野

研究テーマ

脳生理学「光遺伝学を用いた脳細胞間信号伝達研究」

教授

松井 広



最近の主要業績

- 1.Takata N, Sugiura Y, Yoshida K, Koizumi M, Hiroshi N, Honda K, Yano R, Komaki Y, Matsui K, Suematsu M, Mimura M, Okano H, Tanaka KF (2018) Optogenetic astrocyte activation evokes BOLD fMRI response with oxygen consumption without neuronal activity modulation. *Glia*, 66: 2013-2023.
- 2.Beppu K, Sasaki T, Tanaka KF, Yamanaka A, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K\* (2014) Optogenetic counter-ing of glial acidosis suppresses glial glutamate release and ischemic brain damage. *Neuron*, 81: 314-320.
- 3.Sasaki T, Beppu K, Tanaka KF, Fukazawa Y, Shigemoto R, Matsui K\* (2012) Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 20720-20725.

経歴

1992年	東京大学理科II類入学
1996年	東京大学文学部心理学科卒業
2001年	東京大学博士(心理学)号取得(立花政夫研究室)
2001-2006年	米国ヴォラム研究所 ポスドク研究員(Craig Jahr研究室)
2006-2012年	生理学研究所助教(重本隆一研究室)
2013-2017年	東北大学医学系研究科新医学領域創生分野准教授
2017年	東北大学生命科学研究所超回路脳機能分野(兼、医学系研究科)教授着任 現在に至る

私たちの研究室で追究するテーマは、「心とは何か」という問いです。デカルトはひとつの答えを提供しています。我思うゆえに我有り。自分の心の存在は、自分の中を顧みれば実感できる、というわけです。では、他者の心の存在を実感することは可能でしょうか。じつは、他者の心の存在は、わずかに言葉や行動といった筋肉の動きを通して、窺い知ることができるだけののです。筋肉の動きを支配しているのは神経です。神経の塊である脳にこそ心が宿っていると考えられて、脳科学は進んできました。ところが、脳をよく見てみると、神経とは異なるグリア細胞という細胞があり、グリアのほうが、神経より数も多く容積も大きいことが分かってきました。最近の私たちの研究から、グリアは神経の活動に細かく反応していることが分かりました。また、光を用いて細胞の活動を制御できる分子をグリアに発現させ、グリアを選択的に光刺激すると、神経に情報が伝わることが示されました。生きたままのマウスの頭部に光ファイバーを刺しこんで、運動を調整する動きを持つ小脳のグリア細胞を光刺激する

と、瞳孔が開き眼球運動が変化する、などの効果が表れました。つまり、グリアの活動は、神経を通して筋肉の活動を左右しているのです。また、マウスに麻酔薬を投与すると、神経の活動はほとんど影響を受けないのに、グリアの活動が強力に抑制されるという報告もあります。麻酔によって、選択的に失われるのは何か。意識です。心のもっとも重要な機能のひとつである意識に、グリアは影響し

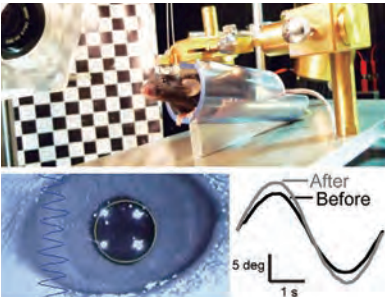


fg.1 光と電気を使って、脳細胞の活動を操作し、光と電気で反応を計測するための最新鋭の装置。

Optical and electrical method to observe and perturb brain activity.

ているのかもしれないのです。

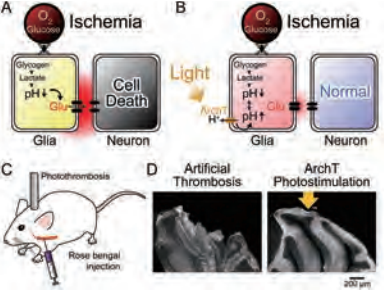
当研究室では、脳細胞間の信号伝達を解析するのに、主に、急性脳スライス標本からのパッチクランプ法を使っています。具体的には、マウスやラットなどの脳を素早く取り出して、生きたままの脳組織を200ミクロン程度の薄いスライス切片にし、これを顕微鏡下で観察しながら、ガラス管電極を使って、個々の細胞の電



fg.2 グリア細胞の活動を光で操作する新技術(光遺伝学:オプトジェネティクス)を開発し、グリア細胞の役割を解明することに挑戦。

In vivo optogenetic manipulation of glial activity.

氣的な活動を記録しています。また、Ca<sup>2+</sup>蛍光色素などを細胞に取り込ませることにより、細胞内イオン環境の変動を二光子イメージング法で記録することも行っています。さらに、最近は、光に反応する分子を特定の細胞種に発現させて、その細胞種の活動だけを光で興奮させたり、抑制させたりする技術、オプトジェネティクス(光遺伝学)も取り込んでいます。



fg.3 脳虚血時に大量のグルタミン酸が放出されるメカニズムの解明。

Suppression of ischemic damage by optogenetic glial activity.



Affiliation

Super-network Brain Physiology, Graduate School of Life Sciences

Research

Brain physiology "Optogenetic study of intercellular signal transmission"

Professor

Ko Matsui

Career

1992	Entered Science Division II, the University of Tokyo
1996	Graduated Department of Psychology, the University of Tokyo
2001	Ph.D. (Psychology) (Supervisor; Masao Tachibana laboratory)
2001 - 2006	Postdoc at the Vollum Institute (Portland, OR, USA) (Craig E. Jahr laboratory)
2006 - 2012	Assistant Professor at the National Institute for Physiological Sciences (Ryuichi Shigemoto laboratory)
2013 - 2017	Associate Professor at Interdisciplinary Medical Science, Graduate School of Medicine, Tohoku University
2017-	Professor at Super-network Brain Physiology, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University

Every science starts with observation. Analysis follows. What is required next is the experimental perturbation of the system. The "causal" relationships between the components that constitutes the system under study can only be extracted through such experimentations. Brain is a complex multicellular organism. Modern science believes that communication between these cells results in the creation of our mind. However, observation and analysis of the cellular signals are often not sufficient to really understand the principles that constitutes our mind.

Channelrhodopsin-2 and other light-sensitive proteins found in microorganism can genetically be expressed in mammalian brain cells. Scientists are now endowed with the power to optically control cell activity at will. In our group, we succeeded in generating a repertoire of transgenic

mice expressing a highly light-sensitive channelrhodopsin-2 mutant at sufficient levels to drive the activities of multiple cell types (Tanaka et al., *Cell Rep*, 2012). In addition to neurons, manipulation of the activity of "non-excitable" glial cells in vivo also became possible.

Information processing in the brain is accomplished by signals conveyed by neurons. As the membrane potential of glial cells fluctuates only slightly, it has been considered that glial cells cannot serve as a medium of much information. However, using recently developed fluorescent probes, dynamic changes in glial ionic environment have been demonstrated. The presence of these neuron-to-glia communication has been shown before; but, because of the lack of a specific method for evoking glial activity, the presence of a signaling pathway leading back from

glial-to-neuronal activity remained uncertain. To reveal the role of glia in brain function, the existence of glia-to-neuron signaling pathway triggered by such glial ionic changes needed to be shown.

In our lab, we have been utilizing optogenetics to allow on-demand control of glial activity. In addition to the original channelrhodopsin-2 (ChR2), we have also created archaerhodopsin (ArchT) expressing transgenic mice as well. Other methods exist to control of the activity of a few glial cells in acute brain slices but a transgenic approach was necessary for the stable expression pattern of the transgene and to study how signals originated from glia can propagate to the whole system in vivo.

Traditionally, ChR2 and ArchT have been used as optogenetic tools to control the membrane potential of cells expressed;

however, we noticed that activation of these tools results in acidification and alkalization of the cytosol, respectively, as the main cation that they convey across the plasma membrane is proton (H<sup>+</sup>). By artificially lowering the intracellular pH buffering capacity, we show that glial ChR2 photoactivation results in more intracellular acidification of the glial cells and enhanced glial release of glutamate (Beppu et al., *Neuron*, 2014). We showed that optogenetic stimulation of glial activity can lead to release of glutamate as gliotransmitter, induce synaptic plasticity, and accelerate cerebellar modulated motor learning (Sasaki et al., *PNAS*, 2012).





所属

加齢医学研究所 人間脳科学研究分野  
災害科学国際研究所 災害認知科学研究分野

研究テーマ

認知神経科学、人間らしい精神と行動を実現する脳の仕組みの解明

教授

杉浦 元亮



最近の主要業績

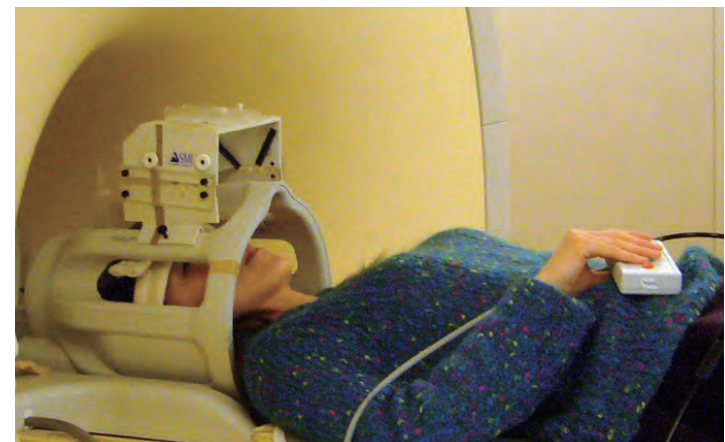
1. Akimoto Y, Yamazaki R, Sugiura M, Nouchi R, Terao C, Tsukiura T, Kawashima R. Approach or avoidance: Neural correlates of intelligence evaluation from faces. Eur J Neurosci. 2018 May 28; 48: 1680–1690, doi: 10.1111/ejn.13974.
2. Yokoyama R, Sugiura M, Yamamoto Y, Nejad KK, Kawashima R. Neural bases of the adaptive mechanisms associated with reciprocal partner choice. Neuroimage. 2017 Jan 15;145(Pt A):74-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.052.
3. Sugiura M. Functional neuroimaging of normal aging: Declining brain, adapting brain. Ageing Res Rev. 2016 Sep;30:61-72. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.006.

経歴

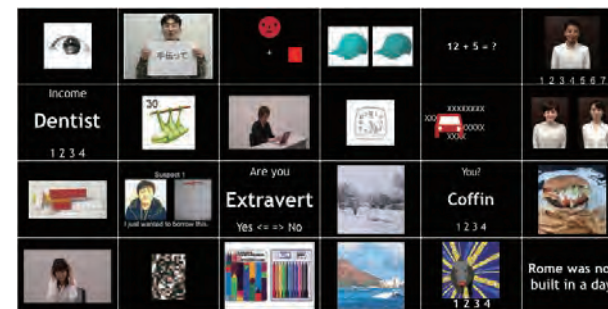
東北大学医学部卒、同大学院医学研究科博士課程を修了し、博士（医学）を取得。東北大学未来科学技術共同研究センター助手、ユーリヒ研究センター医学研究所客員研究員（学術振興会海外特別研究員）、宮城教育大学教育学部助教授、生理学研究所大脳皮質機能研究系助教授、東北大学加齢医学研究所准教授を経て平成28年より現職。

人間らしい精神と行動を実現する脳の仕組みを明らかにするために、機能的MRI (fg.1) を中心とした脳機能イメージングに、様々な独創的な実験課題 (fg.2) と生理・行動計測を組み合わせた研究を展開している。自身は特に自己認知や自伝的記憶、コミュニケーションの脳基盤の研究に実績が多い。これに基づいて、人間ならではの環境適応能力を、身体、対人関係、社会価値の3層の順予測メカニズムで説明する包括的モデルを提唱し、人間ならではの精神活動や行動の不思議を説明しようとしている。また、様々な背景を持った研究者とのコラボレーションによって、人間らしさの謎に関わる新しい脳研究分野を積極的に切り拓いている。このような脳メカニズムからの人間理解によって、人間性に関わるあらゆる学問領域や、様々な社会問題解決への貢献を目指している (fg.3)。加齢医学分野では、少子高齢化を始めとした社会構造の変化に伴う個人の精神的・実存的問題と社会の経済的・文化的問題に対して、人間らしい生き方、老い方、社会のあり方を脳科学的に提言し、

超高齢社会におけるスマート・エイジングの技術の開発につなげることを目指している。災害科学国際研究所では、2011年の東日本大震災の経験を背景に、発災から復興まで、災害の様々な状況を生き抜く人間の心理・行動特性（災害を生きる力の8因子）を明らかにし、その認知・神経基盤の理解に基づいて、新しい教育・災害対応プロトコルを提案し社会実装することを目指している。また、このような人間脳科学による産学連携研究にも積極的に取り組んでいる。



fg.1 MRIを用いた脳活動計測（機能的MRI）風景  
Cross-disciplinary discussion through understanding of the human from brain mechanisms



fg.2 様々な実験課題に用いられる視覚刺激  
Visual stimuli used in various experimental paradigms



fg.3 脳メカニズムからの人間理解によって分野を超えた議論が広がる  
Measurement of brain activity using MRI (functional MRI)



Affiliation

Department of Human Brain Science, Institute of Development, Aging and Cancer  
Department of Disaster-related Cognitive Science, International Research Institute of Disaster Science

Research

Cognitive Neuroscience. Understanding of the neural mechanisms underlying ‘human’ mind and behavior

Professor

Motoaki Sugiura

Career

Motoaki Sugiura graduated from the Tohoku University School of Medicine with his PhD in medicine. Since then he has been studying the functional neuroimaging of higher cognitive functions, first as an assistant professor in Tohoku University, next as a Guest Researcher in Juelich Research Center (JSPS fellowship for research abroad), then as an Associate Professor in Miyagi University of Education, in National Institute for Physiological Sciences, and in Tohoku University. He is now a Professor at Tohoku University.

Professor Sugiura investigates the brain mechanism realizing the human mind and behavior combining functional neuroimaging techniques, such as the functional MRI (fg.1), and various creative experimental paradigms (fg.2) as well as physiological and behavioral measurements. He is particularly productive in the research on the brain mechanisms of the self-recognition, autobiographical memory, and communication. Based on the findings in these fields, he developed a comprehensive model that explains the sophisticated human ability to adapt to the complex environment by the three-layer (body, interpersonal relationship, and social value) forward-prediction mechanism, and is trying to explain the enigma of mental process and behavior unique to humans. In addition, he actively collaborates with researchers with various

backgrounds to open up new brain research fields related to the mystery of humanness. By understanding the human from such a brain mechanism, he aims to contribute to various disciplines related to human nature and solving various social problems (fg.3). In the field of aging science, against the mental-health and existential problems of individuals as well as the economical and cultural problems of the society in this super-aged era, he aims to propose new individuals' ways to live and age from the brain-science point of view and lead to the development of smart-aging technology and social system that support them. At the International Research Institute for Disaster Science, based on the experiences of the 2011 Great East Japan Earthquake disaster, he aims to clarify the psychological and behavioral characteristics

(the eight factors of the power to live with disasters) for the survival in various situations of disasters, from the occurrence to recovery, to understand its cognitive and neural basis, then to propose a new education / disaster response protocol and implement it socially. In addition, we are actively working on academia-industry cooperative research by such human brain science.

所属 医学系研究科 生物化学分野

研究テーマ 細胞分化と癌化における遺伝子とクロマチンの制御

教授

五十嵐 和彦



最近の主要業績

- 1.Kato, H., Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Ishii, Y., Watanabe-Matsui, M., Ikeda, M., Ebina-Shibuya, R., Sato, Y., Kobayashi, M., Nishizawa, H., Suzuki, K., Muto, A., Fujiwara, T., Nannya, Y., Malcovati, L., Cazzola, M., Ogawa, S., Harigae, H. and Igarashi, K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia. Nature Immunol. 19, 1059-1070 (2018)
- 2.Ochiai, K., Kondo, H., Okamura, Y., Shima, H., Kurokuchi, Y., Kimura, K., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K., Yui, K., Kinoshita, K. and Igarashi, K. Zinc finger-IRF composite elements bound by Ikaros/IRF4 complexes function as gene repression in plasma cell. Blood Adv. 2, 883-894 (2018)
- 3.Shima, H., Matsumoto, M., Ishigami, Y., Ebina, M., Muto, A., Sato, Y., Kumagai, S., Ochiai, K., Suzuki, T. and Igarashi, K. S-adenosylmethionine synthesis is regulated by selective N6-adenosine methylation and degradation of mRNA involving METTL16 and YTHDC1. Cell Rep. 21, 3354-3363 (2017)

経歴

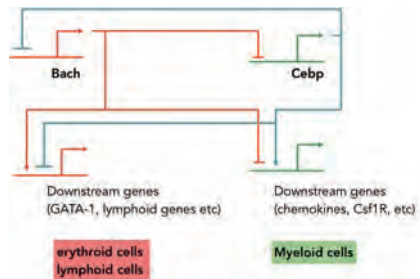
1987年東北大学医学部卒、1991年東北大学医学研究科修了(医学博士、国立遺伝学研究所にて学位研究を実施)、同年米国シカゴ大学博士研究員、1993年東北大学医学部助手、1995年筑波大学先端学際領域研究センター講師、1998年東北大学医学部助教授、1999年広島大学医学部教授、2005年東北大学医学系研究科教授、日本生化学会奨励賞(1998年)、日本学術振興会賞(2005年)。

私たちは、細胞分化や癌化を規定する遺伝子発現とクロマチンの制御機構について、転写因子と標的遺伝子が形成するネットワーク(Gene Regulatory Network)、そして転写因子が形成するタンパク質制御ネットワーク(Protein Regulatory Network, PRN)に基づいて理解することを目指しています。さらに、エピゲノム形成の根幹を担うメチル化反応と代謝の相互作用を解明することにも取り組んでいます。モデル系としては、造血細胞の分化・応答系、および上皮がんを取り上げています。

造血細胞分化ではBach1、Bach2、IRF4などの転写因子に注目し、これら転写因子が形成するGRNとPRN、そしてその役割を、次世代シーケンサーや質量分析などを用いて解明してきました。例えば造血幹細胞分化では、Bach1およびBach2がミエロイド細胞(マクロファージや顆粒球など)に重要な遺伝子群の発現を抑制し、これによりBリンパ球や赤血球への分化が促進されることを報告しました(Nature Immunol 2014, Cell Rep 2017, Nature Immunol 2018など、fg.1)。この

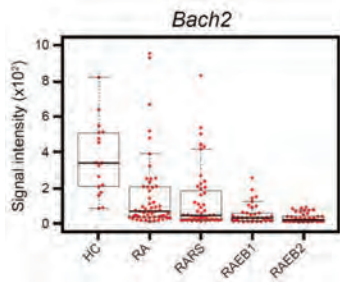
GRNの変化は骨髄異形成症候群などの病態に関わります(fg.2)。一方、成熟Bリンパ球では、Bach2とIRF4が形成するGRNにより、抗体遺伝子のクラススイッチDNA組み換えや体細胞突然変異、形質細胞分化が制御されることを報告しました(Nature 2004, EMBO J 2010, Blood Adv 2018など)。さらに、このGRNにはクロマチン構造因子が含まれることから、GRNによるクロマチン構造制御という新しい領域にも挑戦していきたいと考えています。

上記転写因子群のPRNに関する研究から、メチル化反応の基質であるS-adenosylmethionine (SAM)の合成酵素MAT2Aが転写因子複合体に含まれ、エピゲノム制御に関わることを発見しました(Mol Cell 2011)。一方、MAT2Aの発現がそのmRNAのSAM応答性アデノシンメチル化により制御されることも見だしています(Cell Rep 2017, fg.3)。これらの知見は、代謝とエピゲノムが相互に制御し合う関係にあることを示唆します。現在、その実像と病態を明らかにすべく研究を進めています。この制御系を標的とする実用化研究にも取り組んでいます。



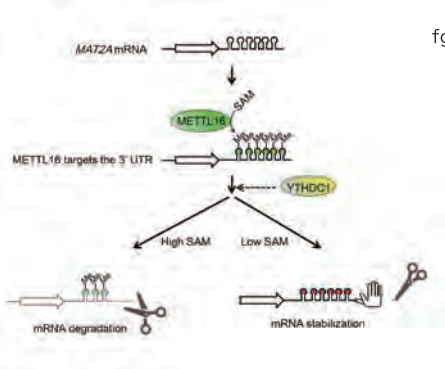
fg.1 造血幹細胞の分化を制御するGRN

GRN for hematopoietic stem cell differentiation



fg.2 健常人対照(HC)および骨髄異形成症候群患者の骨髄前駆細胞におけるBach2 mRNAの発現量。

Expression of Bach2 mRNA in progenitor cells in healthy control (HC) and myelodysplastic syndrome patients. RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ring sideroblasts; RAEB, refractory anemia with excess blasts.



fg.3 MAT2A mRNAの安定性制御機構とそのSAM応答性

Regulation of MAT2A mRNA stability and its SAM-responsibility.

Affiliation Department of Biochemistry, Graduate School of Medicine

Research Gene and chromatin regulation in cell differentiation and cancer

Professor

Kazuhiko Igarashi

Career

- |                |   |
|----------------|---|
| 1991           | PhD from Tohoku University Graduate School of Medicine  |
| 1993           | Assistant Professor, Department of Biochemistry, Tohoku University School of Medicine         |
| 1995           | Lecturer, University of Tsukuba   |
| 1998           | Associate Professor, Tohoku University School of Medicine                                     |
| 1999           | Professor, Hiroshima University School of Medicine and Graduate School of Biomedical Sciences |
| 2005 - present | Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine                                      |

Awards

- |      |  |
|------|--|
| 1998 | Young Investigator Award, Japanese Society of Biochemistry |
| 2005 | JSPS PRIZE, Japan Society for the Promotion of Science     |

We are focusing on how the processes of cell differentiation and cancer formation are regulated by the networks of transcription factors and their target genes (Gene Regulatory Network, GRN) and networks of proteins interacting with transcription factors (Protein Regulatory Network, PRN). In addition, we aim to understand how methylation reactions, one of the fundamental components of epigenomic regulation, are connected with metabolism. As model systems, we use hematopoietic cell differentiation and response, and epithelial cancer.

We have been working on the functions of transcription factors such as Bach1, Bach2 and IRF4 in hematopoiesis. By combining next generation sequencing and mass spectrometry analyses, we identified the GRN and PRN of these transcription factors. In hematopoietic stem cells, Bach1

and Bch2 repress a set of genes important for myeloid cells including macrophages and granulocytes, and thereby promote differentiation to lymphoid and erythroid cells (Nature Immunol 2014, Cell Rep 2017, Nature Immunol 2018, fg. 1). Deregulation of this GRN is involved in diseases such as myelodysplastic syndrome (fg. 2). In mature B cells, GRN of Bach2 and IRF4 promote class switch recombination and somatic hypermutation of antibody genes, and regulate plasma cell differentiation (Nature 2004, EMBO J 2010, Blood Adv 2018). We have recently found that this GRN contains a chromatin regulator as a target gene. It is thus one of our next priorities to understand how chromatin structure is regulated by GRN.

By analyzing the PRN of above transcription factors, we discovered that MAT2A, an enzyme synthesizing the methyl donor

S-adenosylmethionine (SAM), interacts with transcription factors and supports epigenomic regulation by locally providing SAM (Mol Cell 2011). We also found that the expression of MAT2A is regulated by adenosine methylation of its mRNA depending on the amount of SAM (Cell Rep 2017, fg. 3). These observations suggest a coupling of metabolic and epigenomic regulations. We are now investigating molecular mechanisms of this coupling and their disorder in diseases. We are also trying to translate our new knowledge into new therapeutics.





教授

片桐 秀樹



最近の主要業績

- 1.Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. Nat Commun. 9:5300, 2018.
- 2.Yamamoto J, Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced  $\beta$ -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. Nat Commun. 8:1930, 2017
- 3.Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. Nat Commun. 6:7940, 2015

経歴

- 1987年 東京大学医学部医学科卒業
- 1987年 東京大学医学部附属病院などで内科研修
- 1990年 東京大学医学部附属病院第三内科医員
- 2001年 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科医員・助手
- 2003年 東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター教授
- 2010年 東北大学大学院医学系研究科代謝疾患医学コアセンター長
- 2013年 東北大学病院糖尿病代謝科長
- 2013年 東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野教授
- 2017年 東北大学大学院医学系研究科副研究科長

ヒトを初めとする多臓器生物においては、全身の各臓器・組織における糖・エネルギー・脂質代謝は、それぞれ個別・無関係に行われているのではなく、個体として効率よく一方向に導くべく、臓器間で密接に関連し協調して調節されているものと想定される。我々は、個体レベルでの代謝恒常性維持機構の解明を目指して研究を進め、このような臓器間の代謝情報のやり取りに神経ネットワークが重要な役割を果たしていることを見出した。肝や脂肪組織などの末梢臓器からは、代謝の変化に応じてさまざまな情報が求心性神経を通じて中枢神経系に伝えられ、さらに遠心性神経シグナルにより末梢効果器に指令が届けられることにより、食欲調整(Cell Metab 2006)・基礎代謝(Science 2006)・適応熱産生(Cell Metab 2012)・膵 $\beta$ 細胞量(Science 2008)・脂肪分解(Nat Commun 2015)などが個体レベルで制御されていることが明らかとなった。求心性神経シグナルの関与はとりまなおさず、中枢神経系の関与を意味する。つまり、中枢神経系は、神経経路というMetabolic Information Highwaysを通じて、随時、末梢組織での代謝状態を把握し、指揮者として、協調的な代

謝調節を統御していると考えられる(fig.1)。さらに、神経系を介したそれぞれの代謝調節機構は、体重増加の際の血圧上昇(EurHeartJ 2012)、高インスリン血症、高中性脂肪血症といったメタボリックシンドロームの諸病態や、肥満自体の発症にも直接関与していることが明らかとなってきた。このように、神経シグナルによる臓器間代謝情報ネットワークは、多臓器生物の個体レベルでの代謝恒常性維持という生物学的側面のみなら

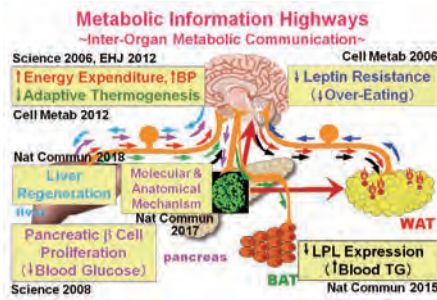


fig.1 我々が見出した神経系を介する臓器間代謝情報ネットワーク機構の概略図  
Summary of inter-organ communication via neuronal relays

ず、メタボリックシンドローム病態の発症機序解明や創薬のターゲットとしての臨床医学的側面からも今後の発展が期待される。最近、膵 $\beta$ 細胞増殖につながる解剖学的・分子生物学的メカニズムを解明した(Nat Commun 2017) (fig.2)。また、傷害後の肝再生にも迷走神経シグナルが関わるメカニズムも解明することができた(Nat Commun 2018)。以上から、神経ネットワークは、環境変化に応じた末梢臓器機能の適

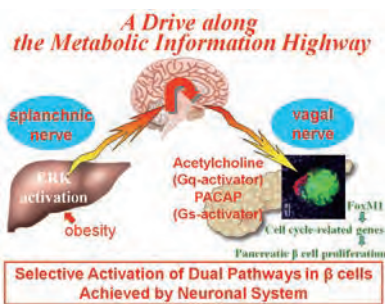


fig.2 膵 $\beta$ 細胞増殖につながる神経ネットワーク機構  
膵に投射する迷走神経は膵内で副交感神経節において2次ニューロンに乗り換える。この副交感神経節の約70%はランゲルハンス島に接して存在し、2次ニューロンはランゲルハンス島構成細胞に選択的に投射する。さらに、これから放出され

応・修復に大きな役割を果たしていることが明らかとなりつつある。これらのrobustnessにつながる仕組みは加齢とともに低下することも知られている。これらの独自の成果を基盤として、我々の研究のターゲットは、代謝恒常性や適応・修復から老化進展の機序にいたる生命現象の解明、さらに、糖尿病・肥満を初めとする代謝疾患や認知症・サルコペニアといった老化関連疾患の制御へと広がっている。

るアセチルコリンやPACAPといった神経伝達物質が膵 $\beta$ 細胞に作用することで、 $\beta$ 細胞内でGs・Gqシグナルが同時に刺激され、FoxM1経路の活性化による細胞周期促進系が働き、細胞増殖が生じることが明らかとなった。このように神経系は、脳における情報の統御に加え、組織選択的に局所でのリガンド高濃度刺激を実現できるという特性を持ち、恒常性維持や環境変化への適応に貢献している。Anatomical and molecular mechanisms inducing pancreatic  $\beta$  cell proliferation: Activation of both Gs and Gq signals activates the FoxM1 pathway selectively in  $\beta$  cells, leading to proliferation. Taking advantage of this neuronal system, selective and strong activation of dual pathways in  $\beta$  cells can be achieved, because neurons release multiple neurotransmitters and achieve high concentrations of these factors locally around  $\beta$  cells.



Professor

Hideki Katagiri

Career

- 1981-1987 M.D., University of Tokyo
- 1987 Resident in Medicine, Tokyo University Hospital
- 1990 Clinical & Research Fellow, Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo
- 1997 Ph.D., University of Tokyo
- 2001 Assistant Professor, Tohoku University Hospital
- 2003 Professor, Center for Translational and Advanced Animal Research, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 2010 Director, Center for Metabolic Diseases, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 2013 Chairperson, Department of Diabetes and Metabolism, Tohoku University Hospital
- 2013 Professor, Department of Metabolism and Diabetes, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 2017 Vice Dean, Tohoku University Graduate School of Medicine

In multi-organ creatures, such as human beings, metabolic activities in different tissues and organs do not proceed independently, but rather in a coordinated and regulated manner throughout the body. This metabolic coordination among many organs requires inter-organ communication systems. We have discovered many examples of inter-organ metabolic communication via the neuronal system and proposed the concept of inter-organ neuronal communication which maintains whole-body metabolic homeostasis. Notably, we have identified several mechanisms regulating energy metabolism, including food intake (Cell Metab 2006), energy expenditure (Science 2006) and thermogenesis (Cell Metab 2012), lipid metabolism via lipase regulation (Nat Commun 2015), and glucose metabolism via pancreatic  $\beta$  cell proliferation (Science 2008). Afferent neuronal signals inevitably pass through and are processed by the

brain, leading to coordinated metabolic regulation in a variety of peripheral organs to maintain systemic homeostasis. Thus, using this system, the brain may function as a conductor coordinating systemic metabolism among many organs, thereby achieving metabolic homeostasis (fig.1).

On the other hand, these mechanisms ironically contribute to the development of major clinical features of the metabolic syndrome, such as hypertension (EurHeartJ 2012), hyperinsulinemia (Science 2008) and hypertriglyceridemia (Nat Commun 2015), as well as obesity per se (Cell Metab 2012). Thus, detailed elucidation of the key neuronal relay systems may lead to developing therapeutic strategies for these metabolic disorders.

We recently identified anatomical and molecular mechanisms underlying selective  $\beta$  cell proliferation induced by neuronal

signals (Nat Commun 2017) (fig.2). In addition, vagal signals were shown to promote post-injury liver regeneration in a resident macrophage-dependent manner. This elaborate vagus-macrophage-hepatocyte link assures survival after injury by efficiently amplifying and spreading urgent regenerative signals throughout the entire remnant liver (Nat Commun 2018). Thus, by taking advantage of these features of the neuronal system, metabolic adaptation, restoration and homeostasis can be properly induced at the whole-body level.

Based on these original findings, one of our current research goals is elucidation of the whole picture of the molecular mechanisms maintaining metabolic homeostasis at the whole body level. In addition, since it is well known that the robustness-inducing mechanisms deteriorate according to aging, we are also tackling the challenges of unravel-

ing the mechanisms underlying whole-body senescence. Finally, our ultimate goal is the development of preventive and therapeutic strategies for metabolic disorders, such as diabetes, obesity and metabolic syndrome, as well as age-related diseases, including dementia and sarcopenia, and healthy life span extension, by manipulating neuronal systems.



教授

中山 啓子



最近の主要業績

- 1.Morohoshi, A., Nakagawa, T., Nakano, S., Nagasawa, Y., Nakayama, K. The ubiquitin ligase subunit  $\beta$ -TrCP in Sertoli cells is essential for spermatogenesis in mice. Dev Biol. 445: 178-188 (2019).
- 2.Nakagawa, T., Hosogane, M., Nakagawa, M., Morohoshi, A., Funayama, R., Nakayama, K. Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Proliferative Arrest Mediated by TRIM26-Dependent TAF7 Degradation and Its Antagonism by MYC. Mol Cell Biol 38, e00449-17 (2018)
- 3.Fukushima, H., Shimizu, K., Watahiki, A., Hoshikawa, S., Kosho, T., Oba, D., Sakano, S., Arakaki, M., Yamada, A., Nagashima, K., Okabe, K., Fukumoto, S., Jimi, E., Bigas, A., Nakayama, K.I., Nakayama, K., Aoki, Y., Wei, W., Inuzuka, H. NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF(FBW7)-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis. Mol Cell 68, 645-58 (2017)

経歴

1986年	東京医科歯科大学医学部修了。
1991年	東京医科歯科大学大学院内科学専攻修了医学博士
1991-1995年	米国ワシントン大学(セントルイス)医学 ポストドクトラルフェロー (デニス・ロー教授)
1995-1996年	日本ロシュ研究所主任研究員
1996-1997年	東京医科歯科大学病院助手
1996-2003年	九州大学生体防御医学研究所発生工学実験センター助教授
2003-2012年	東北大学医学系研究科創生応用医学研究センター発生分化解析分野教授
2012年	細胞増殖制御分野教授 (改組に伴い名称変更)
2018年	東北大学生命科学研究科(協力教員)分子化学生物学専攻細胞機能分野教授

私たちの分野では、細胞の機能を維持し増殖や分化を正常に進行させる分子メカニズムの解明を行っています。そして神経変性疾患や発がんなど疾患に関わる分子の発症に関わる分子機構を明らかにすることで、病態の理解と治療法の開発につなげる事を目指しています。

そのアプローチの方法は2つあります。第一は、細胞の増殖や分化・疾患の発症に関わることが予想されている分子について、その生物学的な機能を明らかにしようとするものです。例えば、細胞の増殖には多くのリン酸化酵素とその活性を制御する分子群が存在し、そしてそれらは精緻にその存在量が管理されています。これまで、私たちは管理の仕組みとその破綻によって引き起こされる発がんなどに興味を持って解析をしてきました。また、そのような管理の仕組みは発がんだけでなく神経変性疾患などにも強く関与していることが報告されるようになり、私たちの興味は増殖をせずにじっとしていると考えられる神経細胞にも向くようになりました。神経細胞は増殖をしないからこそ、適切にタ

ンパク質の代謝処理することが求められていると考えられます。

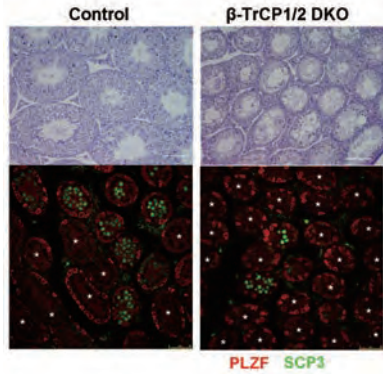
第二のアプローチは、ヒト疾患(特に悪性腫瘍)サンプルを対象にした網羅的データから情報学的な解析を行い、新しい疾患関連分子や疾患に関連する分子ネットワークの発見を目指すものです。生命科学研究は、まだまだ発展途上の学問であり、今でも次々と新しい観察手法・計測手法が開発され研究に活用され、その結果新しい知識が獲得され、概念が提唱されています。過去10年余りの間に大きく変化したものが、網羅的に生体分子の存在を測定し、それらを元にデータから生物学的な現象を記載することが比較的容易にできるようになり、多くの研究者が自由に使うようになった事です。私たちはその中でも、次世代シーケンサーを用いて、ゲノムやエクソンの変異の発見、転写量の解析、クロマチン修飾状態の解析、スプライスヴァリエントの同定などを行っています。網羅的解析の面白いところは、私たちが理解していない、興味を持つに至らなかったものまで見えることです。私たちは

今、このような手法を活用して少しずつ生物の全体像をヒトというフィルターを通さずに見ることができるようになったと言えるでしょう。

私たちは、おもにマウスをモデル動物として個体内で分子の機能の確認を行って

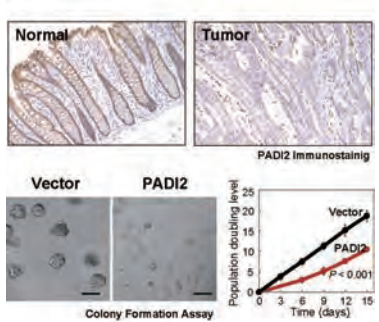
います。最終的にはヒトがどのような仕組みで生き、そしてどのような破綻が疾患として現れてくるのか、理解したいと思っています。

fg.1



タンパク質分解酵素である $\beta$ -TrCP 欠損オスマウスは、不妊である。精子の分化に必要なDMRT1の分解が妨げられるためである。

fg.2



大腸がん周囲正常部の解析からシトルリン化酵素 PADI2 の発現が腫瘍部で著しく低下していることがわかった。PADI2は細胞の増殖をコントロールすることがわかり、PADI2の発現が発がんを抑制している可能性が示唆された。

Professor

Keiko Nakayama

Career

1980-1986	Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine (Medicine)
1986-1991	Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medicine (Internal Medicine; Prof. Fumiaki Marumo)
1991-1995	Post-doctoral fellow, Washington Univ. Medical School (Prof. Dennis Y. Loh)
1995-1996	Senior Scientist, Nippon Roche Research Center
1996-1997	Assistant, Tokyo Medical and Dental University Hospital
1996-2003	Assistant Professor, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University
2003-2012	Professor, Division of Developmental Biology, CTAAR Tohoku University Graduate School of Medicine
2012-present	Professor, Department of Cell Proliferation, ART (reorganization) Tohoku University Graduate School of Medicine

In our laboratory, we explore molecules related to cell proliferation, differentiation, and oncogenesis, and are attempting to elucidate their molecular function. By clarifying molecular mechanisms related to pathogenesis of neurodegenerative diseases or oncogenesis, we strive to understand pathophysiology and to develop medical treatment.

We approach these questions from two different directions. First, we focus on molecules which are expected to function in cellular proliferation, differentiation, or pathogenesis, and study their molecular mechanisms to understand their role in the cell or in the body. For example, many kinases and their regulators function during cell proliferation. To promote cell cycle without any troubles, the amount of these proteins are precisely controlled. We have been trying to elucidate the control mecha-

nisms of protein amount and interest in oncogenesis induced by breakdown of these mechanisms. Recently, it is reported that regulation of protein amount is strongly related to not only oncogenesis but neurodegenerative diseases. Now we are taking a great deal of interest in neuronal cells which are not proliferate, but stay statistically. It is supposed that neurons need to metabolize proteins adequately directly because they do not proliferate.

Second, we comprehensively analyze human tissue samples, especially human cancer samples, in order to identify new disease-related genes or disease-related molecular networks. Life science is on a learning curve, and new methods of observation and measurement are developed and used one after another. Consequently new knowledge is acquired and new concepts are proposed. During past 10 years,

we have been able to obtain comprehensive data of biological molecules and describe biological phenomena based on data. In such situation, we use next generation sequencers and discover mutation in genome or exome, analyze transcriptome and modification of chromatin, identify splicing variants using. The interesting thing about comprehensive analyses is that it shows us something we did not understand, did not interested in. We are now growing to see a complete picture of life not through human's eye.

As it is often difficult to show a causal relationship things we observe, we use multiple biochemical and cell biology approaches to understand the biological system in a physiological, or a pathological situation, including the use of in vivo studies using disease-models in mice.

教授

福田 光則



- 最近の主要業績
1. Mrozowska, P. S. & Fukuda, M. (2016) Regulation of podocalyxin trafficking by Rab small GTPases in 2D and 3D epithelial cell cultures. J. Cell Biol. 213, 355-369
  2. Homma, Y. & Fukuda, M. (2016) Rabin8 regulates neurite outgrowth in both GEF-activity-dependent and -independent manners. Mol. Biol. Cell 27, 2107-2118
  3. Homma, Y., Kinoshita, R., Kuchitsu, Y., Wawro, P. S., Marubashi, S., Oguchi, M. E., Ishida, M., Fujita, N. and Fukuda, M. (2019) Comprehensive knockout analysis of the Rab family GTPases in epithelial cells. J. Cell Biol. 218, 2035-2050
- 経歴
- 1996年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)
- 1996年 日本学術振興会特別研究員(PD)
- 1998年 理化学研究所脳科学総合研究センター・研究員
- 2002年 (独)理化学研究所福田独立主幹研究ユニット・ユニットリーダー
- 2006年 東北大学大学院生命科学研究所・教授

生命の基本単位である細胞は、さらにオルガネラと呼ばれる膜で包まれた様々な細胞小器官により構成されています。これらのオルガネラは独自の機能を持ちますが決して独立した存在ではなく、小胞や膜の輸送(いわゆる『小胞輸送(メンブレントラフィック)』)を介して頻繁に情報交換を行っています。適切な小胞の交通が損なわれるとヒトは様々な病気(例えば、シナプス小胞の輸送の破綻による神経疾患など)を発症することから、小胞輸送の分子メカニズムの解明は生物学・医学における重要な研究課題の一つです。小胞輸送を円滑に行うためには「交通整理人」の存在が重要で、私達の研究室ではこの交通整理人役のタンパク質を同定し、その役割を明らかにすることにより、小胞輸送の分子メカニズムの解明に取り組んでいます。具体的には、小胞輸送の普遍的制御因子として知られる低分子量Gタンパク質Rab(哺乳動物に約60種類存在)に着目し、分子生物学、細胞生物学、生化学、分子イメージングなどの技術を駆使することによ

り、小胞輸送の分子メカニズムを解明し、様々な高次生命現象を理解することを目指しています。

小胞輸送による神経ネットワークの形成

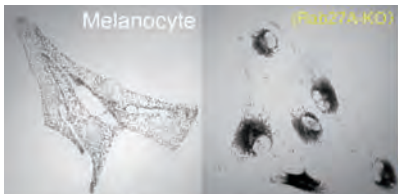
神経ネットワークは、神経細胞同士が二種類の神経突起(軸索と樹状突起)を伸ばし、シナプスを形成することによって成り立っています。神経突起を伸長するためには、細胞体から突起端への小胞輸送によるタンパク質や脂質の供給が不可欠です。また、軸索と樹状

突起に運命決定された後には(極性の獲得)、シナプス小胞などは軸索に、神経伝達物質受容体などは樹状突起へと選択的に輸送されます。当研究室の解析により、これらの小胞輸送の過程には特異的なRab分子(例えば、神経突起伸長にはRab35が、樹状突起の形態形成にはRab17)が関与することが明らかになっています(fg.4)。

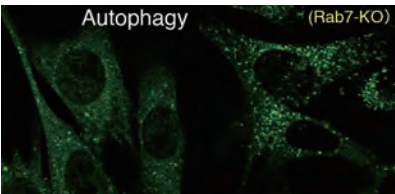
メラニン輸送による肌や毛髪の色化

神経堤細胞に由来するメラノサイト

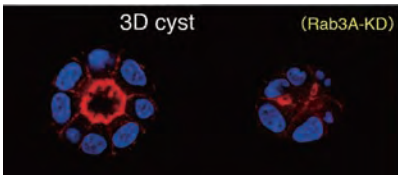
は、肌や髪の毛の色の源であるメラニン色素を産生する特殊な細胞です。メラニン色素はメラノソームと呼ばれる特殊なオルガネラでのみ産生され、このメラノソームが隣接するケラチノサイト(皮膚を作る細胞)や毛母細胞(髪の毛を作る細胞)に輸送されることによって、肌や髪の毛の色化が起こります。このメラノソームの輸送過程には、Rab27Aをはじめ複数のRab分子が協調して機能することが、当研究室の解析により明らかになっています(fg.1)。



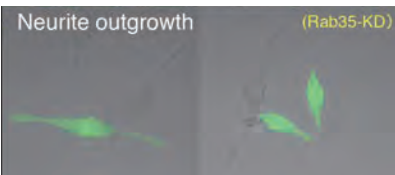
fg.1



fg.2



fg.3



fg.4

- 様々な生命現象におけるRabの役割
- Role of Rab small GTPases in various cellular events
- fg.1 Rab27A欠損によるメラノソームの輸送異常。  
Perinuclear melanosome clustering observed in Rab27A-knockout (KO) cells.
- fg.2 Rab7欠損によるリソソームの肥大化。  
Lysosomal enlargement observed in Rab7-KO cells.
- fg.3 Rab3A欠損による上皮管腔形成の異常。  
Multiple lumens observed in Rab3A-knock-down (KD) 3D cyst.
- fg.4 Rab35欠損による神経突起伸長の阻害。  
Inhibition of neurite outgrowth of Rab35-KD cells.

Professor

Mitsunori Fukuda

- Career
- 1996 PhD, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- 1996 Researcher, The Japan Society for the Promotion of Science
- 1998 Research Scientist, Brain Science Institute, RIKEN
- 2002 Unit Leader, Fukuda Initiative Research Unit, RIKEN
- 2006 Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University

The cell, the basic unit of life, contains a variety of membranous compartments called organelles. Although they have unique functions, organelles do not function independently, and frequently exchange information via "membrane (or vesicle) traffic", in which membrane-wrapped substances are transported between organelles. Since a variety of human diseases are often caused by a loss of proper membrane traffic (e.g., defects in synaptic vesicle transport in neurons cause neurological disorders), understanding the molecular mechanisms of membrane traffic is one of the most important research themes in biology and medical science. For membrane traffic to occur smoothly, "traffic controllers" must be present within the cell. In our laboratory, we investigate the role of Rab family small GTPase, one of the most important traffic controllers conserved in all eukaryotes

(approximately 60 different Rabs in mammals), in membrane traffic. We attempt to uncover the molecular mechanisms of membrane traffic underlying various life phenomena by using molecular biology, cell biology, biochemistry, and molecular imaging techniques. Shedding light on their role will lead to an understanding of the molecular mechanisms of membrane traffic in high order functions.

Neural network formation by membrane traffic

To form a neural network, each neuron extends two types of neurites (axon and dendrite) and they form synapses. Membrane traffic is required for supply of proteins and lipids from the cell body to the tips of neurites to extend neurites. After the neuronal polarity is established, axon-specific transport (e.g., axonal transport of synaptic vesicles) and den-

drite-specific transport (e.g., dendritic transport of neurotransmitter receptors) are necessary for proper neuronal functions. We have recently found that several specific Rabs are involved in these neuron-specific membrane traffic events (e.g., involvement of Rab35 in neurite outgrowth and Rab17 in dendritogenesis) (fg.4).

Skin and hair pigmentation by melanin transport

Melanocytes, which are derived from neural crest cells, contain specialized organelles called melanosomes that produce and store melanin pigments. Mature melanosomes are first transported from the perinucleus to the cell periphery of melanocytes and then transferred to adjacent keratinocytes and hair matrix cells to achieve skin and hair pigmentation, respectively. We have previously shown that several Rabs, including Rab27A, coor-

dinately regulate melanosome transport pathways along the cytoskeleton in melanocytes (fg.1).





教授

杉本 亜砂子



最近の主要業績

1. Kanzaki N, Tsai IJ, Tanaka R, Hunt VL, Liu D, Tsuyama K, Maeda Y, Namai S, Kumagai R, Tracey A, Holroyd N, Doyle SR, Woodruff GC, Murase K, Kitazume H, Chai C, Akagi A, Panda O, Ke HM, Schroeder FC, Wang J, Berriman M, Sternberg PW, Sugimoto A, Kikuchi T. Biology and genome of a newly discovered sibling species of *Caenorhabditis elegans*. Nat Commun. 2018, 9:3216.
2. Honda Y, Tsuchiya K, Sumiyoshi E, Haruta N, Sugimoto A. Tubulin isotype substitution revealed that isotype combination modulates microtubule dynamics in *C. elegans* embryos. J Cell Sci. 2017, 130:1652-1661.
3. Sumiyoshi E, Fukata Y, Namai S, Sugimoto A. *Caenorhabditis elegans* Aurora Akinase is required for the formation of spindle microtubules in female meiosis. Mol Biol Cell. 2015, 26:4187-96.

経歴

- |       |   |
|-------|---|
| 1992年 | 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 博士課程 修了、博士(理学)                                |
| 1992年 | Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison 博士研究員 |
| 1996年 | 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻助手   |
| 2001年 | 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターチームリーダー                                      |
| 2010年 | 東北大学大学院生命科学研究科教授  |
| 2019年 | 東北大学大学院生命科学研究科長   |

細胞は分裂・変形・移動を繰り返しながら、それぞれのゲノムに書き込まれたプログラムにしたがって生物固有の複雑なかたちを作り上げていきます。私たちは、線虫 *C. elegans* とその近縁種をモデル系として、発生過程における細胞動態の制御メカニズムとその進化プロセスの解明をめざしています。

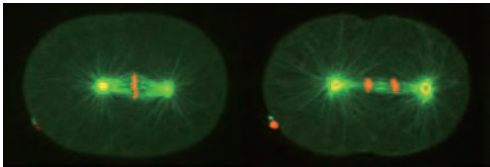
微小管動態の多様性とその制御メカニズム

細胞骨格の一つである微小管は、細胞分裂・細胞内輸送・細胞の形態維持・繊毛や鞭毛の運動などの多彩な役割を担っています。微小管はチューブリンを構成単位として重合・脱重合により形状を変化させることでその機能を発揮します。たとえば、細胞分裂の際には、中心体から形成される微小管が紡錘体を構築し、複製された染色体を均等に分配します (fg.1)。また、神経細胞の軸索では微小管がレールの役割を果たし、様々な物質がモータータンパク質によって輸送されています。当研究室では、微小管が果たす多様な役割の時間的・空間的制御メカニズムを解析しています。最近の研究では、チューブリンアイソタイプの

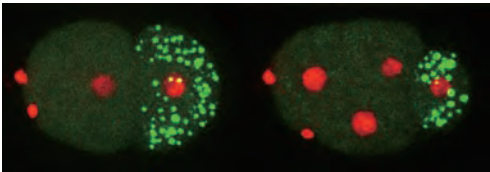
違いが微小管動態の多様性に寄与していることを明らかにしました。

生殖顆粒の形成メカニズムと機能

生殖顆粒は生殖細胞に存在するRNP顆粒 (RNAとタンパク質から構成される顆粒) であり、mRNAの翻訳抑制や代謝制御を行うことで生殖細胞の維持に寄与すると考えられています (fg.2)。近年の研究により、このようなRNP顆粒は「液-液相分離



fg.1 *C. elegans* 受精卵の細胞分裂。緑: 微小管、赤: 染色体。  
*C. elegans* embryo undergoing cell division. Green: microtubules. Red: chromosomes.



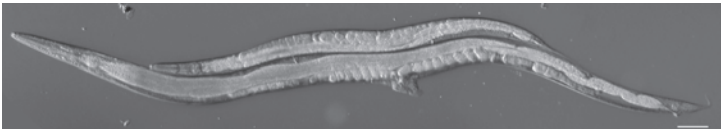
fg.2 *C. elegans* 初期胚の生殖顆粒。緑: 生殖顆粒、赤: 染色体。  
Germ granules in a *C. elegans* early embryo. Green: germ granules. Red: chromosomes.

(Liquid-liquid phase separation; LLPS)」という現象によって形成されることが明らかになってきました。当研究室では生殖顆粒の機能と形成メカニズムの解析を進めています。

線虫近縁種を用いた進化生物学的解析

ゲノム上の変化が蓄積することで生物の形質は多様化し進化していきますが、その際に遺伝子ネットワークがどのように

変化していくのかについては不明な点が多く残されています。当研究室では、モデル生物 *C. elegans* とその近縁種である *C. inopinata* (fg.3) と *P. pacificus* を用いて、ゲノム比較と遺伝子操作を統合的に用いることにより、個体サイズや生殖システムをはじめとする各生物種の特徴的な形質が進化してきたプロセスの解明を目指しています。



fg.3 *C. elegans* (上) とその姉妹種 *C. inopinata* (下)。  
*C. elegans* (top) and its sister species *C. inopinata* (bottom).



Genome Science

Affiliation **Laboratory of Developmental Dynamics, Graduate School of Life Sciences**

Research Molecular Genetics, Cell Biology, Developmental Biology

Professor

Asako Sugimoto

Career

- |      |   |
|------|---|
| 1992 | Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, University of Tokyo. Ph.D                              |
| 1992 | Postdoctoral Fellow, Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison                                |
| 1996 | Assistant Professor, Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, University of Tokyo |
| 2001 | Team Leader, RIKEN Center for Developmental Biology   |
| 2010 | Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University  |
| 2019 | Dean, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University   |

During animal development, cells divide, change their shapes, and migrate to form a complex body structure according to the program written in each genome. We aim to elucidate the control mechanisms of cell dynamics during development and its evolutionary process, using the nematode *Caenorhabditis elegans* and its related species as a model system.

Diversity of microtubule dynamics and its regulatory mechanisms

Microtubules play diverse roles such as cell division, intracellular transport, cell morphology maintenance, and cilia and flagellar movement. Microtubules are assembled from tubulin proteins, and change their shape through polymerization and depolymerization. During cell division, microtubules formed from centrosomes assemble into mitotic spindles and evenly segregate replicated chromosomes (fg.1). In the axons of

neuronal cells, microtubules function as "rails" for various cargos to be transported by motor proteins. We are studying temporal and spatial regulation of microtubule dynamics, using live imaging and molecular genetics. Our recent studies have shown that multiple tubulin isotypes contribute to the diversity of microtubule behaviors in different tissues.

Formation mechanism and function of reproductive granules

Germ granules are RNP granules (granules composed of RNAs and proteins) present specifically in germ cells, and are thought to contribute to the maintenance of germ cells by regulating translation and metabolism of mRNAs (fg.2). Recent studies have revealed that such RNP granules are formed by the phenomenon called "Liquid-liquid phase separation (LLPS)". We are analyzing the function and formation mechanism of germ

granules in *C. elegans* and related species.

Evolutionary biological analysis using related nematode species

Accumulation of changes in the genomes causes evolution of traits. Using *C. elegans* and its close relatives *C. inopinata* (fg.3) and *P. pacificus* as a model, we aim to elucidate the process by which the characteristic traits (e.g., body size and reproductive system) of each species have evolved, by using comparative genomics and gene manipulation.



最近の主要業績

1. Uchida T. et al., Reactive oxygen species upregulate expression of muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b in rat L6 skeletal muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2018 314:C721-C731. doi: 10.1152/ajp-cell.00184.2017.
2. Momma K. et al., Heat-Induced Calcium Leakage Causes Mitochondrial Damage in Caenorhabditis elegans Body-Wall Muscles. Genetics. 2017 206:1985-1994. doi: 10.1534/genetics.117.202747.
3. Harada S. et al., Fluid dynamics alter Caenorhabditis elegans body length via TGF- $\beta$ /DBL-1 neuromuscular signaling. NPJ Microgravity. 2016 2:16006. doi: 10.1038/npjmgrav.2016.6.

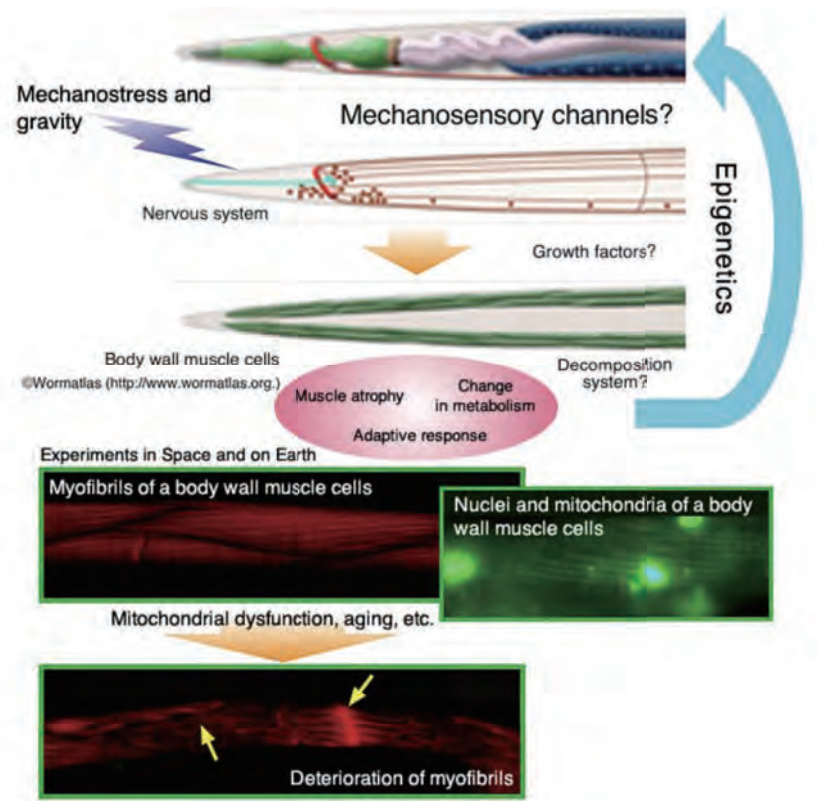
経歴

1990年	名古屋大学大学院理学研究科博士学位取得
1990年 - 1997年	国立遺伝学研究所細胞遺伝研究系助手
1997年 - 2001年	東北大学遺伝生態研究センター助教授
2001年	東北大学大学院生命科学研究所教授

モデル生物線虫を用いた神経から筋・代謝へのシグナル伝達

筋は十分な栄養と運動によって増強することができる。一方で、加齢や寝たきり、宇宙の微小重力環境など負荷がかからない状況、また、ミトコンドリア病や熱中症などでは急速に萎縮や崩壊することが知られている。私たちは、モデル生物のひとつCエレガンス線虫を用いて、宇宙をはじめとする様々な環境変化、加齢やヒト疾患モデル、運動様式の変化などにおける筋の代謝変化とメカノストレス伝達機構ならびに適応応答機構について分子遺伝学的、生理学的な解析を行っている。なかでも神経から筋への神経伝達制御、細胞骨格ならびにミトコンドリアを介したシグナル伝達などについて研究を進めている。最近の成果として、Cエレガンスを用いた高温やミトコンドリア障害、筋ジストロフィーモデルから、筋細胞の萎縮、崩壊に至る過程の詳細を明らかにしてきた。いずれのケースにおいても、筋細胞内のCa<sup>2+</sup>の過剰な上昇が観察され、さらにストレスが継続した場合、ミトコ

ンドリアの断片化が生じた。断片化が進行したミトコンドリアでは、ATP産生能が低下し、ATPレベルの低下はCa<sup>2+</sup>を筋小胞体SRに還流するSERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase)の働きが抑制され、Ca<sup>2+</sup>の蓄積が継続する悪循環を来す。最終的に、Ca<sup>2+</sup>過剰は、筋細胞のExtra Cellular Matrix (ECM)分解を促し、最終的に筋細胞の崩壊プロセスが進行することを明らかにした。ECMの分解に関わるMatrix Metalloproteaseやその活性化酵素FurinもいずれもCa<sup>2+</sup>依存性のendopeptidasesであり、これら分解に関わる酵素の抑制が筋細胞の萎縮、崩壊を抑えるターゲット分子になると考察された。



Career

1990	Doctor of Science degree, Graduate School of Science, Nagoya University
1990 - 1997	Assistant Professor, National Institute of Genetics, Japan
1997 - 2001	Associate Professor, Institute of Genetics, Tohoku University
2001	Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University

Study of neuromuscular signaling using an experimental model animal, the nematode C. elegans.

The muscles can be enhanced by adequate nutrition and exercise. On the other hand, it is known that it is rapidly wasting and collapsing under conditions such as bedridden, microgravity environment in space-flight, aging, etc., and mitochondrial disease and heat stroke. We are using the nematode C. elegans as one of the model organisms to study muscle metabolic changes and mechano transduction and adaptation in various environmental changes and aging, human disease models, and movement modalities. In particular, we are studying neurotransmission regulation from neuron to muscle, signal transduction through cytoskeleton and mitochondria, etc. As a recent achievement, we clarify the details of the process from high temperature and mitochondrial disorder, muscular dystrophy

model, to atrophy and collapse of muscle cells. In either case, an excessive rise in cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> in the muscle cells was observed, and when stress continued, mitochondrial fragmentation occurred. In the mitochondria in which fragmentation has progressed, the ATP producing ability decreases, and the decrease in ATP level suppresses the action of SERCA (sarco / endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase) which returns Ca<sup>2+</sup> to the sarcoplasmic reticulum SR, and the accumulation of Ca<sup>2+</sup> continues. It will make a vicious circle. Ultimately, the Ca<sup>2+</sup> excess promoted the extra cellular matrix (ECM) degradation of muscle cells, and revealed that the disruption process of muscle cells eventually progressed. Matrix Metalloprotease involved in the degradation of ECM, and its activating enzyme Furin, both are Ca<sup>2+</sup>-dependent endopeptidases. We therefore consider that inhibition of enzymes involved in these degradations is a

target strategy that suppresses atrophy and collapse of muscle cells.





所属

生命科学研究所 組織形成分野

研究テーマ

発生生物学、細胞生物学

教授

倉永 英里奈



#### 最近の主要業績

1. Uechi H, Kuranaga E: The Tricellular Junction Protein Sidekick Regulates Vertex Dynamics to Promote Bicellular Junction Extension. Dev.Cell 50(3), 2019
2. Hiraiwa T, Wen FL, Shibata T, Kuranaga E.: Mathematical Modeling of Tissue Folding and Asymmetric Tissue Flow during Epithelial Morphogenesis. Symmetry 11(1), 113, 2019
3. Sato K, Hiraiwa T, Maekawa E, Isomura A, Shibata T, Kuranaga E: Left-right asymmetric cell intercalation drives directional collective cell movement in epithelial morphogenesis. Nature Comm., 6: 10074, 2015

#### 経歴

2004年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。  
2004-2006年東京大学薬学部助手、2010年まで同講師。2011  
年から理化学研究所発生・再生科学総合研究センターのチーム  
リーダーを経て、2016年より東北大学大学院生命科学研究所組  
織形成分野教授。

多細胞生物の発生過程には多くの細胞が、増殖・分化・接着・移動・死などの個性的なイベントを積み重ねて個体発生を成立させています。このような多彩な細胞のふるまいは、発生の時間軸のなかで互いに相互作用することで組織形成を成し遂げると考えられますが、そのシステムを解明するためには生体内での時空間的な情報を考慮した実験的アプローチ、つまり生きた個体のなかで起こる現象をリアルタイムで捉えるライブイメージングの手法が有効です。本研究室では、発生生物学の研究に有用でかつ遺伝学的知見が豊富なショウジョウバエをモデルとして選択し、組織形成が発生の時間軸に沿ってどのように制御されているのか、個体・細胞・分子レベルで明らかにします。特に、「細胞の移動」と「細胞の死」が関与するショウジョウバエ組織形成に注目し、in vivoイメージングと遺伝学、さらに数値モデリングを用いて、からだの形づくりと恒常性維持の仕組みの理解を目指します。

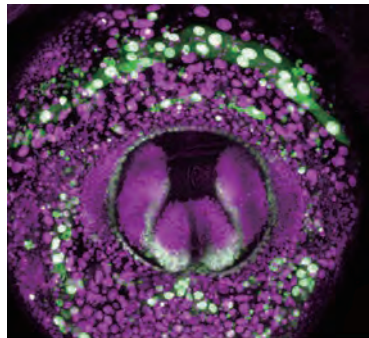
#### 組織形成を支える「細胞移動」

細胞移動は、単細胞における捕食や生殖活動、多細胞における器官形成や免疫応答、創傷治癒、個体発生から生体の恒常性維持、癌の浸潤や転移などのように病態発症のプロセスに関わるものまで、生命活動の様々な局面に関与しています。私たちは特に、組織形成を支える細胞移動を研究しています。生きた個体での細胞移動を解析するために、ショウジョウバエ蛹期にみられる上皮細胞の移動をモデルとして、その分子的、物理的制御メカニズムを明らかにしようとしています。(fg.1)生きたハエ蛹の雄性外生殖器。全核(紫)と体節後部の核(緑)を可視化しています。

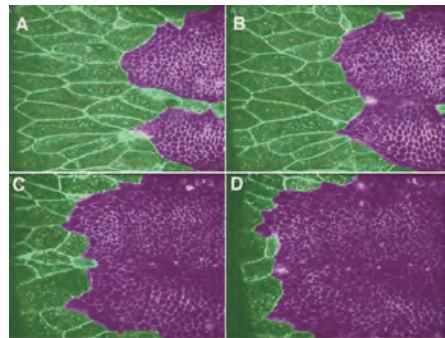
#### 表皮組織の「リモデリング」と恒常性の維持

私たちの身体の中の腸上皮や皮膚では、そのバリア機能を維持するために古い細胞を排除して新しい細胞に入れ替える「リモデリング」がおきています。この過程を解析するため、ショウジョウバエ蛹期にみられる表皮組織リモデリン

グをモデルに、その制御メカニズムの解明を目指しています。(fg.2)蛹期表皮リモデリングの様子。成虫細胞(紫)が増殖し幼虫細胞(緑)が細胞死して表皮の入れ替わりがおこります。



fg.1



fg.2



Affiliation

Laboratory of Histogenetic Dynamics, Graduate School of Life Sciences

Research

Developmental Biology, Cell Biology

Professor

Erina Kuranaga

#### Career

Erina Kuranaga received her doctorate in medical science from the Osaka University Graduate School of Medicine in 2004, after which she moved to the University of Tokyo Graduate School of Pharmaceutical Sciences as assistant professor in the Department of Genetics. In 2006, she was promoted to associate professor in the same department, where she remained until she joined the RIKEN Center for Developmental Biology as team leader in 2011. She was appointed as professor at Tohoku University in 2016.

The development of multicellular organisms involves the collective effect of multiple events at the level of the individual cell, such as proliferation, differentiation, migration and death. Programmed cell death, for example, is a process by which cells are selected for death at set times in development, allowing for the sculpting of tissue, and is used in the adult organism to maintain homeostasis by eliminating cells that have developed abnormalities. Cell death plays an important role in maintaining the cellular society not only by eliminating unneeded cells at given sites and stages, but in other functions, such as regulating the proliferation and migration of neighboring cells, as well. Such cellular behaviors give rise to cell networks capable of organizing into tissues, the study of which requires an experimental approach to spatio-temporal information in living systems, such as can be obtained through the real-time

live imaging of biological phenomena. We have chosen the fruit fly *Drosophila melanogaster* as our primary research model, seeking to take advantage of its utility in developmental studies and wealth of genetic data in studying the coordination of morphogenesis through live-imaging and genetic screens. We especially focus on the morphogenetic processes that involve cellular migration and cell death, such as the looping morphogenesis of fly male terminalia and the abdominal epidermis rearrangement, to understand the principles for the morphogenetic dynamics.





所属

生命科学研究所 進化生物分野

研究テーマ

進化学：遺伝的変異の創出・維持機構と精神的多様性の進化

教授

河田 雅圭



最近の主要業績

1. Sakai, Y., S. Kawamura, and M. Kawata (2018) Genetic and plastic variation in opsin gene expression, light sensitivity, and female response to visual signals in the guppy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115:12247-12252
2. Sato, D. X. and M. Kawata (2018) Positive and balancing selection on SLC18A1 gene associated with psychiatric disorders and human-unique personality traits. *Evolution Letters* 2:499-510
3. Takahashi, Y., K. Kagawa, E. I. Svensson and M. Kawata (2014) Evolution of increased phenotypic diversity enhances population performance by reducing sexual harassment in damselflies. *Nature Communications* 5: 446

経歴

- 1987年 北海道大学大学院農学研究科Ph.D  
1997年 東北大学大学院理学研究科助教授  
2001年 東北大学大学院生命科学研究所教授

集団中の遺伝的変異は、生物進化の原動力になると同時に進化を制限する要因の一つにもなります。また、集団中に積極的に維持されている遺伝的な変異は、集団中の表現型の変異、個性の違い、行動の違い、色彩や形の多型の維持と関係しています。私たちの研究室では、ヒトをはじめ様々な生物で、遺伝的変異と進化に関係について研究を進めています。

#### ヒトの精神的個性の進化

精神疾患とヒトの個性（主要性格5因子）には高い遺伝的相関があることが示されています。そこで、哺乳類15種のゲノム配列を用いて、精神疾患関連遺伝子588個の進化速度を推定した結果、SLC18A1遺伝子が人類の進化過程で自然選択を受けて加速的に進化してきたことを見出しました。ヒト以外の哺乳類は全てアスパラギン(Asn)でしたが、現在のヒト集団にはスレオニン(Thr)とイソロイシン(Ile)という2つの型が約3：1という割合で存在しています。

SLC18A1遺伝子は小胞モノアミン

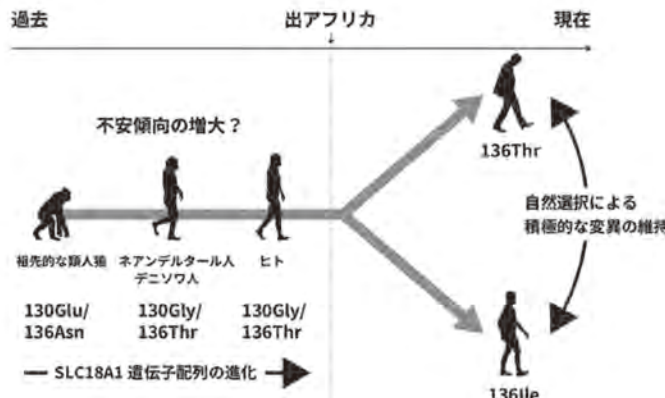
トランスポーター1をコードしており、神経や分泌細胞内で分泌小胞に神経伝達物質を運搬する役割を果たしています。Thr型とIle型を比べると、うつや不安症傾向、精神的個性の一つである神経質傾向はThr型の方が強いことが示されています。本研究の解析から、不安傾向や神経質傾向などをより強く示すThr型は、チンパンジーとの共通祖先から人類の進化の過程で、自然選択をうけ進化し、その後、ヒトがアフリカ大陸を出て、ヨーロッパやアジアなどに広がった際に、抗うつ・抗不安傾向を示すIle型が出現し、現在、Ile型とThr型は、両方の遺伝子が積極的に維持されるような自然選択が働いていると考えられました。つまり、ヒトの精神的個性は、自然選択によって維持されている可能性をはじめて示しました。

#### 配偶者選好性の個体差を作る要因

ヒトを含め様々な生物では、集団中に行動の違いがみられます。淡水魚のグッピーは、雄の体色が個体ごと顕著に違っている生物として進化生態学のモデル

生物となっています。雌は、雄のオレングススポットなど特定の雄の体色に選好性を示し交配します。しかし、この雌の配偶者選好性にも個体によって違いがあり、この違いが雄の体色の多様性を維持しているのではないかと考えられていました。グッピーには9つのオプシン遺伝子があり、最も長波長を感受するLWS-1には遺伝型の多型が維持されています。オプシン遺伝子の網膜での複数

のオプシンの発現量は、LWS-1の遺伝子型の違いと生育時の光環境で変化することがわかりました。さらに、これら複数のオプシンの発現量の違いが、個体の光感受性の違いや雄のオレングススポットの選好性の違いに影響していることを明らかにしました。遺伝的型と環境の影響の相互作用が、個体の選好性行動の違いの維持に関係していると推測されました。



SLC18A1 遺伝子の進化過程。Thr型はネアンデルタール人など古人類の時点ですでに存在している。Ile型は人類が出アフリカを果たした前後で出現し、有利に働く自然選択を受け頻度を増加させていった。



Affiliation

Evolutionary Biology, Graduate School of Life Sciences

Research

Evolutionary Biology: Emergence of genetic diversity and the evolution of psychiatric diversity.

Professor

Masakado Kawata

Career

- 1987 PhD Hokkaido University  
1997 Associate Professor, Graduate School of Science, Tohoku University  
2001 Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University

Genetic variation provides important source for evolution. In our labo, we are perusing problems as to how genetic variations has been created and maintained in populations and how these variations contribute evolutionary processes.

#### Evolution of psychiatric disorders and human personality traits

How and why human-unique characteristics such as highly social behavior, languages and complex culture have evolved is a long-standing question. We discovered SLC18A1 (VMAT1), which encodes vesicular monoamine transporter 1, as one of the genes evolved through natural selection in the human lineage. VMAT1 is mainly involved in the transport of neurochemicals, such as serotonin and dopamine in our body, and its malfunction leads to various psychiatric disorders. VMAT1 has variants consisting of two different amino acids,

threonine (Thr) and isoleucine (Ile), at site 136 (designated as Thr136Ile). It has been known that individuals with 136Thr tend to be more anxious and more depressed and have higher neuroticism scores. We showed that other mammals have 136Asn at this site but 136Thr had been favored over 136Asn during human evolution. Moreover, 136Ile variant had originated nearly at the Out-of-Africa migration, and then, both 136Thr and 136Ile variants have been positively maintained by natural selection in non-African populations. Their study indicates that natural selection has possibly shaped our psychiatric traits and maintain its diversity.

#### Expression variation in color vision-related genes drives individual differences in female mate preferences

Male guppies have exaggerated and diverse body colors and females exhibit preference

for some components of male color patterns. These male colors and female preference vary among and within wild populations. Inter-individual variation in color vision has also been reported in the guppy. Therefore, it has been hypothesized that the variation in color vision causes variation in female preference for male color patterns. We focused on opsin genes which code light-sensitive pigments in retina. A guppy has nine opsin genes. One of the opsin genes (LWS-1) codes for a protein that detects visible light in long-wave light spectrum (i.e., orange-red), shows allelic polymorphisms and the variants are maintained in natural selection in wild populations. We showed that the expression levels of multiple opsin genes varied between individuals with different LWS-1 genotypes. In addition, rearing light environments also affected the expression levels of opsin genes. Then, we showed that females with

higher opsin gene expressions exhibited stronger preferences for more luminous orange spots. A set of results in their study suggest that difference in light sensitivity is mediated by both genetic and plastic changes in opsin gene expression and causes variation in female preference for male sexual colors. These interactions between visual property and mate choice might be the driving force behind the evolution of extreme diversity in male guppy sexual colors.



所属 生命科学研究所 水圏生態分野

研究テーマ 水圏生物学

教授

## 占部 城太郎



### 最近の主要業績

1. Yamamichi, M., T. Kazama, K. Tokita, I. Katano, H. Doi, T. Yoshida, N. Hairstorn Jr., J. Urabe. A shady phytoplankton paradox: when phytoplankton increases under low light. Proceedings of the Royal Society B 285 20181067
2. Urabe, J., Shimizu, Y., Yamaguchi, T. (2018) Understanding the stoichiometric limitation of herbivore growth: the importance of feeding and assimilation flexibilities. Ecology Letters, 21:197-206.
3. Miura, O., G. Kanaya, S. Nakai, H. Itoh., S. Chiba, W. Makino, T. Nishimura, S. Kojima and J. Urabe (2017) Ecological and genetic impact of the 2011 Tohoku Earthquake Tsunami on intertidal mud snails. Scientific Reports, 7, Article number: 44375.

### 経歴

1988年より東京都立大学理学研究科博士課程、1987年より千葉県立中央博物館(学芸研究員)、1992年より東京都立大学(助手)、1995年よりミネソタ大学(客員研究員)、2003年より京都大学(助教授)を経て、2003年3月より現職。

湖沼や河川、沿岸に生息している動物、特に動物プランクトンを対象に、栄養要求という視点から摂食速度や同化速度の制御機構を解析しています。人間活動に伴う地球規模での環境変化が懸念されている現在、富栄養化などによる植物プランクトンを始めとする藻類組成の変化により水生動物の餌環境も大きく変化しています。このような餌環境変化に対する動物の応答を調べることは、将来の生態系変化を予測するうえで不可欠です。自身の成長や繁殖を最大にするために、個々の動物はどのような餌を選び利用しているのでしょうか。餌を獲得する行動や応答には様々な階層があり、栄養要求・探索・発見・選択・摂食・同化など様々な階層があり、それぞれにおいて生理生態や行動学、栄養学や神経科学などを基盤とした様々なアプローチが必要です。私達の研究室では、環境変化に対する生物の応答を個体群や群集レベルで明らかにする研究を行っていますが、その基盤として個体レベルでの栄養獲得応答を生物化学量論や分子機構の視点から解明したいと考えています。



ミジンコの摂食行動観察のための実験



栄養組成が異なる藻類の作成



実験に用いるミジンコ(Daphnia pulex)



Affiliation Aquatic Ecology Laboratory, Graduate School of Life Sciences

Research Aquatic Biology

Professor

## Jotaro Urabe

### Career

1988 Ph. D (Doctor of Science) in Biology, Tokyo Metropolitan University  
1987 Research Scientist, Natural History Museum and Institute, Chiba  
1992 Assistant Professor, Department of Biology, Tokyo Metropolitan University  
1994 Visiting Scientist, Department of Ecology, Evolution and Behavior, University of Minnesota (Supervisor Robert Sterner)  
1995 Associate Professor, Center for Ecological Research, Kyoto University  
2003 Professor: Aquatic Ecology Lab, Div. Ecology and Evolutionary Biology, Graduate School of Life Science, Tohoku University

My laboratory is studying why and how herbivore organisms such as zooplankton species acquire various nutritional materials for maximizing their growth and reproduction rates. Due to the global environmental changes caused by increased anthropogenic activities, environmental conditions of many aquatic ecosystems such as lakes, rivers and coastal waters have been changed for the past 50 years. These changes includes eutrophication, acidification and warming which have inevitably caused quantitative and qualitative changes in species and chemical compositions of primary producers, implying that aquatic herbivores are facing large changes in their feeding environments. To forecast future of our ecosystems under the global environmental changes, therefore, we have to uncover how herbivore organisms have responded, and is responding, to changes in the feeding environments in terms of

quantity and quality of their natural diets. Diet acquirements of individuals are fulfilled through various physiological and behavior steps in nutritional requirement, food search, feeding selection, ingestion and assimilation. To understand each step, various approaches in different disciplines including physiological and behavioral ecology, molecular biology, nutritional science, biological stoichiometry and neurosciences are required. Through collaborations with experts in various disciplines, we are aiming to unveil details of the processes in nutritional acquirements of herbivore organisms as a base of global change sciences.





所属

医学系研究科 行動医学分野

研究テーマ

1. 過敏性腸症候群における脳腸相関の病態解明
2. 脳腸ペプチドのストレス病態に果たす役割の解明
3. 心身症に対する新規治療法の開発

教授

福土 審



最近の主要業績

1. Fukudo S, Endo Y, Hongo M, Nakajima A, Abe T, Kobayashi H, Nakata T, Nakajima T, Sameshima K, Kaku K; Mizaglifloz-in Study Group. Safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 1 inhibitor mizagliflozin for functional constipation: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 3: 603-613, 2018.
2. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome (IBS). Nature Reviews Disease Primers 2: 16014, 2016. (Highly Cited Paper, Top 1% of Each 22 Area per Year)
3. Fukudo S. IBS: Autonomic dysregulation in IBS. Nature Reviews Gastroenterology Hepatology 10: 569-571, 2013.

経歴

- |       |  |
|-------|--|
| 1983年 | 東北大学医学部医学科卒業、東北大学医学部附属病院心療内科入局           |
| 1987年 | 東北大学助手、米国Duke大学医学部行動医学research associate |
| 1998年 | 東北大学助教授                                  |
| 1999年 | 東北大学大学院医学系研究科教授（現職）                      |
| 2000年 | 東北大学病院心療内科兼任                             |
| 2007年 | 東北大学脳科学グローバルCOEメンパー                      |
| 2011年 | 東北大学病院心療内科科長                             |
| 2018年 | (兼務)日本学術振興会学術システム研究センター、医歯薬学専門調査班主任研究員   |

ストレスの病態が脳科学によって解明され、その克服の方法が開発されれば、社会的な意義も大きい。教室は心身相関の観点からストレスを追求している。心は脳機能の結果であるが、脳は進化の過程から見ても単体では存在し得ず、身体(末梢臓器)を必要とする。あらゆる環境情報はまず末梢臓器に入力され、感覚情報として脳に伝達され、処理される。ここで、知覚と情動が生じるが、情動はくわしくは脳から自律神経・内分泌系を介する末梢臓器機能の変化と脳内に限定された感情(フィーリング)によって成り立っており、脳と末梢臓器間の信号のフィードバックループがその本質である。相互作用する脳と末梢臓器の反応性は特定の病因や遺伝子が規定する。生体は行動により環境への適応を図る。この反応の大きさはある範囲に調節されており、それが健康ということであるが、脳あるいは末梢臓器において、恒常性から逸脱するとストレス関連疾患が発症して来る。

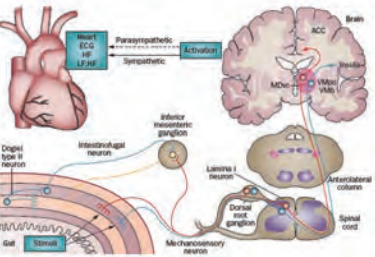
この心身相関のモデルがぴったりあてはまる疾患がある。過敏性腸症候群

である。教室では、ストレス負荷による消化管運動亢進を嚆矢とし、脳波周波数成分の低振幅速波化と消化管運動の相関を報告した。更に、内臓刺激単独または条件刺激を組み合わせ、脳画像を用いて大腸運動の変化と視床、島、扁桃体、前帯状回、前頭前野の賦活化と過敏性腸症候群における特徴を見出した。更に、内臓感覚というボトムアップのプロセスをトップダウンに変容させることを試み、内臓知覚大脳誘発電位と脳画像の両方でその変容に成功している。この時、知覚と感情も変容する。

それではどのような物質がこれらの現象を動かしているのか。ストレスによって視床下部室傍核から分泌されるcorticotropin-releasing hormone (CRH)は過敏性腸症候群の消化管運動を亢進させ、扁桃体を活性化する。これに対して、CRH拮抗薬は消化管運動亢進・内臓知覚過敏・低振幅速波化脳波を全て改善し、脳画像も変容させる。ラットでも内臓刺激によって過敏性腸症候群と不安障害のモデルを作成でき、CRH拮抗薬がその病態を改善する。抗

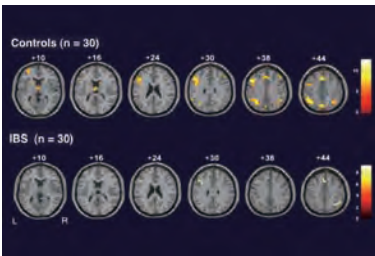
うつ薬の標的部位であるセロトニントランスポーター遺伝子多型が身体感知領域の賦活程度に影響し、CRH関連遺伝子多型が過敏性腸症候群の病態に関与する。

教室では、ストレスに関連する心的外傷(トラウマ)、母子分離、失感情症、炎症による感作、腸内細菌による影響などを追求している。また、新規治療法として経頭蓋磁気刺激法による神経機能変容、認知行動療法、催眠療法、mindfulnessなど心理療法のプログラム開発を行っている。このように、ストレスの病態を、脳を中心に、かつ、心身相関の観点からさらに追求し、その鍵物質の制御によるストレスの病態克服を目指して行く。



fg.1 Nat Rev Gastroenterol Hepatolに出した脳腸相関の経路。

Brain-gut interactions published in Nat Rev Gastroenterol Hepatol.



fg.2 IBSの脳のfMRI。問題解決に際して前頭前野が活性化しにくい。

Functional MRI in IBS patients showed less activation of the prefrontal cortex.



## Neuropsych-perceptive Area

Affiliation

Department of Behavioral Medicine, Graduate School of Medicine

Research

- 1.Elucidation of pathophysiology on brain-gut interaction in irritable bowel syndrome (IBS)
- 2.Elucidation of role of brain-gut peptide on stress-related disorders
- 3.Development of novel treatment for psychosomatic diseases

Professor

Shin Fukudo

Career

- |      |   |
|------|---|
| 1983 | Graduation, Tohoku University School of Medicine, Fellow of Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital                              |
| 1987 | Assistant Professor, Tohoku University, Research Associate, Behavioral Medicine Research Center, Duke University Medical Center                           |
| 1988 | Associate Professor, Tohoku University Hospital   |
| 1999 | Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine (present position)   |
| 2000 | Professor, Tohoku University Hospital, as additional post   |
| 2007 | Member, Global Center of Excellence of Neuroscience, Tohoku University  |
| 2011 | Director, Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital  |
| 2018 | Senior Program Officer, Medical, Dental and Pharmaceutical Science Group, Research Center for Science Systems, Japan Society for the Promotion of Science |

The great social benefit is expected if we can clarify the pathophysiology of stress-related disorders and coping program against it with brain science. The mission of the Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine in relation to the Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital is to promote basic and clinical research on the relationships among health, illness, and behavior. Our research targets at any diseases that are influenced by psychosocial stress but we mainly focus on physiology of stress and pathophysiology of stress-related disorders. Individuals cope with environmental changes by behavior. The magnitude of the response is regulated in the normal range as the healthy condition. Deviated response out of the normal range is manifested as the stress-related disorders.

This concept is well applicable to irritable bowel syndrome (IBS), a prototype of func-

tional gastrointestinal disorders and a representative disorder of brain-gut interactions. We reported exaggerated response of colonic motility to experimental stress in IBS patients. Electroencephalogram of IBS patients showed more rapid wave with lower amplitude especially in the frontal area than that of normal controls. Electroencephalographic pattern was correlated with colonic motility. Colorectal distention with or without conditioned stimuli induced activation of the thalamus, insula, amygdala, anterior cingulate cortex, and prefrontal cortex in normal controls and these responses were exaggerated or attenuated in IBS patients. Top-down modulation of visceral sensation was proven using viscerosensory evoked potential which consist of electrical visceral stimulation and triggered summation of electroencephalogram and brain imaging including positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. At this condition,

both visceral sensation and negative emotion were modified. What is the major candidate of neurotransmitters and/or neuromodulators that relate with pathophysiology of IBS? Corticotropin-releasing hormone (CRH) is secreted from the paraventricular nucleus of the hypothalamus, activates the amygdala, induces rapid wave with lower amplitude of electroencephalogram, stimulates colonic motility, and increases visceral sensation. CRH antagonist reverses this pathophysiology. Colorectal stimulation evokes IBS-like pathophysiology in rodents and CRHantagonist reverses this pathophysiology. Genotypes of CRH-related genes are partially related with phenotypes of IBS. There are other candidates of neurotransmitters and/or neuromodulators that relate with pathophysiology of IBS. We focus on 5-hydroxytryptamine (serotonin), dopamine, and histamine. Visceral stimulation-induced regional cerebral activation (e.g.

the pregenual anterior cingulate cortex) is dependent on the genotypes of the serotonin transporter-linked polymorphic region. We are also exploring psychological trauma, maternal deprivation, alexithymia, mucosal sensitization, increased mucosal permeability, and influence of gut microbiota with their metabolites on the pathophysiology of the stress-related disorders. We also develop new strategy of neuromodulation using transcranial magnetic stimulation and psychotherapy including cognitive behavior therapy, hypnosis, and mindfulness. We plan to proceed to further clarification of the pathophysiology of stress-related disorders, finding way of regulation of key molecule of stress response, and developing coping program against it with brain science.



所属

医学系研究科 機能薬理学分野

研究テーマ

広義の薬理学研究(分子薬理学、応用薬理学、精神神経薬理学、臨床薬理学、神経科学、放射性医薬品化学など)

教授

谷内 一彦



最近の主要業績

1. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. The Clinical Pharmacology of Non-sedating Antihistamines. Pharmacol Ther. 2017 Oct;178:148-156.
2. Okamura N, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. Nat Rev Neurol. 2017 Apr;13(4):197-198.
3. Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, Matsuzawa T, Yanai A, Mogi A, Mochizuki T, Okamura N, Yanai K. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. Sci Rep. 2017 Nov 21;7(1):15899.

経歴

- |          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 1981年    | 東北大学医学部卒業、医師免許取得            |
| 1986年    | 東北大学大学院医学研究科修了、医学博士         |
| 1986-87年 | 米国ジョンスホプキンス大学医学研究科ポスドク      |
| 1987年    | 日本学術振興会特別研究員                |
| 1988年    | 東北大学医学部助手(第一薬理学教室)          |
| 1998年    | 東北大学大学院医学系研究科教授             |
| 2004年    | 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野教授に名称変更 |

研究領域は分子、細胞、小動物、ヒトを研究対象に分子薬理学、応用薬理学、精神神経薬理学、臨床薬理学、神経科学、放射性医薬品化学などの広義の薬理学研究を行っています。モノアミン、特にヒスタミン系を中心に最新技術を用いて分子薬理学研究を行い、ヒスタミン関連遺伝子ノックアウトマウスを用いた精神神経薬理学研究を行っています。研究しているヒスタミン関連遺伝子ノックアウトマウスは世界で最も多い研究室の一つです。

基礎研究と臨床研究を橋渡しするために非侵襲的な分子イメージングであるPET(Positron Emission Tomography)を中心に、分子イメージングの基礎開発と応用研究をおこなっています。分子イメージング(Molecular imaging)とは、生物が生きた状態のまま外部から生体内の遺伝子やタンパク質などの様々な分子の挙動を観察する技術のことを指します。分子イメージングは、マイクロドーズ臨床試験として注目されている医学、薬学、工学の新しい境界・複合領域です。特にヒトのヒス

タミン受容体イメージングや認知症に関連したアミロイド $\beta$ 、タウ、 $\alpha$ シヌクレインの分子イメージングは独創的研究として高く評価されています。

fig.1 Roles of histamine in the brain

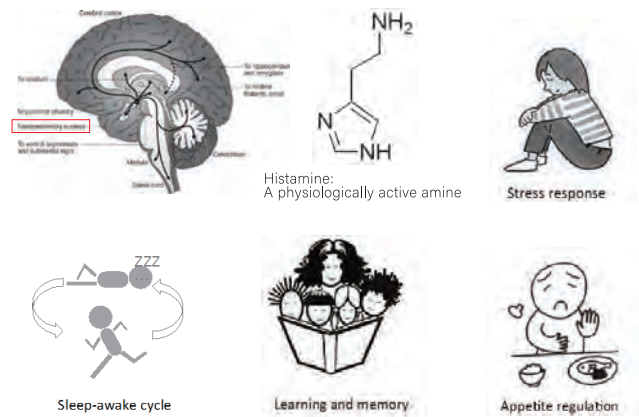
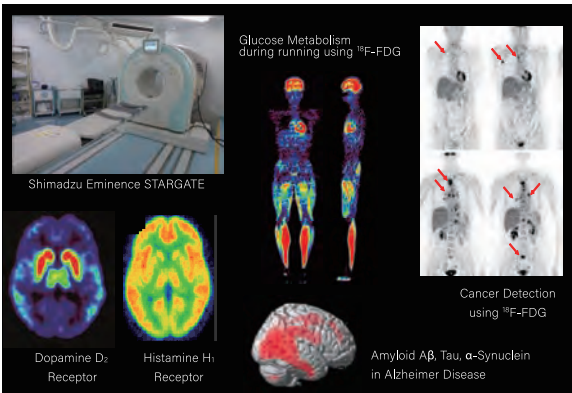


fig.2 Molecular Imaging by Positron Emission Tomography



Neuropsychopharmacology Area

Affiliation

Department of Pharmacology, Tohoku Graduate School of Medicine

Research

Pharmacological research in a broad sense (molecular pharmacology, applied pharmacology, neuropsychopharmacology, clinical pharmacology, neuroscience, radiopharmaceutical chemistry etc)

Professor

Kazuhiko Yanai

Career

- |              |   |
|--------------|---|
| 1981         | Graduated from Tohoku University School of Medicine, MD                               |
| 1986         | Graduated from Tohoku University Graduate School of Medicine, Ph.D                    |
| 1986-1987    | Postdoctoral fellow at The Johns Hopkins Medical Institutions                         |
| 1987-1988    | Postdoctoral fellow at Japan Society of Promotion of Science (JSPS)                   |
| 1988-1993    | Assistant Professor, Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine |
| 1998-present | Professor, Tohoku University School of Medicine                                       |

The Division is dedicated to carry out basic and clinical research at the highest quality, originality and creativity relevant to Pharmacology and Clinical Pharmacology. The Division is also committed to providing the highest quality of basic and clinical Pharmacology including appropriate ethical standards to medical students, graduate students, residents, fellows and researchers.

Our main research topics are as follows: 1) Molecular pharmacology (main focus on histamine system). 2) Functional and molecular imaging in the living human brain by positron emission tomography (PET): the basic development and clinical application. 3) In vivo amyloid and tau imaging: their fundamental development and clinical application to Alzheimer disease. 4) Behavioral and neurochemical studies of histamine-related genes knock-

out mice. 5) Functions of the histaminergic neuron system in the CNS.





所属

医学系研究科 神経内科分野

研究テーマ

脳神経内科学

教授

青木 正志



最近の主要業績

- 1.Fujimori K et al., Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent, Nat Med, 24: 1579-1589, 2018
- 2.Abe K et al., Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet Neurol, 16: 505-512, 2017
- 3.Kaneko K et al., Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis with Multiphasic Demyelination, Ann Neurol, 76:462-464, 2014

経歴

- |       |   |
|-------|---|
| 1990年 | 東北大学医学部卒業<br>東北大学医学部神経内科へ入局                             |
| 1994年 | 東北大学大学院医学研究科卒業  |
| 1996年 | 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科 (Prof. Robert Brown) へ留学 |
| 1998年 | 東北大学医学部附属病院神経内科助手                                       |
| 2007年 | 東北大学病院講師  |
| 2011年 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授                                     |
| 2012年 | 東北大学病院臨床研究推進センター副センター長                                  |

神経内科 研究内容の紹介

高齢化社会において、神経難病への懸念は近年増大の一途を辿っています。当科では筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患、筋ジストロフィー、多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMO) を対象とした研究に取り組んでいます。

多くの神経変性疾患では、ある神経群に機能障害・脱落が徐々に生じた結果、特定の神経経路の障害が誘発されます。これらの疾患の治療法は今なお緩和/対症療法に留まっており、進行抑制治療として確立されたものは存在しないのが現状です。一方、家族性神経筋疾患の遺伝子発見により、その背景にある生化学的異常が次第に解明されつつあります。これら疾患のさらなる病態解明を目指して、当研究室では患者由来iPS細胞を含めた細胞・動物モデルを構築しています。さらに、次世代シーケンサーを用いた新規疾患関連遺伝子の探索を進めています。基礎研究に加え、疾患バイオマーカーや分子イメージングなどの臨床研究にも力を注いでい

ます。MS・NMOは中枢神経におけるオリゴデンドログリア・アストロサイト傷害によって生じる神経免疫疾患です。長年MSとNMOの相互関係に関しては賛否両論ありましたが、NMO特異的抗体であるAQP4抗体が発見されて以降、NMOは独立した疾患単位として認知されるようになりました。NS・NMOの新規サロゲートマーカーおよび進行抑制治療を見出すため、当施設ではAQP4抗体の病的意義、NMO診断マーカーに関する研究を続けています。

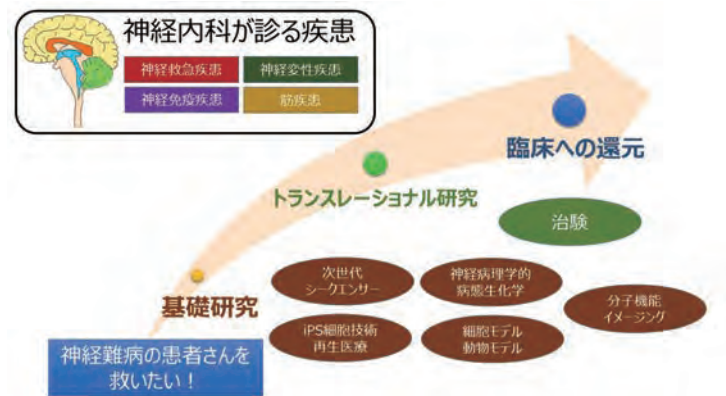


fig.1 神経内科におけるトランスレーショナルリサーチの流れ

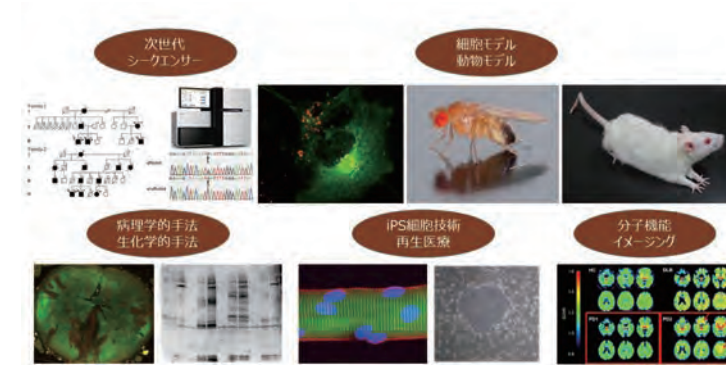


fig.2 私たちが用いる様々な研究手法



Neuropsychoperceptive Area

Affiliation

Department of Neurology, Graduate School of Medicine

Research

Neurology

Professor

Masashi Aoki

Career

Dr. Aoki graduated Tohoku University School of Medicine (MD) and was given PhD degree from the same university. For 1996-1998, he worked abroad as a postdoctoral fellow and Instructor in Neurology in Massachusetts General Hospital under supervisory of Dr. Robert H Brown Jr. and investigated the genetics for amyotrophic lateral sclerosis and muscular dystrophy. He has been recognized as one of the distinguished researchers of neurological disorders. In 2011 he was promoted to Professor of Neurology at Tohoku University School of Medicine

Intractable neurological diseases became an increasingly worrisome burden for our aging population. We are currently focusing on the neurodegenerative diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinson's disease (PD), muscular dystrophy, and neuroimmunological disorders such as multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO).

Most of the neurodegenerative diseases are characterized by progressive dysfunction and loss of neuronal subpopulations that affect specific neural systems, including ALS and PD. The currently available treatments for these diseases are only the palliative/symptomatic therapy, and no disease-modifying therapy has yet been approved. However, the identification of several genes linked to familial forms of neuromuscular diseases has offered insight into the biochemical and

molecular mechanisms of the disease. To obtain better understanding of disease pathomechanisms, variety of cellular and animal models including patient-derived iPSC have been established in our lab. Furthermore, we are employing the next-generation sequencing to identify novel genes associated with the disease. In addition to basic researches, our faculty has strength in the area of clinical studies including biomarker and molecular imaging. MS and NMO are neuroimmunological disease in which oligodendroglial or astrocytes in the CNS is damaged by inflammatory response. The interrelationship between MS and NMO has long been controversial; however, after the discovery of NMO-specific autoantibody against aquaporin-4 (AQP4), NMO is considered as a distinct clinical entity. To find novel surrogate marker and disease-modifying therapy, we are inves-

tigating pathological role of anti-AQP4 antibody, diagnostic marker of NMO.



1995年東北大学医学部卒業、東北大学医学部付属病院研修医。2002年東北大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学分野卒業、公立刈田病院眼科長。2003年米国マサチューセッツ眼耳病院リサーチレジデント。2006年東北大学医学部付属病院助手。2007年東北大学病院講師。2009年東北大学大学院視覚先端医療学寄付講座准教授。2011年東北大学大学院医学系研究科眼科学分野教授、現在に至る。

1. Sato K, Shiga Y, Nakagawa Y, Fujita K, Nishiguchi KM, Tawarayama H, Murayama N, Maekawa S, Yabana T, Omodaka K, Katayama S, Feng Q, Tsuda S, Nakazawa T. Ecell Knock-down With an AAV2-Mediated CRISPR/Cas9 System Promotes Optic Nerve Damage-Induced RGC Death in the Mouse Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(10):3943-51.
2. W. Kobayashi, A. Onishi, H. Y. Tu, Y. Takihara, M. Matsumura, K. Tsujimoto, M. Inatani, T. Nakazawa, M. Takahashi, Culture Systems of Dissociated Mouse and Human Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Ganglion Cells Purified by Two-Step Immunopanning, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59, 776-787, doi:10.1167/iovs.17-22406
3. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Sato K, Shimozawa N, Takahashi A, Momozawa Y, Hirata M, Matsuda K, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Oze I, Mikami H, Naito M, Wakai K, Yoshikawa M, Miyake M, Yamashiro K, Kashiwagi K, Iwata T, Mabuchi F, Takamoto M, Ozaki M, Kawase K, Aihara M, Araie M, Yamamoto T, Kiuchi Y, Nakamura M, Ikeda Y, Sonoda KH, Ishibashi T, Nitta K, Iwase A, Shirato S, Oka Y, Satoh M, Sasaki M, Fuse N, Suzuki Y, Cheng CY, Khor CC, Baskaran M, Perera S, Aung T, Vithana EN, Cooke Bailey JN, Kang JH, Pasquale LR, Haines JL, Wiggs JL, Burdon KP, Gharahkhani P, Hewitt AW, Mackey DA, MacGregor S, Craig JE, Allingham RR, Hauser M, Ashaye A, Budenz DL, Akafo S, Williams SEI, Kamatani Y, Nakazawa T, Kubo M. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. Hum Mol Genet. 2018;27(8):1486-96.

緑内障は網膜神経節細胞が徐々に死滅していく加齢性眼疾患であり、現在、我が国における中途失明原因の第一位を占めています。東北大学眼科学教室では、緑内障の予防、早期発見、治療、予後管理を対象とした包括的な臨床研究に加え、緑内障の病態解明を目的とした基礎研究を行っています。

マウス網膜初代培養細胞やレポーターアッセイ用細胞を用いて、神経保護に有効な自然素材、既存薬、機能性物質などの化合物スクリーニングを実施しています。ヒットした物質については、緑内障モデルを用いた動物レベルで、その薬効を検証します。また、近年ではヒトiPS由来網膜神経節細胞を用いた病態メカニズム解明にも取り組んでいます。

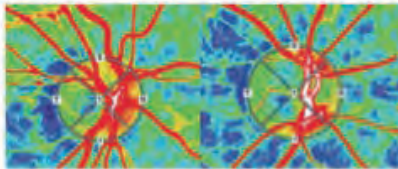
最小限の侵襲により、高感度かつ経時的に生体内での網膜神経節細胞死や細胞

障害分子の活性化をモニター可能な実験ツールの開発を進めています。各種緑内障モデルと組み合わせることで、in vivoレベルで簡便に緑内障の病態改善に有用な薬剤候補の評価を行うことが可能となり、新薬開発に役立つと期待されています。

緑内障患者由来の血液や尿、眼内液などの試料を解析し、緑内障診断や重篤度判定に有用な指標(バイオマーカー)を探索しています。信頼性の高いマーカーを見出すことにより、将来的には、血液検査や尿検査のみで緑内障診断が可能になると期待されています。加えて、ゲノム解析により個々人のゲノム情報と緑内障発症率、重篤度及び薬剤反応性との相関性を見出し、疾患予防や診断精度・治療効果の向上を目指した個別化医療の実現に向けた取り組みをおこなっています。

緑内障手術後、眼圧コントロールが不良となる予後不良群が存在し、その原因として組織の癒着化が挙げられます。そこで、緑内障手術を施行された患者から眼組織および前房水を採取・解析し、癒着反応に

関連する分子メカニズムを明らかにすることで、予後不良群の減少を目指します。近年は、ウサギを用いた緑内障術後の新しい評価方法にも取り組んでおり、術後予後の予測に役立てています。



- |      |  |
|------|--|
| 1995 | M.D., Tohoku University, School of Medicine, Sendai, JAPAN<br>Clinical Resident: Tohoku University Hospital, Sendai, JAPAN   |
| 2002 | Ph.D., Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, JAPAN<br>Director, Department of Ophthalmology, Katta Public General Hospital, Shiroishi, JAPAN |
| 2003 | Post-doctoral Research Fellow, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School   |
| 2006 | Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine  |
| 2007 | Lecturer, Tohoku University Hospital, Sendai, JAPAN  |
| 2009 | Associate Professor, Advanced Ophthalmic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine   |
| 2011 | Professor, Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine  |

Glaucoma is the leading cause of blindness in Japan, and the number of patients will increase with an aging population. In the Department of Ophthalmology, Tohoku University, we perform clinical research which aims at prevention, early detection, treatment, and convalescence management of glaucoma. In addition, we perform basic research to clarify the pathological mechanism of glaucoma.

We perform the screening of compounds including effective natural materials, existing medicines and functional substances for neuroprotection by using mouse retinal primary cultured cell and a cell line for reporter assays. The efficacy of compounds is evaluated by the animal model of glaucoma. In recent years, we have also been

working on clarifying the pathological mechanism by using human iPS-retinal ganglion cell (iPS-RGC).

We try to develop the experiment tools and methods to monitor the retinal ganglion cell death and the activation of cytotoxic molecules in high sensitivity. By adopting such new tools into various glaucoma models, it becomes possible to evaluate the medicine candidate which can effectively treat glaucoma at in vivo level, and we expect that it will lead to development of new medicines.

We aim to identify biomarker for glaucoma

diagnosis and evaluation of severity by analyzing blood, urine and intraocular fluid sample of glaucoma patients. In the future, we hope that highly reliable marker will enable us to diagnose glaucoma only by analyzing blood and urine test. Furthermore, we find correlation seen between genome information and clinical information of glaucoma patients, which may contribute to realize personalized medical treatment aiming at preventing disease, and improving the preciseness of diagnosis and the therapeutic effects.

After glaucoma surgery, some patients have trouble controlling intraocular pressure. One of the reasons is tissue scarring. We study to clarify the molecular mechanism related to the cause of tissue scarring

by analyzing ocular sample from glaucoma patients. In recent years, we have been working on developing new evaluation method, which can be applied to the prediction of postoperative prognosis.





所属 医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

研究テーマ 聴覚、音声、嚥下

教授  
香取 幸夫



最近の主要業績

- 1.Ohkoshi et al. (2018) Predictors of chewing and swallowing disorders after surgery for locally advanced oral cancer with free flap reconstruction: A prospective, observational study. Surg Oncol. 27:490-494.
- 2.Yahata et al. (2017) Effects of visual speech on early auditory evoked fields – From viewpoint of individual variance. PLoS One, 12(1):e0170166.
- 3.Hirano-Kawamoto et al. (2017) Enteric neurons of the esophagus: an immunohistochemical study using donated elderly cadavers. Surg Radiol Anat. 39(5):477-484.

経歴

- 1994年 東北大学医学研究科博士課程修了(医学博士)
- 1994年 キール大学伝達神経科学部門研究員
- 2006年 東北大学病院講師
- 2009年 仙台市立病院部長
- 2013年 東北大学大学院医学系研究科教授

聴覚や音声を介したコミュニケーション機能は、私たちの生活の質を保つために重要な役割を担っています。これらの機能は中枢からの神経調節に基づいて耳や喉頭といった末梢器官が適切な働くことにより維持されています。加えて正常な音声を維持するためには呼吸や嚥下の機能が必要であり、嚥下機能は誤嚥性肺炎や窒息を防止することで生命維持に関与しています。そこで私たちの研究室では、加齢や疾病によって低下する聴覚、音声、嚥下の機能の維持を目的に、耳・口腔・咽喉頭といった末梢器官に焦点をあてて研究をすすめています。

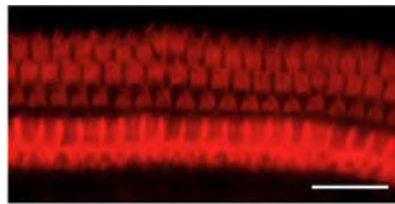
1)酸化ストレスの軽減が騒音性難聴の予防に及ぼす効果

騒音性難聴は感音難聴のうち頻度の高い疾病であり、騒音負荷により蝸牛の虚血一再灌流が生じ、その際のフリーラジカル産生が病因と考えられている。NRF2を介する酸化ストレス防御機構が注目され、NRF2ノックアウトマウスが騒音性難聴からの回復に乏しいこと、ならびにNRF2活性化薬のCDDO-Imを事前に投

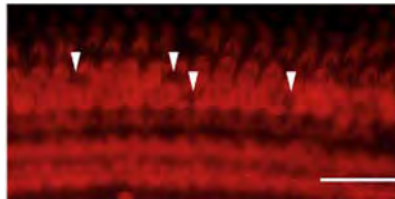
与しておくともワイルドタイプマウスでは騒音による難聴の回復が促進されることが明らかになった。また職業的に騒音暴露のあるヒトのNRF2 SNPでは有意に感音難聴が出現していることが明らかになり、NRF2が騒音性難聴の予防の鍵として示唆されている。

2)CAD/CAMシステムを用いた下顎区域切除と再建

下顎区域切除後に骨組織の付いた遊離皮弁を用いることは、再建プレートの破損リスク減少、歯科装具の装着、審美的な改善、さらに咬合や嚥下機能の改善の面で大きなメリットがある。術前に病院内のコンピューター補助のもと遊離皮弁モデルを設計し、術中に切除ガイドに沿った皮弁採取を行うことで、手術プロセスの簡略化と術後の咀嚼・嚥下機能の向上、ならびに審美面の改善を図ることが可能である。



WT CDDO-Im



Nrf2<sup>-/-</sup> CDDO-Im

fg.1 CDDO-Imを前投与したワイルドタイプでは騒音負荷後も外有毛細胞が保たれているが、NRF2ノックアウトマウスでは一部欠損がみられる。



fg.2 術前のCAD/CAMモデル(上)と、腭骨で下顎を再建した術後のCT像(下)。



Neuropsychoperceptive Area

Affiliation Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine

Research Hearing, Voice and Swallowing

Professor  
Yukio Katori

Career

- 1994 PhD, Graduate School of Medicine, Tohoku University
- 1994 Researcher, Communication and Neuroscience, Keele University, UK
- 2006 Associate Professor, Tohoku University Hospital
- 2009 Consultant, Sendai City Hospital
- 2013 Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University

Hearing and phonation are essential for the human communication and thus preserving a quality of life. These functions are maintained by means of appropriate works of the ear and larynx and regulated by central nervous system. Additionally, functions of respiration and swallowing secure the normal voice and also prevent life threatening events, for examples, aspiration pneumonia and suffocation. Our research topics are in peripheral organs such as; ear, oral cavity, pharynx and larynx, focusing the maintenance and of hearing, phonation and swallowing functions descending by aging and diseases.

1)The effect of prevention of noise-induced hearing loss (NIHL) by reducing oxidative damage of cochlea

Recent studies have demonstrated that the pathogenesis of NIHL is closely related to ischemia-reperfusion injury of cochlea,

which is caused by blood flow decrease and free radical production due to excessive noise. This suggests that protecting the cochlea from oxidative stress is an effective therapeutic approach for NIHL. NRF2 is a transcriptional activator playing an essential role in the defense mechanism against oxidative stress. Auditory threshold shifts at 7 days post-exposure of noise were significantly larger in Nrf2(-/-) mice than wild-type mice. Treatment with CDDO-Im, a potent NRF2-activating drug, before the noise exposure preserved the integrity of hair cells and improved post-exposure hearing levels in wild-type mice, but not in Nrf2(-/-) mice. Therefore, NRF2 activation is effective for NIHL prevention. Consistently, a human NRF2 SNP was significantly associated with impaired sensorineural hearing levels in a cohort subjected to occupational noise exposure. Thus, high NRF2 activity is advantageous

for cochlear protection from noise-induced injury, and NRF2 is a promising target for NIHL prevention.

2)Segmental mandibulectomy and reconstruction using a CAD/CAM system

After segmental mandibulectomy, reconstruction using a free flap with bony tissue has many benefits, such as; decrease a risk of destructions of reconstruction plate, possible bite-reconstruction using dental prosthesis and implant materials, cosmetic improvement, and better functional outcome in terms of biting and swallowing. For the efficiency of the process and better outcomes, a virtual operation planning, and model and surgical guide for reconstruction using CAD/CAM (computer aided design and computer aided manufacturing) system are used within the hospital (self-sourcing). Currently, this system could

facilitate the precise reconstruction, thus aiding rehabilitation of biting and swallowing function and improving the cosmetic outcome.



所属

医学系研究科 てんかん学分野

研究テーマ

てんかん学、臨床神経生理学

教授

中里 信和



最近の主要業績

- 1.Kakisaka Y, Jin K, Fujikawa M, Kitazawa Y, Nakasato N: Teleconference-based education of epileptic seizure semiology. Epilepsy Res 145: 73-76, 2018
- 2.Nakamura M, Jin K, Kato K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Nakasato N: Differences in sleep architecture between left and right temporal lobe epilepsy. Neurol Sci 38: 189-192, 2017
- 3.Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. Neurology 83: 1232-1236, 2014

経歴

1984年東北大医卒。同脳神経外科助手、カリフォルニア大学ロサンゼルス校研究員、広南病院副院長等を経て2010年現職。大学院初めの「てんかん科・てんかん学分野」を設立。超伝導センサによる脳磁図計測を1987年に開始したバイオニアで、2006年に国際臨床脳磁図学会初代理事長。医学と工学を結ぶ脳機能マッピングの研究を展開。てんかん診療では遠隔医療を用いた包括的診療システムを構築。疾患へのスティグマを打破するアウトリーチ活動にも積極的。

てんかんと睡眠

てんかんの病態は睡眠に大きな影響を与え、また逆に、覚醒と睡眠のこととなるステージはてんかん性活動にも影響を与える。我々は側頭葉てんかんの焦点の左右の差がレム睡眠の長さに与える影響をポリソムノグラフィを施行した16例の患者で調べた。その結果、全睡眠時間に占めるレム睡眠の割合は右側頭葉てんかん患者よりも左側頭葉てんかんの患者で有意に低いことが判明した。先行研究において右半球の脳梗塞患者では左半球の脳梗塞患者よりもレム睡眠が短いことが報告されているが、我々の調査した側頭葉てんかん症例ではレム睡眠への影響とは反対の結果である。てんかんの病態が刺激的に働き、脳梗塞が破壊的もしくは抑制的に働くと考えると、説明可能ではないかと考えている。

てんかんと自律神経系 (fg.1)

長時間脳波ビデオモニタリング検査の結果を内側型側頭葉てんかんと診断された21症例で調査し、発作起始のタイミングと心拍上昇の有無やそのタイミングとを左右の内側型側頭葉てんかん症例で比較した。その結果、29例の右内側型側頭葉てんかんでは全例で

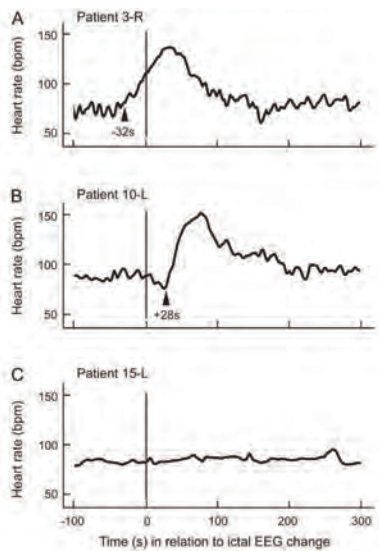
心拍上昇が確認され、48例の左内側型側頭葉てんかんでは42例で心拍上昇が確認された。心拍上昇開始のタイミングは、左内側型側頭葉てんかんに比べて右内側型側頭葉てんかんでは有意に早いことが判明した。これは右大脳半球が交感神経系の興奮による心拍増加により強く関与していることで説明可能である。左内側型側頭葉てんかんの一部の症例でも心拍増加がおきるメカニズムとしては、左内側側頭葉から右内側側頭葉への発作活動の伝播が背景にあるものと理解できる。今後、心拍上昇のタイミングは、内側型側頭葉てんかんにおける左右の局在を判定する指標になるものと期待される。

睡眠ステージによるてんかん原性活動 (fg.2)

我々は頭蓋内脳波で記録される80-200Hzの高周波振動(HFO)が、てんかん焦点に近い領域と離れた領域においてどのように異なるのかを調べた。レム睡眠期に出現するHFOはノンレム睡眠記に比べて出現頻度は低いが、てんかん焦点に近い領域では頻度の低下の程度が低いことが判明した。レム睡眠期のHFOは、てんかん原性の診断におけるバイオマーカーになるものと期待される。

遠隔カンファレンスを用いたてんかん教育

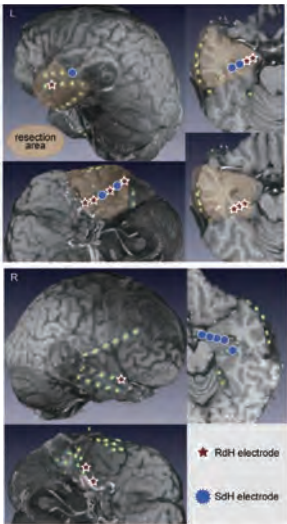
我々は66名の医師に対して、実際の会議に参加した場合と、地理的理由で遠隔カンファレンス装置を用いて参加した場合とで、発作症



(A) Right temporal seizure in patient 3-R. Heart rate (HR) started to increase 32 seconds before ictal EEG onset, (B) Left temporal seizure in patient 10-L. HR started to increase 28 seconds after ictal EEG onset. (C) Left temporal seizure in patient 15-L. No obvious HR changes were seen.

fg.1 Typical example of ictal heart rate change in relation to ictal EEG onset (Kato K, et al. Neurology, 2014)

状への理解が異なるかどうかをアンケートにより調査した。その結果、遠隔カンファレンス装置を用いた場合でも実際の会議と理解度には差がないことが判明した。



Intracranial electrodes were labeled as rapid eye movement sleep (REM) dominant HFO (RdH) if REM z-score was greater than SWS z-score as SWS dominant HFO (SdH) if SWS z-score was greater than REM z-score. Relationship of electrode location to the area of surgical reaction was compared between RdH and SdH electrodes.

fg.2 Detection of high frequency oscillations (HFOs) in a patient with postoperative seizure freedom. Sakuraba R, et al. (Clin Neurophysiol, 2016)



Neuropsychoperceptive Area

Affiliation

Department of Epileptology, Graduate School of Medicine

Research

Epileptology, Clinical Neurophysiology

Professor

Nobukazu Nakasato

Career

Dr. Nakasato is an epileptologist and neurophysiologist. Epilepsy is a disorder characterized by recurrent episodes of paroxysmal brain dysfunction caused by sudden, disorderly, and excessive neuronal discharges. Epilepsy is also associated with various interictal neurological, mental, and physical symptoms. The Department of Epileptology is intended to establish a comprehensive epilepsy program, including group medical services provided by neurologists, neurophysiologists, radiologists, pediatricians, psychiatrists, neurosurgeons, nurses, pharmacists, and social workers; advance both basic and clinical research into epilepsy and related brain functions; develop human resources for these medical services; and provide education about epilepsy for patients, their families, the public and physicians.

<Epilepsy and sleep>

We investigated whether seizure lateralization affects sleep macrostructure in patients with left and right temporal lobe epilepsy (TLE), as rapid eye movement (REM) sleep is shorter in patients with right hemispheric cerebral infarction than with left. We analyzed data from 16 patients with TLE who underwent polysomnography as well as long-term video electroencephalography (EEG). Percentage of REM stage sleep was significantly lower in patients with left TLE than in patients with right TLE. Shorter REM sleep in patients with left TLE sharply contrasts with the previous report of shorter REM sleep in patients with right cerebral infarction. Laterality of the irritative epileptic focus versus destructive lesion may have different effects on the sleep macrostructures.

<Epilepsy and autonomic nervous system (fg.1) >

Long-term video EEGs were reviewed in 21 patients diagnosed as mTLE to clarify whether the presence and timing of peri-ictal heart rate (HR) change is a seizure lateralizing sign in patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE). HR abruptly increased in all 29 right seizures and 42 of 48 left seizures. Onset time of HR increase in relation to ictal EEG onset was significantly earlier in right seizures than in left seizures. Significantly earlier tachycardia in right than left mTLE seizures supports previous hypotheses that the right cerebral hemisphere is dominant in the sympathetic network. No HR change, or delayed tachycardia possibly due to seizure propagation to the right hemisphere, may be a useful lateralizing sign of left mTLE seizures.

<Epileptogenicity and different sleep stages (fg.2) >

We hypothesized that high frequency oscil-

lations (HFOs) are differently suppressed during REM sleep between epileptogenic and less epileptogenic cortices, and that the suppressive effect can serve as a specific marker of epileptogenicity. Intracranial EEG was recorded in 13 patients with drug-resistant epilepsy. HFOs between 80 and 200Hz were semi-automatically detected from total 15-min EEG epochs each for REM and slow wave sleep. We found HFOs were less frequent but more specific to epileptogenicity during REM sleep.

<Teleconference-based education of epilepsy>

We investigated whether a teleconference-based lecture provides similar understanding of seizure semiology to a face-to-face lecture for physicians. Sixty-six physicians attended the 30-minute lecture to introduce various types of

seizure semiology using video-clips and then joined the comprehensive case conference. Group A received the lecture and conference using a teleconference system (N=43) and Group B attended in person (N=23) for geographical reasons. After the conference, 32 subjects (23 in Group A and nine in Group B) scored their own post-lecture understanding of seizure semiology using the four-point Likert scale from 1 (not at all) to 4 (very well) as well as the estimated pre-lecture score. No significant difference was found in improvement of understanding after the lecture between Group A (43%) and Group B (22%). Pre-lecture score of subjects with improved understanding was significantly lower than those without improvement. Teleconference-based lectures can be a useful tool to educate seizure semiology for physicians, especially at the inexperienced level, by overcoming geographical limitations.





所属 医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野

研究テーマ 神経科学

教授

新妻 邦泰



最近の主要業績

- 1.Niizuma K., Endo H., Nito C., Myer DJ., Kim GS. & Chan PH. (2008) The PIDDosome mediates delayed death of hippocampal CA1 neurons after transient global cerebral ischemia in rats. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 16368-16373
- 2.Sugiyama SI., Niizuma K., Sato K., Rashad S., Kohama M., Endo H., Endo T., Matsumoto Y., Ohta M. & Tominaga T. (2016) Blood flow into basilar tip aneurysms: A predictor for recanalization after coil embolization. Stroke 47, 2541-2547
- 3.Uchida H., Niizuma K., Kushida Y., Wakao S., Tominaga T., Borlongan CV. & Dezawa M. (2017) Human Muse cells reconstruct neuronal circuitry in subacute lacunar stroke model. Stroke 48, 428-435

経歴

- 2003年 東北大学医学部医学科卒業  
2009年 東北大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)  
2014年 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野助教  
2017年 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野講師  
2018年 東北大学大学院医学系研究科神経外科先端治療開発学分野教授

中枢神経再生治療の開発

中枢神経は再生能力が限られているため、ひとたび障害されると後遺症が残存することが多いことが知られています。最近の医学の発達により、超早期の治療介入により神経障害を低減できることが示されていますが、そういった治療の恩恵を受けられる患者は全体の10%程度であることが問題となっています。再生医療がこの問題を解決しうる治療法として注目されており、中枢神経系の根本治療となる可能性があります。我々は主にMuse細胞を用いて種々の中枢神経疾患に対する再生治療の有効性や安全性、そのメカニズムを検証し (fg.1)、その成果を臨床現場に橋渡しすることを目標としています。脳梗塞に関しては、現在細胞治療の治験も実施中です。

その他、新規治療開発

詳細は割愛しますが、血栓溶解薬や、骨再生材料の開発も行っており、臨床応用の段階に入っています。

神経損傷後の分子シグナリングの解明

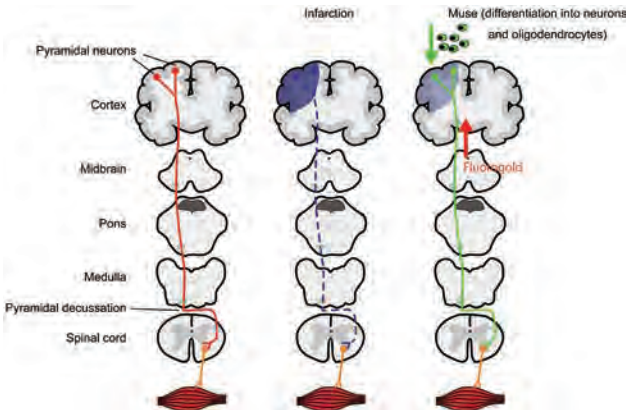
脳梗塞モデル、脳出血モデル、てんか

んモデルやその他種々のモデルを用い、神経損傷後の分子シグナリングの詳細を検証しています。かつてはアポトーシスのシグナリングを中心に研究していましたが、最近では細胞膜脂質のグループに属するスフィンゴシンに関連したシグナリングや、transfer RNA の新しいシグナリングに着目して詳細を検証しています。

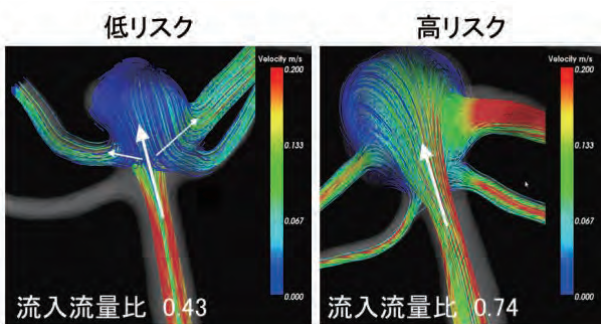
数値流体力学を用いた脳動脈瘤などの血流解析 (CFD 解析)

近年のコンピュータの高機能化により、かつてはスーパーコンピュータを用いなければ成し遂げられなかったコンピュータシミュレーションが個人のレベルで行えるようになってきました。現在は、患者さん自身の脳動脈瘤の形状を抽出し、その中の血流をシミュレーションする CFD 解析を行っています (fg.2)。今までは部位、大きさ、形状など、純粋な形状以外には判断材料がなかった脳動脈瘤に血流情報という新しい判断材料を追加することができます。最近では、脳動脈瘤に対する血管内治療後の再発リスクについて CFD 解析から判定できることを発表しました。

fg.1 Muse細胞による運動神経回路の再構築。



fg.2 CFD解析を用いた脳動脈瘤治療後再発リスク評価



Affiliation Department of Neurosurgical Engineering and Translational Neuroscience, Graduate School of Medicine

Research Neuroscience

Professor

Kuniyasu Niizuma

Career

- 2003 M.D., Tohoku University School of Medicine  
2009 Ph.D., Tohoku University Graduate School of Medicine  
2014 Assistant Professor, Department of Neurosurgery  
Tohoku University Graduate School of Medicine  
2017 Lecturer, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine  
2018 Professor, Department of Neurosurgical Engineering and Translational Neuroscience,  
Tohoku University Graduate School of Medicine

Development of a new neuro-regenerative therapy

We investigate the effectiveness and safety of stem cell therapy for various neurological disorders. We use Muse cells as a cell source. Muse cells automatically migrate into injured site, differentiate into required cell types, and finally reconstruct neural circuits. We have already started a clinical trial for brain infarction.

Molecular mechanisms for various neurological disorders

We deeply analyze molecular mechanisms of neurological disorders. Especially, sphingocine pathway and transfer RNA signaling are our current targets.

CFD analysis for cerebral aneurysms

Recent advancement of computer technology enabled us to perform computational fluid dynamics analysis for patient specific

model of cerebral aneurysms. In the past, the risk of aneurysms was evaluated based on the morphological parameters such as diameter, shape and location. With CFD analysis, we can add flow parameters in addition with morphological parameters to evaluate the risk of aneurysmal rupture or recurrence after endovascular treatments.



最近の主要業績

- 1.Ashraf S, et al. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. Nat Commun. 9:1960, 2018
- 2.Katayama S,et al. GATA2 haploinsufficiency accelerates EVI1-driven leukemogenesis. Blood. 130:908-919, 2017.
- 3.Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med. 2018 Oct 19 [Epub-online]

経歴

- |            |                             |
|------------|-----------------------------|
| 1976-1982年 | 東北大学医学部                     |
| 1982-1984年 | 東北大学小児科へ入局後、仙台市立病院などで小児科研修  |
| 1984-1988年 | 東北大学大学院(小児科学専攻)             |
| 1989-2008年 | 東北大学医学部遺伝病学分野・准教授           |
| 2008年 -    | 同教授(現在に至る)                  |
| 2014年 -    | 東北メディカル・メガバンク機構・副機構長(現在に至る) |

受賞歴

- |       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| 1996年 | 日本人類遺伝学会奨励賞                     |
| 2010年 | 日本先天代謝異常学会・学会賞                  |
| 2014年 | 文部科学大臣表彰・科学技術賞～「もやもや病感受性遺伝子の同定」 |

最近の小児科学教室で行った遺伝子解析研究のなかから、ここでは小児ネフローゼ症候群の病的経路の同定に関する研究と新しい型のガラクトース血症の発見に関する研究成果をご紹介します。

1.小児ネフローゼ症候群の病的経路の同定

ネフローゼ症候群は小児において最も頻度の高い慢性腎疾患で指定難病の一つです。ネフローゼ症候群は、ステロイド感受性ネフローゼ症候群(SSNS)と効果が弱いステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に分類されます。小児ネフローゼ症候群の80%以上は、SSNSです。SSNSで汎用されているステロイドですが、その作用機序は分かっていません。

本研究では、新しい戦略でSSNS遺伝子の同定を試みました。着目したのは、当科外来でフォローしていたステロイド依存性ネフローゼ症候群の同胞(姉弟)発症家系でした。両親は非罹患、同胞(姉弟)は罹患、であるため、常染色体劣性遺伝を想起させます。全エクソーム解析で、常染色体劣性遺伝に当てはまる遺伝子変異を検索したところ、ITSN2という新規病因遺伝子を同定し

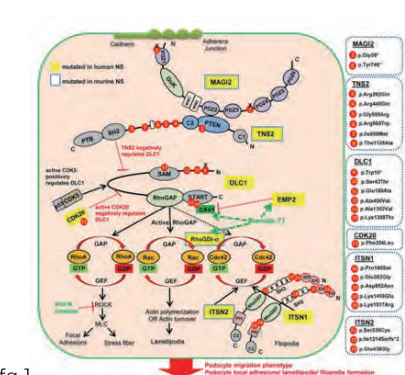
ました。マウスItsn2をノックアウトしたところ、炎症惹起時に尿蛋白の排泄増加を認め、病因性を確認できました。

その後ボストン小児病院と共同研究を開始し、ITSN2の関連遺伝子群を多くの症例で変異をスクリーニングし、17家系から6つの新規病因遺伝子を同定しました。新規に同定された病因遺伝子は、いずれも同一のシグナル伝達経路(Rhoファミリー低分子量G蛋白質の活性調節経路)上に有り、相互作用をもつことが明らかになりました(Nature Communications, 2018;9:1960)。このシグナル伝達経路は、腎足細胞のアクチン重合を調節することで足突起の運動制御を行います。足突起は糸球体の血液ろ過フィルターを形成するため、蛋白尿の成因が理解できます。また、シグナル伝達経路内にはステロイドが作用する分子も存在するため「ステロイドは何故効くか?」という古くからの謎の解明に示唆を与えました。

2.新しい型のガラクトース血症

遺伝性ガラクトース血症は、乳糖を主なエネルギー源とする乳児期に白内障など

の症状を示す疾患で、ガラクトースをブドウ糖へ転換する代謝経路(Leloir経路、fg.1)上の酵素の遺伝的欠損により生じます。欠損酵素により三つの型(I, II, III型)に分類されていました。GALMは、Leloir経路上に存在する酵素であるが、これまでその欠損症は存在しないと考えられてきましたが、I型、II型、III型のいずれでもないガラクトース血症、いわゆる「説明できない

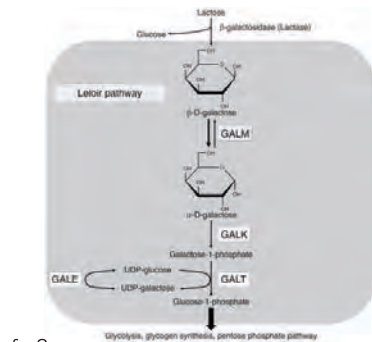


fg.1

本研究で同定されたネフローゼ症候群の病因遺伝子群とその役割

これらのタンパクは相互に作用してRhoファミリー低分子量G蛋白質(RhoA, Rac, Cdc42)の活性調節系を担っている。赤地に黄色丸数字:本研究で同定された遺伝子変異。(Nature Communications(2018)論文 Figure 2より引用)

いガラクトース血症」の存在は古くから認識されていました。今回のGALM変異による新型ガラクトース血症の発見でその謎が解決しました。この新型を「ガラクトース血症IV型」と命名しました (Genet Med, Oct 19, 2018, online)。今後の新生児マスクリーニングで診断されるガラクトース血症患児の原因解明とその健康管理に貢献すると期待されます。



fg.2

Leloirパスウェイ

灰色部分がLeloirパスウェイ。食事で摂取したLactose (乳糖)が小腸上皮で分解されGlucoseとβ-D-galactoseとなり体内に吸収される。今回、GALM欠損症を新規ガラクトース血症の原因として同定した。(Genetics in Medicine(2018)論文 Supplementary Figure S1より引用)



Career

- |             |  |
|-------------|--|
| 1976 - 1982 | Tohoku University School of Medicine                                       |
| 1982 - 1984 | Resident, Sendai City Hospital (Pediatrics)                                |
| 1984 - 1988 | Tohoku University Graduate School (Pediatrics)                             |
| 1989 - 2008 | Associate Professor, Department of Medical Genetics, Tohoku University SOM |
| 2008 - 2011 | Associate Professor, Department of Pediatrics, Tohoku University SOM       |
| 2011 -      | Professor, Department of Pediatrics, Tohoku University SOM                 |
| 2012 - 2014 | Vice Director, Tohoku University Hospital                                  |
| 2014 -      | Deputy Director, Tohoku Medical Megabank Organization                      |

Awards

- |      |   |
|------|---|
| 1996 | Prize for Encouragement, Japanese Society of Human Genetics   |
| 2010 | Grand Prize, Japanese Society of Inherited Metabolic Disease  |
| 2014 | The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology |

In Japan, Agency for Medical Research and Development (AMED) has launched two health care systems for rare diseases, initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD) and Nan-Byo called in Japanese (literally 'difficult'+ 'illness', 難病). IRUD has been started since 2015, which is an ambitious challenge to construct a comprehensive medical network and an internationally compatible data-sharing framework. Our three-year experience of IRUD management was discussed in this symposium last year. The Nan-Byo care system has more long history, started from 1972, and supported patients with 331 assigned intractable diseases. This meeting, I will share with you achievements in genomic study of two pediatric Nan-Byo, steroid-sensitive nephrotic disease (SSNS, Nan-Byo No.222) and galactosemia (Nan-Byo No.258).

We recently identified 6 new genes for SSNS (Nat Commun, 9:1960, 2018). This study started from genomic analysis of a sib cases with SSNS, which followed in Tohoku University Hospital. By whole exome sequencing analysis of this family we identified a compound heterozygous mutations in ITSN2. Mutational screening of the functionally-related genes with ITSN2 revealed that mutations in five additional genes (fg.1). All of the genes are regulatory molecules of small GTP binding small Rho protein family, RhoA, Rac and CDC42, which is known to play a role in podocyte movement by regulating actin polymerization, suggesting a pathologic pathway in development of SSNS.

We recently identified a novel type of inherited galactosemia caused by GALM mutations (Genetics in Medicine, in press). Inherited galactosemia is classified into

type I, II and III, which are caused by mutations in GALK, GALT and GALE, respectively (fg.2). Enzymes encoded by GALK, GALT and GALE are reside in Leloir pathway that catalyzes conversion from galactose to glucose-1-phosphate. We encountered two patients who had no mutation in these genes, and analyzed their genome by whole exome sequencing. Two patients had mutations in the same gene, GALM, which encodes galactose mutarotase, converting beta-galactose to alpha-galactose. Prevalence of GALM mutation in Japan seems higher than other types of galactosemia, suggesting importance in diagnosis of galactosemic patients.





所属

医学系研究科 高次機能障害学分野

研究テーマ

ヒトの高次脳機能およびその障害に関する臨床的研究

教授

## 鈴木 匡子



### 最近の主要業績

- 1.Oishi Y, Imamura T, Shimomura T, et al, Visual texture agnosia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease, Cortex 103, 277-290, 2018
- 2.Tanji K, Sakurada K, Funiu H, et al. Functional significance of the electrocorticographic auditory responses in the premotor cortex. Frontiers in Neuroscience 9: 78, 2015
- 3.Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study. Brain 135:161-169, 2012

### 経歴

山形大学医学部卒業。東北大学脳神経内科で神経学を学んだ後、メルボルン大学で神経心理学の臨床・研究を開始。帰国後は東北大学神経内科、同高次機能障害学にて、神経疾患における高次脳機能障害に関する臨床・研究を継続。2007年より山形大学に移り、高次脳機能障害学教授、第三内科神経学分野教授を経て、2017年より現職。

我々の研究の中心は、認知症性疾患の臨床的・神経画像的研究とてんかん患者における個人ごとの高次脳機能マッピングである。認知症性疾患としては、治る認知症として知られている特発性正常圧水頭症と、幻視が特徴的なレビー小体型認知症／パーキンソン病を中心に研究を進めている。特発性正常圧水頭症では、これまでに症候学的な特徴の抽出、シャント術の有効性を予測する因子の同定、白質の異常に関する放射線学的検討、シャント術の種類と治療成績に関する研究など、疾患の病態から治療につながる研究を行ってきた。本疾患に関しては日本でも有数の拠点となり、国際的にも発表を続けている。また、レビー小体型認知症／パーキンソン病に関しても、神経内科との共同研究として、神経心理学的、神経放射線学的に詳細な検討を行い、特徴的な症状の臨床的意義やそれに関連する機能的部位の解明を行ってきた。それらの知見を活かして診断に役立つ検査法の開発や治療につなげている。

我々は脳神経外科学分野およびてんかん学分野と長年の協力関係にあり、機

能予後の改善に向けての臨床・研究を進めている。薬物療法の困難な難治性てんかん患者では、てんかん焦点の切除により発作の消失・軽減を図ることができる。その際、術前に硬膜下電極を留置しててんかんの焦点部位を同定するとともに、機能的に重要な部位を特定する必要がある。そのために電極毎に微弱な電流を3, 4秒流すことで神経活動を容させ、その時の症状から機能を推定する。この手法で検討すると、たとえば言語に関連する部位は個体差が大きく、各個人では1cm<sup>2</sup>未満のかなり限局した部位が言語ネットワークのハブになっていることがわかってきた。このようなハブの部位を大人数で重ね合わせると、古典的に言われているBroca野のような広がりのある言語野に一致する。これらに加えて、皮質脳波や選択的Wadaテストなどの先進的な手法を取り入れることによって、術前の機能野のより正確な同定を目指している。

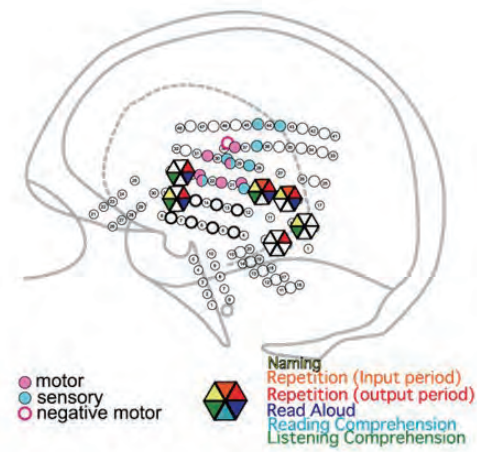
高次脳機能とその障害の神経基盤を知ることが、臨床的に重要なだけではない。基礎的な研究で得られた多くの神経科

学的知見について、ヒトの場合はどうかという検証の機会を与え、研究の方向性を示すヒントになる。さらに、我々の研究の成果を含め、多くの方に高次脳機能障害について知っていただくことも大

切である。そのために、毎年全国の臨床医を対象とした「夏の学校」を開催し、医療者や一般向けの講演会にも積極的に協力している。



fg.1 Stimuli for the visual texture recognition task.



fg.2 Language mapping with electrocortical stimulation revealed individual difference of language areas.



## Neuropsychoperceptive Area

Affiliation

Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Graduate School of Medicine

Research

Clinical research on neurocognitive disorders

Professor

## Kyoko Suzuki

Career

After graduation from Yamagata University School of Medicine, Kyoko Suzuki started her clinical training in the Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine. She has learnt neuropsychology in Melbourne University and Austin Hospital. After becoming a board-certified neurologist, she was appointed to the faculty at the Tohoku University School of Medicine in the Division of Neuropsychology (the former name of the current department). She subsequently assumed the professor at Yamagata University, first in the Department of Clinical Neuroscience and later in the Third Department of Internal Medicine (the Division of Neurology). She was appointed to current position in 2017.

Our research is directed at understanding neural bases of cognitive impairment and improving diagnostic methods or treatment for brain damaged patients. Brain diseases, such as stroke, epilepsy, and neurodegenerative disorders, cause variety of cognitive dysfunctions depending on which neural systems are involved.

One area of current research concerns the neuropsychological and neuroradiological features of demented patients including Lewy body diseases and idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Patients with Lewy body diseases, including Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB), show various visuospatial dysfunctions and vivid visual hallucinations. In the basic visual functions, we found that visual perception of not only color or shape, but also texture was impaired in DLB. Our lab invented a new pareidolia test as a diagnostic tool, which

revealed that the number of pareidolias, a type of complex visual illusion, in patients with DLB is significantly greater than that of Alzheimer's disease and controls. The number of pareidolic responses correlated with the severity of visual hallucinations in DLB. Cholinergic enhancement with anti-choline esterase inhibitor reduced the number of both pareidolias and the severity of visual hallucinations in DLB. These findings suggest that a common underlying psychological and neural mechanism exists between pareidolias and visual hallucinations in DLB. Furthermore, our studies revealed that kinetopsia is the most common type of visual illusions in PD, which correlates with temporo-parietal hypometabolism. In addition, we are studying the detailed neuropsychological /neurological and neuroradiological features in patients with iNPH. These studies gave us important

clues as to what patients are good candidates for the therapy with the shunt operation. High-convexity tightness on MR imaging is a good neuroimaging marker predictive of shunt response in iNPH. A newly invented bedside test, the counting-backward test for executive function, is useful for differentiating between patients with iNPH and those with Alzheimer's disease. We are also interested in the individual difference in neural bases for cognitive functions. Understanding distribution of critical areas for cognitive functions as the presurgical evaluation is quite important to minimize postoperative dysfunctions. Examining the eloquent areas in each patient before resection of the lesion makes the functional outcome much better. Our presurgical evaluation includes cognitive mapping with electrocortical stimulation, intracranial measurement of high-gamma activity during language

tasks, selective Wada test, and neuropsychological assessment. We examine patients with drug-resistant focal epilepsy or brain tumors in collaboration with Department of Epileptology and Department of Neurosurgery. In cognitive mapping with electrocortical stimulation and the selective Wada test, we can compare symptoms during electrical stimulation or focal brain anesthesia with those at the baseline period, which reveals functions of the restricted area without any compensatory processes. Integrating results of these methods allows us to identify functional areas in each patient more precisely than those by other techniques such as functional MRI. These studies revealed that cortical distribution of language functions has surprising individual difference.



所属

医学系研究科 精神神経学分野  
災害科学国際研究所 災害精神医学分野  
東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門

研究テーマ

精神医学、脳科学、個体差健康科学

教授

富田 博秋



最近の主要業績

1.Sakai M, Takeuchi H, Yu Z, Kikuchi Y, Ono C, Takahashi Y, Ito F, Matsuoka H, Tanabe O, Yasuda J, Taki Y, Kawashima R, Tomita H. Polymorphisms in the microglial marker molecule CX3CR1 affect the blood volume of the human brain. Psychiatry Clin Neurosci. 72(6): 409-422, 2018

2.Yu Z, Fukushima H, Ono C, Sakai M, Kasahara Y, Kikuchi Y, Gunawansa N, Takahashi Y, Matsuoka H, Kida S, Tomita H. Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory. Brain Behav Immun. 59: 313-321, 2017

3.Yu Z, Ono C, Aiba S, Kikuchi Y, Sora I, Matsuoka H, Tomita H. Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition. Glia. 63(2): 257-270, 2015

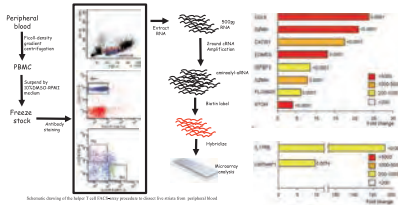
経歴

1989年 岡山大学医学部卒業、同大学神経精神医学教室入局  
1995年 岡山大学大学院医学研究科修了  
1997年～2000年 長崎大学医学部人類遺伝学教室  
2000年～2006年 カリフォルニア大学アーバイン校医学部精神医学講座/生理学講座  
2006年～2012年 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野准教授  
2012年～現在 東北大学災害科学国際研究所災害精神医学分野教授(2018年から兼務)  
2012年～現在 東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門教授(兼務)  
2018年～現在 東北大学 大学院医学系研究科精神神経学分野教授

精神疾患の病態を解明し、精神科領域における診療の技術や体制を向上させるために、精神科臨床と脳科学、免疫学、分子遺伝学、ゲノム医学、医工学、情報科学、疫学・公衆衛生学等の多様な研究領域とを融合させる形で以下の取り組みを行っています。

1) 精神疾患の成因解明と診療技術向上のための臨床研究: 死後脳組織や血液中の特定の免疫細胞における遺伝子の発現プロファイルの総体であるトランスクリプトームや遺伝子発現を調整するDNAのメチル化等のエピジェネティックスの解析に取り組んでいます。先駆的な取り組みの例として、末梢血液から統合失調症等でバランスの異常が指摘されているヘルパーT細胞のサブタイプであるTh1細胞、Th2細胞を単離して遺伝子発現の特性を検証する研究などを行なっています (fg.1)。また、加齢医学研究所との共同研究により精神疾患罹患者や健康者の脳画像や脳機能を規定する遺伝子多型を特定するための画像遺伝学研究を進めています。

2) ゲノムコホート研究: 東北メディカル・メガバンク事業では15万人の方の健康を長期にフォローアップさせて頂き、ゲノム情報や多様な生体情報、生活習慣や環境情報を合わせて解析することで、個体の特性に合わせた個別化医療・個別化予防の体制構築を目指しています。同事業と連動して、うつ病や心的外傷後ストレス反応を始めとする心の健康に関わる医療技術の開発を行なっています。これまでにゲノム情報や血漿の代謝産物濃度のプロ

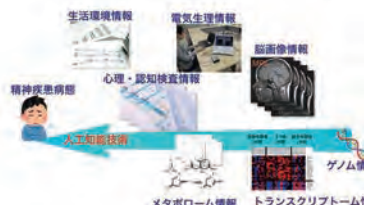


fg.1

免疫細胞特異的トランスクリプトーム研究  
精神疾患で機能不全の可能性が示唆されるヘルパーT細胞のサブファミリーTh1・Th2のプロファイリングと新規マーカーの特定

ファイルからうつ状態を予測する機械学習のアルゴリズムの策定や改善に取り組んでいる他、健康状態の把握にバイオセンシング技術を取り入れる試みを進めています。(fg.2)

3) 精神疾患の生物学的基盤解明のための基礎研究: うつ病、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、統合失調症などのモデル動物や培養細胞を用いて、神経免疫関連、あるいは、脳内の微小な炎症の観点からの



fg.2

各種研究アプローチの統合による精神疾患病態理解と人工知能による病態の客観評価・予測技術の開発

精神疾患病態や治療薬奏効機序の解析研究を行っています。一例として、PTSDの病態と回復に関連すると考えられている恐怖記憶の固定と消去のメカニズムについてモデルマウスで検証し、脳内の炎症や免疫に関連する機能を有するミクログリアからの炎症性サイトカインの産生が恐怖記憶の調節に関与することを特定し、病態改善に向けた治療法の開発に取り組んでいます (fg.3)。



fg.3

精神疾患病態への炎症性メカニズム解明に向けた臨床研究とモデル動物研究の融合



## Neuropsycho-perceptive Area

Affiliation

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine  
Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science  
Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization

Research

Psychiatry, Brain Science, Personalized Health Science

Professor

Hiroaki Tomita

Career

1989 - Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Science, Okayama University  
1997 - 2000 Department of Human Genetics, School of Medicine, Nagasaki University  
2000 - 2006 Department of Psychiatry and Human Behavior/Department of Physiology, Collage of Medicine, University of California, Irvine  
2006 - 2012 Associate Professor, Department of Biological Psychiatry, Graduate School of Medicine, Tohoku University  
2012 -present Professor, Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University  
2012 -present Professor, Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
2018 -present Professor, Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Tohoku University

To elucidate the pathogeneses of psychiatric disorders, and to improve technologies and systems in psychiatric practice, we take the following three approaches integrating clinical researches with brain science, immunology, molecular genetics, genome medicine, bioengineering, bioinformatics, and epidemiology

(1) Clinical approaches: We are trying to identify molecular conditions in the brain and peripheral immune systems relevant to the pathogeneses or modulating factors of psychiatric disorders by integrating comprehensive evaluation of transcriptional, or epigenomic profiles of brain tissues or specific cell populations in the brain or peripheral immune systems. For example, we have identified gene expression profiles of Th1 and Th2 subtypes of helper T cells, which have long been suggested to be involved in the pathogeneses of psychiatric

disorders, such as schizophrenia (fg.1). We have also conducted imaging genetics studies as collaborations with the Institute of Development, Aging, and Cancer (IDAC).

(2) Integrative genome cohort studies: We have cooperated with the Tohoku Medical Megabank Project to develop personalized medicine and prevention by following up integrative genome cohort and managing a biobank. For example, we have developed algorithms to predict depressive state based on genome-wide genetic variance and plasma metabolites (fg.2). We are in the process of improving prediction efficacy by integrating multidimensional biological features.

(3) Basic neuroscience approaches: We have conducted animal model and cell culture studies focusing on neuro-psycho-immunological and inflammatory

aspects of psychiatric disorders, such as schizophrenia, mood disorders, and post-traumatic stress disorder. For example, we have identified that the increase/ decrease in the production of inflammatory cytokine, transformational necrotic factor (TNF) alpha in microglia, is involved in the consolidation/distinction of fear memory, which is considered as the pathogenetic/improving mechanism of posttraumatic stress disorder (fg.3).





所属

医学系研究科 応用脳科学研究分野

研究テーマ

脳機能イメージング

教授

川島 隆太



最近の主要業績

1.Maruyama T, Takeuchi H, Taki Y, Motoki K, Jeong H, Kotozaki Y, Shinada T, Nakagawa S, Nouchi R, Iizuka K, Yokoyama R, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Sakaki K, Sasaki Y, Magistro D, Kawashima R “Effects of time-compressed speech training on multiple functional and structural neural mechanisms involving the left superior temporal gyrus” Neural Plasticity, in press

2.Hashimoto T\*, Fukui K\*, Takeuchi H, Yokota S, Kikuchi Y, Tomita H, Taki Y, Kawashima R“Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on gray matter volume in typically developing children and adolescents” Cerebral Cortex, 26(4): 1795-1803, 2016

3.Takeuchi H, Taki Y, Hashizume H, Asano K, Asano M, Sassa Y, Yokota S, Kotozaki Y, Nouchi R, Kawashima R “Impact of videogame play on the brain's microstructural properties: Cross-sectional and longitudinal analyses” Molecular Psychiatry, 21(12):1781-1789, 2016

経歴

1985年東北大学医学部卒業、平成元年東北大学大学院医学研究科修了、スウェーデン王国カロリンスカ研究所客員研究員、東北大学加齢医学研究所助手、同講師、東北大学未来科学技術共同研究センター教授を経て2006年より東北大学加齢医学研究所教授。2014年より東北大学加齢医学研究所所長。2017年より東北大学学際重点研究センター長兼務。

(1) 動物用7T-MRI装置を利用して、小動物(特にラット・マウス)を対象に、脳可塑性メカニズムの解明、脳循環代謝制御機構の解明、トランスレーショナルリサーチに取り組んでいます。

(2) ヒトの心が脳でどのように実現され個性や病態を生むのか、環境への適応という視点からの解明を目指し、幅広いテーマを対象にfMRI等の脳機能イメージング研究を行っています。

(3) 高齢者の脳機能を増進し認知症の予防や認知症の改善を可能とするシステム、子どもの健全な脳の発達をサポートするシステムの開発を行っています。

(4) 個人の認知機能情報を脳活動から読みとる心のデコーディングの基礎研究と社会応用研究、集団の脳活動同時計測でコミュニケーションと‘複数脳の共鳴’を繋げる研究を行っています。

(5) 認知機能や精神的健康を向上させるために、ゲームや運動や認知的活動など

を用いた新しいトレーニング方法の開発やその効果の検証をするスマート・エイジング研究を行っています。

(6) 学習意欲を定量的に評価する測定ツールの開発、小中学生を対象とした質問紙調査や授業観察等を通じ、学習意欲と生活習慣、家庭環境、学習行為、授業態度、学力との関係について研究しています。

(7) 小児の脳の健常データベースの作成、正常脳発達の解明、脳発達に影響を与える生活習慣の解明、遺伝的要因の影響、疾患脳との対比を中心に研究を行っています。また、企業が開発した製品やシステムが、利用者の脳にどのような影響を与えるのかを科学計測によって評価・開発を行う産学連携研究も行っています。



## Neuropsycho-perceptive Area

Affiliation

Department of Functional Brain Imaging, Graduate School of Medicine

Research

Functional Brain Imaging

Professor

Ryuta Kawashima

Career

Dr. Ryuta Kawashima is a Director of Institute of Development, Aging and Cancer (IDAC), Tohoku University from 2014, as well as a Director of Smart Aging Research Center, Tohoku University from 2017. Throughout the years, Dr. Kawashima studied at Tohoku University School of Medicine, and the Graduate School of Medicine where he earned his M.D. He also spent some time in Sweden as a guest researcher at the famed Karolinska Institute.

(1) Using a 7T-MRI system designed for small animals (specifically, rats and mice), we are studying the mechanisms behind structural brain plasticity and neuron-to-vascular coupling. In addition, we perform translational research on animal disease models.

(2) With the aim of understanding the neural mechanisms of our minds and their individual differences and pathologies, we conduct research on a wide range of issues and use functional neuroimaging techniques such as an fMRI.

(3) We are working to develop a system for the improvement of brain functions in the elderly. Our system will be capable of preventing and improving senile dementia, and it will also support healthy brain development in children.

(4) We are conducting two types of research currently. The first is basic and applied social research on neural decoding with the aim of reading individual cognitive states from brain activity, and the second is research which connects communication and collective neural synchrony using simultaneous multi-brain recordings.

(5) To improve cognitive functioning and mental health, we are developing new training methods (e.g., through video games, exercise, cognitive training) and also validating the scientific evidence of the new training methods.

(6) Using the new measures we've developed to quantitatively assess motivation for learning, as well as classroom observation and questionnaire surveys, we are engaged in research about student motivation to learn. As part of this investigation, we also

look at the relationship between the motivation to learn and student lifestyles, family backgrounds, learning activities, attitudes in the classroom, and academic achievements.

(7) The numerous activities of our group include developing a brain database for healthy children, clarifying normal brain development, elucidating lifestyle and genetic factors that influence brain development, and comparing the brains of normal patients using our brain database. With devices for scientific measurement, we also evaluate how products or systems which are developed by industries affect a consumer's brain and we carry out collaborative research between industries and the university based on the results.



所属 加齢医学研究所 機能画像医学研究分野

研究テーマ 画像疫学、脳画像解析

教授

瀧 靖之



#### 最近の主要業績

- 1.Taki Y, et al. Linear and curvilinear correlations of brain white matter volume, fractional anisotropy, and mean diffusivity with age using voxel-based and region-of-interest analyses in 246 healthy children. Human Brain Mapping, 34:1842-56, 2013.
- 2.Taki Y, et al. Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and brain gray matter volume in healthy elderly subjects. Human Brain Mapping, 34:2418-24, 2013.
- 3.Taki Y, et al. A longitudinal study of the relationship between personality traits and the annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. Human Brain Mapping, 12:3347-53, 2013.

#### 経歴

1993年東北大学理学部卒業。1999年東北大学医学部卒業。博士(医学)。東北大学加齢医学研究所医員、助手、助教、及び准教授を経て、2012年より東北メディカル・メガバンク機構教授、2013年より東北大学加齢医学研究所教授、2018年より、東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター副センター長。専門は、放射線画像診断学、脳画像解析学。

我々は、生活習慣等の環境要因と遺伝要因が脳形態や脳機能、認知力にどのように影響するかを解明しています。具体的には、子供たちの脳がどのように発達し、また食習慣、睡眠習慣、親子関係等、どのような生活習慣が健やかな脳発達を促進するか、そして遺伝要因と生活習慣がどのように脳発達に影響するかを研究しています。更に、脳はどのように加齢し、飲酒喫煙、睡眠等どのような生活習慣が脳加齢、認知力低下を抑えるか、また種々の遺伝要因はどのように関わるかを研究しています。これらを明らかにするために、幅広い年齢層の多数の被験者から脳MRIを収集し、生活習慣、認知力、遺伝子のデータを組み合わせた世界でも有数の規模の脳画像データベースを作成し、このデータベースを用いて、脳形態、脳血流、認知力と種々の要因との相関解析を行っています。併せて、自閉症、認知症等の疾病、障害の方々のデータも収集して、これらの病因や早期診断、発症予防を目指した研究も行っています。更に、震災などによる心的外傷後ストレス障害

(PTSD)や心身症による脳の形態変化、認知力の変化、さらにはPTSD後の認知力低下の機序や早期診断に関する研究も遂行しています。このように、ミクロ(遺伝子)からマクロ(脳MRI)のレベルのデータを有機的に統合することで、生涯健康脳の維持に関する研究を遂行しています。

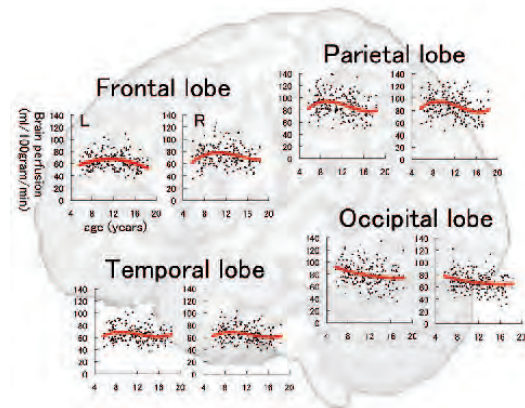


fig.1 小児における年齢と脳血流との相関

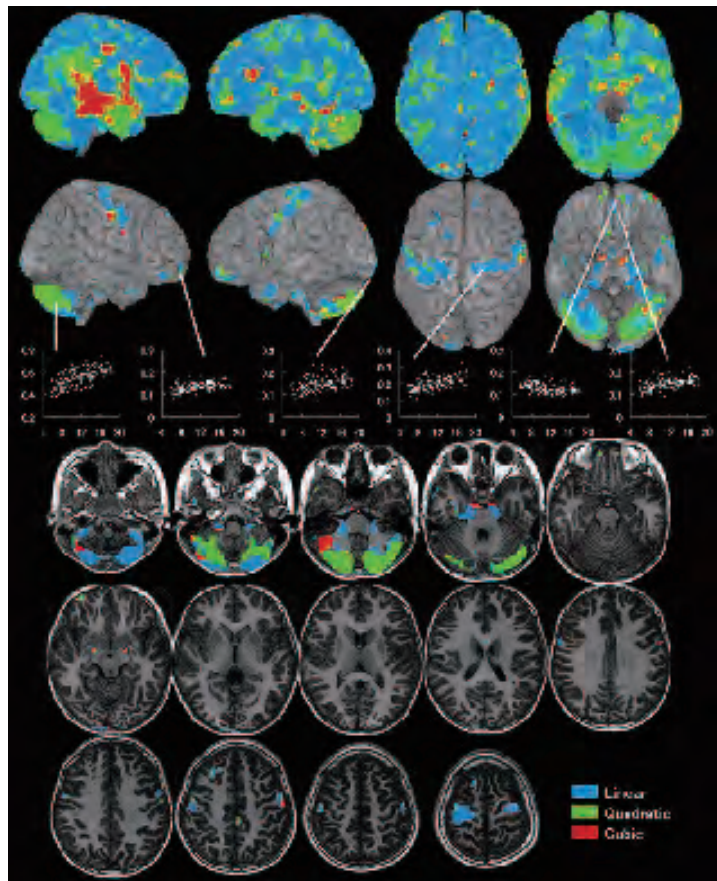


fig.2 小児における年齢と灰白質量との相関



Affiliation Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer

Research Image Epidemiology, Brain Image Analysis

Professor

Yasuyuki Taki

#### Career

Tohoku University, M.D.  
Tohoku University, Ph.D., Medicine  
Tohoku University, Assistant Professor  
Tohoku University, Associate Professor  
Tohoku Medical Megabank Organization, Professor, 2012

Now we confront a super aging society in Japan. In the situation, it is important to preserve our cognitive function for entire life by preventing us from pathological brain aging. To perform the aim, we have built a large brain magnetic resonance imaging (MRI) database from around 3,000 subjects aged from five to 80 in order to reveal how brain develops and ages. We have also collected several cognitive functions, lifestyle such as eating and sleeping habits, and genetic data. Using the database, we have revealed normal brain development and aging, and also have revealed what factors affect brain development and aging. For example, sleep duration is significantly associated with the gray matter volume of the bilateral hippocampi. In addition, there were significant negative correlation between alcohol drinking and gray matter volume of front-parietal region, and body mass index and gray matter

volume of the hippocampus in cross-sectional analysis. In addition, having intellectual curiosity showed significant negative correlation with regional gray matter volume decline rate in the temporo-parietal region. Moreover, it has revealed that there are gender differences for correlation between brain structural changes and risk factors such as alcohol and obese. These findings help understanding the mechanism of brain development and aging.





所属 災害科学国際研究所 災害公衆衛生学分野  
医学系研究科 環境遺伝医学総合研究センター 分子疫学分野  
東北メディカル・メガバンク機構 分子疫学分野

研究テーマ 災害公衆衛生学、分子疫学

教授

栗山 進一



最近の主要業績

- 1.Obara T, Ishikuro M, Tamiya G, Ueki M, Yamanaka C, Mizuno S, Kikuya M, Metoki H, Matsubara H, Nagai M, Kobayashi T, Kamiyama M, Watanabe M, Kakuta K, Ouchi M, Kurihara A, Fukuchi N, Yasuhara A, Inagaki M, Kaga M, Kure S, Kuriyama S. Potential identification of vitamin B6 responsiveness in autism spectrum disorder utilizing phenotype variables and machine learning methods. Sci Rep. 2018 Oct 4;8(1):14840. doi: 10.1038/s41598-018-33110-w. PubMed PMID: 30287864; PubMed Central PMCID: PMC6172273.
- 2.Kuriyama S, Yaegashi N, […], Tohoku Medical Megabank Project Study Group T, Yamamoto M. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission. J Epidemiol. 2016;26:493-511.
3. Ohuchi N, Suzuki A, […], Kuriyama S, […], Fukuda M, Ishida T; J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:341-8.

経歴

1987年東北大学理学部物理学科卒業、1993年大阪市立大学医学部医学科を卒業後、大阪市立大学医学部附属病院第3内科医師、民間企業医師、2003年東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野助手、2005年同講師、2006年同助教授、2010年東北大学大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター分子疫学分野教授を経て、2012年に東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野教授に就任、現在に至る。主な専門分野は災害公衆衛生学、分子疫学。日本疫学会理事などを歴任。



## Neuropsych-perceptive Area

Affiliation **Department of Disaster Public Health, International Research Institute of Disaster Science (IRIDeS)**  
**Department of Molecular Epidemiology, Environment and Genome Research Center, Graduate School of Medicine**  
**Division of Molecular Epidemiology, Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization**

Research Disaster Public Health, Molecular Epidemiology

Professor

Shinichi Kuriyama

Career

- |             |  |
|-------------|--|
| 1993 – 1993 | Physician, Osaka City University Hospital  |
| 1993 – 2003 | Medical Director, The Daido Mutual Life Insurance Company  |
| 2003 – 2005 | Assistant Professor, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine                |
| 2005 – 2010 | Associate Professor, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine                |
| 2010 –      | Professor, Division of Molecular Epidemiology, Environment and Genome Research Center, Tohoku University Graduate School of Medicine |
| 2012 –      | Professor, Department of Disaster Public Health, International Research Institute of Disaster Science (IRIDeS), Tohoku University    |
| 2012 –      | Professor, Department of Molecular Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University                             |
| Education   |  |
| 1983 – 1987 | BS (Bachelor of Science), Department of Physics, Tohoku University   |
| 1987 – 1993 | MD, Osaka City University Medical School   |
| 1999 – 2004 | PhD, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine                                |

【災害公衆衛生学】

大規模災害が健康に与える中長期的影響を、大規模疫学調査の手法を用いて研究しています。震災は子どもたちをはじめとした人々の心身の健康に大きな影響を与えているのではないかと懸念されています。“教訓”は残さなければなりません、病気の増加など“禍根”は残さないようにしたいと思っています。病気の増加という禍根を残さないよう、大規模災害後の中長期的健康状態のモニタリングと、その結果に応じた介入研究を行っています。

### 1 東日本大震災被災地の小児保健に関する調査研究

被災地の子どもの発育状況を把握し、震災による子どもの発育への影響を明らかにしています。保育所データ、乳幼児健診データを用いて、経年的に子どもたちの成長を評価しています。

### 2 仮設住宅におけるかび・ダニの発生状況とアレルギー症状との関連研究

石巻市を対象として、仮設住宅等のかび・ダニ発生状況と、特に小児におけるアレルギー症状との関連を研究しています。

### 3 想定される大規模災害の健康被害最小化研究

Cohort studies contribute to monitoring persons' health statuses and implementing suitable time interventions, even after a large natural disaster. The Great East Japan Earthquake (GEJE) and subsequent tsunami on March 11, 2011, devastated a wide area of the northeastern coast of Japan, including Miyagi prefecture. As an effort to realize creative reconstruction from the disaster, we planned to establish a birth and three-generation cohort in 2012. We named this study the Tohoku Medical Megabank Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study). In this study, we recruited pregnant women and their fetuses as probands and collected in utero and subsequent exposure and outcome information, including disaster-related information of newborns and other family members, partly using maternal and child health handbooks. We started recruit of this study from July 2013

東日本大震災で得られた教訓を活かし、次に想定される大規模災害における健康被害を最小化する研究を行っています。

【分子疫学】

世界初の研究デザインである「出生三世代コホート調査」を行っています。被災が子どもの健康に与える影響を解明するとともに、子どもをむしばむ病気の原因解明を新たな治療法開発を目指しています。医学は一律のものから、個々人の体質等を考慮し、より個人に最適化されたものとなってきています。これは精密医療 (precision medicine)あるいは個別化予防・医療 (personalized healthcare and medicine)と呼ばれ、現代医学の大きな柱を形成しています。分子疫学では大規模災害の健康影響の解明と合わせ、精密医療を実現すべく大規模分子疫学調査を実施しています。

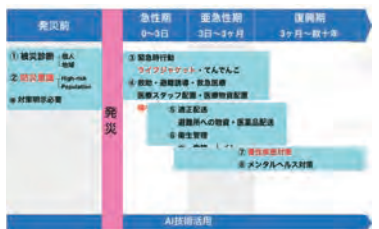
### 1 精密医療実現のためのゲノムコホート在り方研究

患者コホート、住民コホート、出生コホートと発展してきたコホート研究の最先端として、出生三世代コホートを開発しています。これは遺伝要因、胎内からの環

境要因と疾病との関連を捉え、疾病のリスク予測と先制医療を行なおうとするものです。この成果から、当該疾病に対する新たな治療法の開発も視野に入れています。

### 2 神経疾患、特に自閉スペクトラム症(自閉症スペクトラム障害)の成因解明研究

自閉スペクトラム症の成因解明と新たな治療法の開発を行っています。特に、一部の自閉スペクトラム症をもったお子さん



災害にどう立ち向かうか  
～公衆衛生的アプローチ～

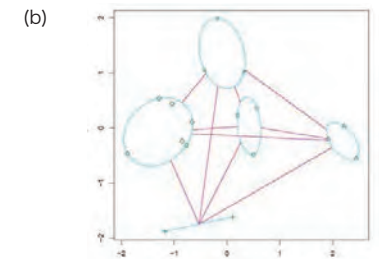
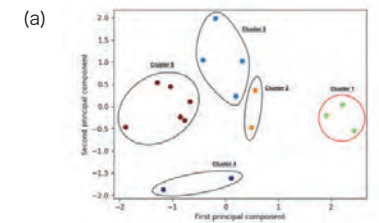


三世代コホート調査

では、ビタミンB6に反応する子どもがいることを突き止め、このビタミンB6反応性も、疾病原因の解明に活かしています。

### 3 生活習慣病、特に肥満とがんの分子疫学的研究

ゲノムコホート研究によって、特に肥満とがんの原因解明と治療法開発を行っています。



自閉スペクトラム症のクラスタリング  
(Sci Rep. 2018;8(1):14840.)

phenotype clustering and high-dimensional variables selection method. Phenotype clustering is needed because ASD is highly heterogeneous. However, previous studies could not sufficiently conduct phenotype clustering and investigation of the association between individual cluster and genetic and environmental factors. In phenotype clustering, we utilize non-linear principal component analysis in deep learning architecture for feature extraction. When investigating variable(s) affecting ASD in high-dimensional data including genomic variants and environmental factors, we use high-dimensional variables selection method, which we have already developed. Identification of robust set of genetic and environmental factors may be one of the most important steps in the construction of regression models from many thousands of variables. Although there have been various attempts to select predictive

variables from high-dimensional data sets to ASD phenotype, there is a serious statistical limitation to study them in multiple regression model. We have developed new high-dimensional variable selection method to flexibly identify discriminative variables. Our goal is to clarify ASD subtypes and elucidate the etiology of them by machine learning method of phenotype clustering.



所属 サイクロترون・ラジオアイソトープセンター  
サイクロترون核医学研究部  
医学系研究科 サイクロترون核医学講座

研究テーマ 核医学、分子イメージング

教授

田代 学



最近の主要業績

1. Kikuchi A, & Tashiro M. (2018) Effects of levocetirizine and diphenhydramine on regional glucose metabolic changes and hemodynamic responses in the human prefrontal cortex during cognitive tasks. Hum Psychopharmacol. 33, e2655.
2. Inami A, & Tashiro M. (2017) Glucose Metabolic Changes in the Brain and Muscles of Patients with Nonspecific Neck Pain Treated by Spinal Manipulation Therapy: A [<sup>18</sup>F]FDG PET Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2017, 4345703.
3. Yanai K, & Tashiro M. (2017) The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. Pharmacol Ther. 178, 148-156.

経歴

2000年 東北大学大学院医学系研究科博士課程修了博士(医学)  
2000年 ドイツ・フライブルグ大学病院核医学科研究員  
2001年 東北大学大学院医学系研究科病態薬理学分野助手  
2005年 東北大学サイクロترون・ラジオアイソトープセンター講師  
(大学院医学系研究科および大学病院兼務)  
2007年 同准教授  
2012年 同教授  
2013年 同副センター長

分子イメージング(molecular imaging)は、「生体分子の挙動を、測定対象が生きたままの状態で体外から観察する技術」を意味します。ヒトを対象とした分子イメージングでは核医学技術がよく用いられます。中でも、ポジトロン断層法(PET)は、加速器に関係した物理学分野、分子設計に関連する化学・薬学分野、画像に関連する医学分野、計測機器開発・データ処理に関する工学分野が有機的に結びついた複合領域です。核医学で用いられるガンマ線は透過力が高く、人体を透過して検出器まで十分に届くため、ヒトを対象とした画像診断の手法としては最適です。そのため、PETを中心とした核医学研究では、最初から画像診断への応用を想定して基礎技術開発が進められます。加えて、最近では、アルファ線やベータ線を放出する核種をがん治療に用いる核医学治療の技術も急速に進歩しています。

サイクロترون・ラジオアイソトープセンター(CYRIC)では、物理学から医学・生物学に至る様々な分野の研究者が連携しながら研究を進めています。サイクロترون核医学研究部は北青葉山キャ

ンパスのCYRIC内にありますが、大学院医学系研究科の協力講座として活動しています。また、大学病院出張診療所としても登録しており、PETを用いた臨床研究がスムーズに実施できるように環境が整備されています。

PETは、おもに脳、心臓、がんの診断に関連して、健康保険の適用が認められています。他の臓器に応用することも可能です。当研究室では、脳機能・分子イメージング研究と骨格筋活動のイメージング研究をおもに推進しています。具体的な研究テーマとしては、神経受容体伝達機能の評価、臨床薬理学研究、認知症の早期診断研究、健康科学への応用研究(スポーツ科学、代替医療)など多岐にわたっています。測定技術の向上のために、PETだけでなく、MRIや光学イメージング(近赤外線分光計:NIRS)技術との融合を目指したマルチモーダル・イメージング研究も推進されています。共同利用施設として、外部からの共同研究への問い合わせにも積極的に協力しています。

マルチモーダル・イメージング研究では、アレルギー治療に用いられる抗ヒス

タミン薬服用中の健常人が認知課題を行っている際には、脳内における血流と代謝のカップリングが成立していない可能性があることを初めてヒトで発見しました(fig.1 and 2)。認知症の早期診断研究では、学内の他部局との共同研究プロジェクトの中で、脳内アミロイド沈着とアストログリオシス(タウ沈着含む)を分離して画像化することに成功し、米国核医学会のImage of the year 2014に選ばれました(fig.3)。運動中の骨格筋活動のイメージング研究や脳機能改善効果についても取り組んでいます。

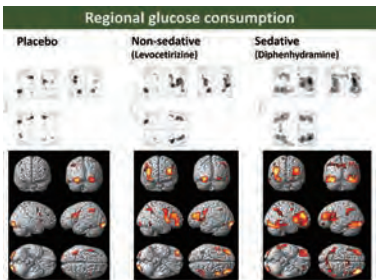


fig.1

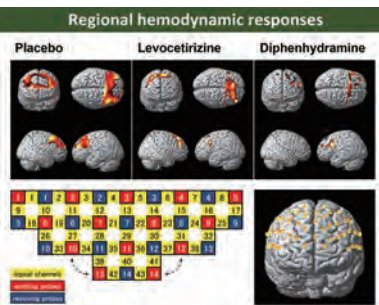


fig.2

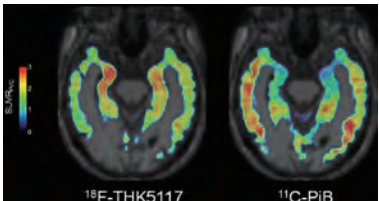


fig.3

fig.1 抗ヒスタミン薬服用後に認知課題遂行時の脳ブドウ糖消費量。

fig.2 抗ヒスタミン薬服用後に認知課題遂行時の脳血行動態変化。

fig.3 アルツハイマー病患者脳内におけるアストログリオシス(タウ沈着含む: <sup>18</sup>F-THK5117使用)およびアミロイド沈着(<sup>11</sup>C-PiB使用)の画像。



Neuropsycho-perceptive Area

Affiliation **Division of Cyclotron Nuclear Medicine, Cyclotron and Radioisotope Center**  
**Department of Cyclotron Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine**

Research Nuclear medicine, Molecular imaging

Professor

Manabu Tashiro

Career

2000 PhD, Graduate School of Medicine, Tohoku University  
2000 Researcher, Department of Nuclear Medicine, Freiburg University Hospital, Germany  
2001 Assistant Professor, Graduate School of Medicine, Tohoku University  
2005 Lecturer, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University  
2007 Associate Professor, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University  
2012 Professor, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University  
2013 Deputy Director, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

Division of Cyclotron Nuclear Medicine was established in 1987 as a division of the Cyclotron and Radioisotope Center (CYRIC), Tohoku University. Its primary aim has been to promote medical research using a cyclotron and positron emission tomography (PET). This division has been also a member of Graduate School of Medicine, Tohoku University, and is accepting students for master and doctorate courses. In addition, multiple graduate schools of Tohoku University have started trans-faculty "Molecular Imaging Educational Course", in which CYRIC has played an important role for the development of instrumentations and methodologies.

We have two cyclotrons and two PET scanners. There are various research projects currently running through collaboration with various departments of Tohoku University and those of other universities.

We are running a clinic for clinical PET research in collaboration with Tohoku University hospital. That's why we are always ready to conduct clinical examinations using PET systems.

One of the advantages of PET imaging is its high sensitivity, which makes it suitable for neuronal receptor quantification. Nowadays, we mainly use tracers such as [<sup>11</sup>C]-doxepin, [<sup>11</sup>C]raclopride, [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG), [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O, [<sup>11</sup>C]PiB, [<sup>18</sup>F]THK-5351, [<sup>18</sup>F]THK-5117, etc. [<sup>11</sup>C]-doxepin has been used for imaging histamine H1 receptors in human brain. We are studying central side effects of antihistamine drugs using human volunteers. PET results are associated with intensities of sedative side effects due to various antihistamines at therapeutic doses. We are also measuring glucose metabolism and perfusion under the effects of antihistamines

using [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG) and [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O. Recently, we first demonstrated that physiological neurovascular coupling is not maintained under pharmacological influence of antihistamines (fig.1, 2). Sometimes, the results of these clinical pharmacological studies may have great social impacts in association with "traffic safety" and "education at schools".

Early diagnosis and prediction of disease course of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (MCI) has been a very important project. A study group including CYRIC has conducted various kinds of clinical research projects. Finally, we succeeded in clear visualization of astrogliosis including tau deposition and amyloid deposition separately, and our PET images were selected as "Image of the Year 2014" in SNM meeting (Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine

and Molecular Imaging)(fig.3). We are also studying health-promotion effects of exercise in terms of glucose metabolism and dopamine release change in the brain of human subjects. For this project, we are using [<sup>11</sup>C]raclopride, a tracer for dopamine D2 receptors.





所属 生命科学研究所 分子行動学分野  
研究テーマ 社会適応に関わる脳機能の解明  
教授 竹内 秀明

#### 最近の主要業績

1. S. Yokoi, K. Naruse, Y. Kamei, S. Ansai, M. Kinoshita, M. Mito, S. Iwasaki, S. Inoue, T. Okuyama, S. Nakagawa, L.J. Young, H. Takeuchi, Sexually dimorphic role of oxytocin in medaka mate choice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 117, 4802-4808 (2020).
2. M.Y. Wang and H. Takeuchi, Individual recognition and the 'face inversion effect' in medaka fish (*Oryzias latipes*). *eLife*, 6, 24728 (2017).
3. A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals in medaka fish. T. Okuyama, S. Yokoi, H. Abe, Y. Suehino, H. Imada, M. Tanaka, T. Kawasaki, S. Yuba, Y. Taniguchi, Y. Kamei, K. Okubo, A. Shimada, K. Naruse, H. Takeda, Y. Oka, T. Kubo, and H. Takeuchi *Science* 343, 91-94 (2014).

#### 経歴

1971 年生まれ。1994 年東京大学薬学部卒業、1999 年同大学院薬学系研究科博士課程修了・博士（薬学）。日本学術振興会特別研究員（DC2）、未来開拓事業リサーチアソシエイトなどを経て、2003 年東京大学大学院理学系研究科産学官連携研究員、2004 年同大学院理学系研究科生物科学専攻助手、2007 年同大学院理学系研究科生物科学専攻助教、2014 年岡山大学自然科学研究科（理学部生物学科）准教授、2019 年 11 月より現職（岡山大学自然科学研究科特任教授・クロスアポイントメント）

集団で生活する動物の中には他者を見分ける能力（個体認知能力）を持つ種が存在し、他者との関係性に基づいて適切な社会行動を選択する。例えば、鳥類では種の 90%以上は一夫一婦制を営み、お互いにパートナーを認知して共同で生活する。また順位制を営む熱帯魚の一種（シクリッド）は集団メンバーを見分けて、お互いの優劣関係を記憶し、上位個体からは逃避し、下位個体には接近する。しかしながら、魚類の社会認知及び行動選択の分子神経基盤は不明であり、ヒトと共通した機構が存在するかについては不明であった。私はこの問題にアプローチをする目的で、分子遺伝学的手法が利用できるメダカを材料に行動実験を行ってきた。その結果、メダカにも個体認知能力があり、社会関係に基づいた行動選択をすることを発見した。例えば、メスは長時間そばにいたオスを視覚記憶して、「見知ったオス」を配偶相手として選択し、「見知らぬオス」を拒絶する（*Science* 2014, *PNAS*, 2020）。さらにメスは「顔」でオスを見分けており、ヒトの心理学実験で有名な「倒立顔効果」がメダカでも生じることを見出した（*eLife*, 2017）。「倒立顔効果」とは顔が上下逆さになると識別能力が低下する現象である。ヒトでは顔の情報処理に特化した脳領域（顔領域）があり、「倒立顔」は顔として認知できないために識別能力が低下する。

よって、メダカでもヒトと同様に顔情報を識別するために特化した脳領域が存在する可能性がある。一方で、分子遺伝学的手法を駆使して、神経修飾系である GnRH3 ニューロン（*Science* 2014）やオキシトシンシステム（*PNAS*, 2020）が行動選択にバイアスを与えることを見出した。現在は個体認知に中心的役割を果たす脳領域を検索しており、どのように GnRH3 システム・オキシトシンシステムと機能的なネットワークを形成するか解明することを目指している。これにより魚類の社会適応に関わる神経ネットワークを全容解明し、ヒトを含む様々な動物と比較することによって、脊椎動物に共通に存在する神経動作原理が存在するのか、私たちヒトの「社会脳」の進化的起源がどこまで遡れるのかを知ることができると考えている。



図 1 オスはメスの目の前を円を描く様に素早く泳ぎ求愛ダンスを繰り返してメスに自分をアピールする。

Male is exhibiting courtship dance by rapidly swimming in front of the female in a circle



Affiliation Laboratory of Molecular Ethology  
Research Exploring the neural geography of the social brain  
Professor  
Hideaki Takeuchi

#### Career

Hideaki Takeuchi graduated and received Ph.D. in Pharmacology, from the University of Tokyo. He has been studying the neural basis underlying social competence using honeybee and medaka fish, as a JSPS fellow, an Assistant Professor at the University of Tokyo, and then as an Associate Professor (PI) at Okayama University. He joined Tohoku University in 2019 as a full Professor.

#### Research

Within group-living animals, individuals appropriately tailor attitudes and responses to other group members according to the social context and external environment. At the simplest level, the behavioral output can be described as approach and affiliation (positive response) versus agonistic behavior and avoidance (negative response). The neural substrate that works between sensory input and behavioral output, or the integrative circuits underlying decision-making processes, however, is vast and mysterious. To address this issue, we have focused on medaka fish, a model animal used mainly in the field of molecular genetics. Previously, we demonstrated that medaka females recognize familiar males following prior visual exposure, and social familiarity influences female mating receptivity. Medaka females exhibit a positive response (high receptivity) to familiar males, and a negative response (low receptivity) to unfamiliar males. Further, we demonstrated the essential role of a subpopulation of gonadotropin-releasing hormone-producing neurons (GnRH3 neurons, Fig2) in switching from low to high female receptivity (Okuyama et al., 2014). Next, we found that medaka use faces for individual recognition. Females can discriminate between two male faces and two objects, but upside-down of the faces made it more difficult to discriminate them. When discriminating between two non-face objects, upside-down did not affect it. Thus faces may be special for fish, just as humans (Wang and Takeuchi 2017). This is the first study that shows the face inversion effect in animals other than mammals. We further established various behavior paradigms to assess social interactions such as schooling behavior (Imada et al., 2010), individual recognition (Okuyama et al., 2014; Isoe et al., 2016, Yokoi et al., 2016), mate-guarding (Yokoi et al., 2015, 2016), and social learning (Ochiai et al., 2013). We established a new methodology for heat-inducible Cre/LoxP recombination in the medaka brain (Okuyama et al., 2013). Now CRISPR/Cas9 system is available in medaka fish, which allows us to generate efficiently knock-out and knock-in medaka. Using the medaka systems we are trying to systematically identify internal factors (genes, neural networks, and brain regions) essential for vertebrate social interactions (Yokoi et al 2020). Our eventual purpose is to how the internal factors (genes, neural networks, and brain regions) influences animal behaviors, which can serve as the basis for the emergence of sociality.

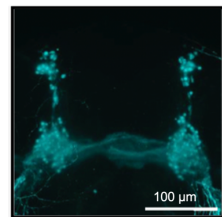


Fig.2 遺伝子導入メダカを用いたGnRH3ニューロンの可視化（メダカ胚）  
Visualization of GnRH3 neuron in the medaka brain using transgenic medaka at embryonic stage



所属 薬学研究科 薬理学分野  
(医学系研究科 連携教授)  
研究テーマ 学習・記憶に関わる脳回路の解明  
教授 佐々木 拓哉

#### 最近の主要業績

1. Y. Nishimura, Y. Ikegaya, T. Sasaki, Prefrontal synaptic activation during hippocampal memory reactivation. Cell Rep, 34, 108885 (2021).
2. Y. Shikano, Y. Ikegaya, T. Sasaki, Minute-encoding neurons in hippocampal-striatal circuits. Curr Biol, 31, 1438-1449 (2021).
3. H. Igata, Y. Ikegaya, T. Sasaki, Prioritized experience replays on a hippocampal predictive map for learning. Proc Natl Aca Sci USA, 118, e2011266118 (2020).

#### 経歴

1983 年生まれ。2005 年東北大学薬学部卒業、2010 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了・博士(薬学)。日本学術振興会特別研究員 (PD)、日本学術振興会海外特別研究員などを経て、2014 年東京大学大学院薬学系研究科助教、2020 年東京大学大学院薬学系研究科特任准教授、2021 年 7 月より現職

脳は多数の神経細胞で構成され、脳機能は非常に複雑な神経回路の相互作用によって実現される。我々は特に、学習や記憶を司る海馬の神経回路メカニズムについて、電気生理学的手法や光遺伝学的手法を用いて解析を行っている。海馬の錐体細胞は、動物が特定の空間に存在するときに活動を

示す「場所細胞(Place cell)」であり、脳の空間表象の中心的役割を担うと考えられている(この発見は 2014 年のノーベル医学・生理学賞の対象となった)。場所細胞に関する研究は、多数の神経細胞の発火列を同時に記録するための大規模マルチユニット計測法を用いて、個々の細胞の発火特性や形成メカニズムなど、多方面から研究が行われてきた。我々はこれまでの研究にて、マウスに複雑な迷路課題を解かせることで、空間記憶学習ルールの一端を解明し(Nishimura et al., Cell Rep, 2021; Shikano et al., Curr Biol, 2021; Igata et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2020)、また空間迷路課題を解

くために必要な場所細胞の特徴的な発火列(Sasaki et al., Nat Neurosci, 2018)を見出してきた。今後の研究では、情動を含むような行動課題や、特定の目的志向型の学習が必要な行動課題を設計し、動物が新しい環境条件でどのような記憶や意思決定につながるかを解析を目指す。得られた知見は、動物が環境に適応する際に、神経回路がどのように活動を遷移するか、将来の予測や意思決定を担うか、といった神経生理学分野の課題を理解する一助になると期待される。こうした研究に加えて、最近我々は、脳と末梢臓器の連関から生じる脳機能にも着目している。

脳は、内臓など身体内部の多様な生理状態の感覚(内受容感覚)を統合し、恒常性を維持しており、求心性の迷走神経は、各臓器からの局所情報を脳の選択的領域へ高速伝達することで内受容感覚の中心的役割を担うと考えられる。今後の研究では、基礎生理学、神経科学、計算科学、生理心理学、認知神経科学などの研究手法を融合して、複数臓器の生理活動が、どのように求心性迷走神経の内受容感覚情報に局所変換され、どのように迷走神経-脳神経回路によって伝達、統合されて、情動や意思決定の表出に至るのかについての体系的な理解を目指している。従来は推測の域を出なかった迷走神経による内受容感覚の生理的実態および意義について統合的な知見の導出を目指す。

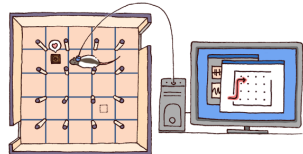


Figure 1 ラットは、空間迷路において、エサの場所を効率的に訪れるために、新しい学習をする。海馬に埋め込んだ電極から神経活動を記録し、記憶がどのような場所や行動の情報を再生しているか推定する。



Affiliation Department of Pharmacology  
Research Neuronal circuit for learning and memory  
Professor Takuya Sasaki

#### Career

Takuya Sasaki graduated from Tohoku University and received Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, from the University of Tokyo. He has been studying the neuronal circuit underlying learning and memory using rodent animals, as a JSPS fellow, an Assistant and Associate Professor at the University of Tokyo. He joined Tohoku University in 2021 as a full Professor.

#### Research

The brain is composed of numerous numbers of neurons and synapses and brain function is achieved through their complex interactions in the neuronal circuit. We mainly work on neuronal circuit mechanisms underlying learning and memory using electrophysiological and optogenetic techniques. In the hippocampus, pyramidal neurons generate spike activity specifically when animals are located within particular regions within an environment, termed place cells, which are considered to play a central role in spatial memory encoding and consolidation. A number of studies using multiunit recording methods

have been performed to elucidate how hippocampal place cells alter their spatial firing patterns in response to environmental changes or generate sequential spike sequences to adapt to a new environment. We have previously discovered prioritized memory replays of place cell ensembles (Igata et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2020), information transfer from hippocampal place cells to the prefrontal cortex (Nishimura et al., Cell Rep, 2021), new encoding patterns of time by hippocampal cells (Shikano et al., Curr Biol, 2021), and

prospective place cell spike patterns underlying working memory (Sasaki et al., Nat Neurosci, 2018). We are now addressing further mechanisms of place cells underlying novel memory and decision making in response to a variety of environmental changes using behavioral tasks including emotional and goal-directed factors. These new insights will help us to understand how neuronal circuits alter their activity states and process external information to deal with future prediction and decision making. In addition to these projects for learning and memory, we are recently studying how the brain interacts with the peripheral organs such as the heart, lung, and gut. The brain integrates interoceptive information regarding physiological activity states of internal organs and maintains overall homeostasis. Especially, afferent vagus nerve rapidly transfers local information from individual peripheral organs to various brain regions and play a central role in the interactions between the central and peripheral organs. By combining research approaches from basic physiology, neuroscience, computational science, and cognitive neuroscience, we examine detailed mechanisms how localized organ activity is converted to afferent vagus nerve signals, how it is transferred and integrated into responsible brain areas, and how it is involved in psychiatric functions in health and disease. These new research strategies will help us to understand unified physiological mechanisms and significance related to interoceptive signals via the vagus nerve.

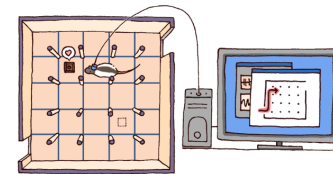


Figure 1 A rat learns new locations to effectively take a reward-related trajectory. Hippocampal spike patterns encode and retrieve various memory and contribute to future planning of behavior.



