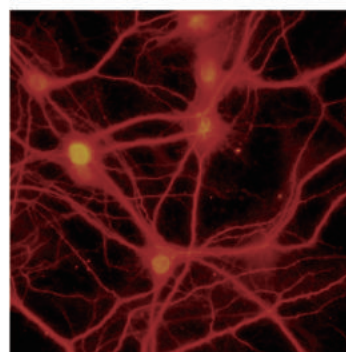
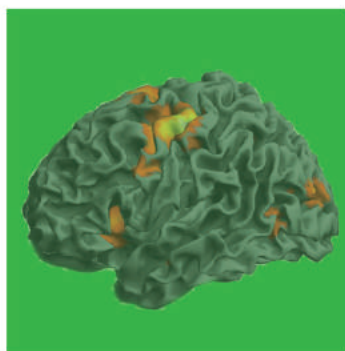




脳神経医学専攻

東京大学 医学部・大学院医学系研究科

2022 - 2023 年度

脳研究を志す君たちへ

～基礎から臨床まで～



2022 – 2023 年度 大学院案内

脳神経医学専攻ウェブサイト
<http://neurosci.umin.jp/>

大学院案内・研究活動説明会について
<http://neurosci.umin.jp/j/admission.html>

Index

脳神経医学専攻について	3
-------------	---

組織図	4
-----	---

基礎神経医学 Basic Neuroscience

神経病理学 Neuropathology	5
----------------------	---

神経生化学 Neurochemistry	7
----------------------	---

神経ネットワーク Neuronal Network	9
---------------------------	---

統合脳医学 Integrative Medical Neuroscience

こころの発達医学 Child Neuropsychiatry	11
--------------------------------	----

臨床神経精神医学 Clinical Neuroscience

精神医学 Neuropsychiatry	13
----------------------	----

神経内科学 Neurology	15
-----------------	----

脳神経外科学 Neurosurgery	17
---------------------	----

神経動態医科学（連携講座） Biomedical Neural Dynamics	19
--	----

脳神経医学専攻について

専攻長 尾藤 晴彦

東京大学大学院医学系研究科・脳神経医学専攻は、基礎神経医学講座（神経病理学、神経生化学、神経生物学、神経ネットワーク（医科研））、統合脳医学講座（発達脳科学、認知・言語神経科学、システム脳医学、こころの発達医学、感覚・運動神経科学）、臨床神経精神医学講座（精神医学、神経内科学、脳神経外科学）の3講座、12分野から成りたっています。本専攻の他にない際だった特徴は、臨床系と基礎系の講座が組み合わさり、一体となってニューロサイエンスの研究を行っているという点にあります。

基礎神経医学講座では、主に実験的な手法を用いて神経変性、シナプス可塑性、細胞内分子動態、神経回路構築などを対象に研究を行っています。これらの研究は臨床応用と密接に結びついたテーマでもあり、臨床分野との共同研究も盛んです。統合脳医学講座は、主にヒトを対象として高次脳機能の研究を行っています。健常者から疾患までを広く対象とすることにより、実験的研究と臨床の橋渡しをする役割も果たしています。臨床神経精神医学講座では、精神科、神経内科、脳神経外科領域の疾患を対象とした研究が行われています。脳神経系に生じる疾患の病態メカニズムにはまだ謎が多く、その理解と、治療法のない病気を治すことを目的に、基礎研究分野と緊密に連携し、研究を進めています。



脳神経医学専攻は、脳科学研究を共通のキーワードとして、基礎から臨床までシームレスに研究を推進するひとつの集合体として発展しています。どの分野にも若い力が満ちあふれており、若手を軸に連携を強めることを目的に、若手研究者発表会を定期的に開催し、また日頃からも分野間、臨床・基礎の垣根をできるかぎり低くし、活発な議論と共同研究を進めています。

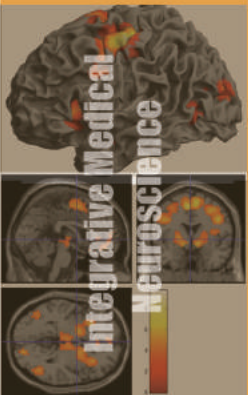
私たちの専攻は、脳の仕組みの理解から疾患の治療まで、幅広い関心を持つ学生・若手研究者を歓迎します。また、医学系に限らず、様々なバックグラウンドを持った若手に、脳神経研究に入っていただきたいと念願し、門戸を開放しています。当・脳神経医学専攻を卒業された若い力が世界に羽ばたき、次代の神経科学の担い手となることを確信しています。

基礎神経医学



神経病理学	岩坪 威	iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp
神経生化学	尾藤 晴彦	hbito@m.u-tokyo.ac.jp
神経生物学		
神経ネットワーク	真鍋 俊也	tmanabe-tky@umin.ac.jp

統合脳医学



発達脳科学		
認知・言語神経科学		
システム脳医学		
こころの発達医学	金生 由紀子	kano-tky@umin.ac.jp

臨床神経精神医学



精神医学	笠井 清登	jimu-psy@h.u-tokyo.ac.jp
神経内科学	戸田 達史	neuro-ikyoku@umin.ac.jp
脳神経外科学	斉藤 延人	nsaito-tky@umin.net

神経動態医科学（連携講座）	村山 正宜	masanori.murayama@riken.jp
---------------	-------	----------------------------

Neuropathology

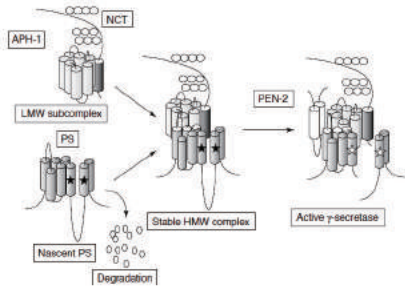
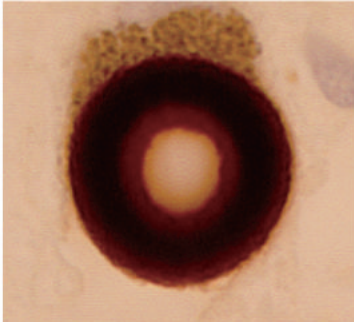
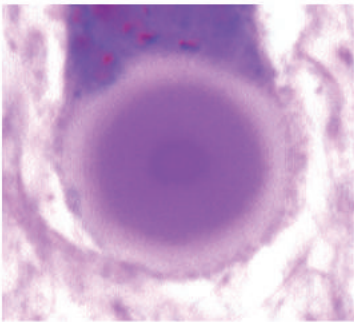
神経病理学

教授 岩坪 威 Takeshi Iwatsubo
<http://www.neuropathology.m.u-tokyo.ac.jp/>



研究概要

本分野では、ヒトの神経変性疾患、特に脳の老化過程と密接な関係を有するアルツハイマー病とパーキンソン病を主な研究対象とし、その発症機構を解明し、病態に根ざした根本的治療法を創出することを目的として研究を行っている。神経変性疾患の特徴として、神経細胞が進行性に死滅・脱落を続ける結果、脳機能の不可逆的な障害を生じると表裏一体の関係で、変性した神経細胞の内外に、疾患ごとに特徴的な線維性蛋白の蓄積がみられることが挙げられる。コンフォメーションに異常を生じて線維化、蓄積した異常蛋白が細胞障害を生じる一方で、遺伝性を示す一部の症例においては、これらの蓄積物の構成蛋白をコードする遺伝子の変異が疾患の発症と連鎖することが知られている。このような観点から、神経変性のメカニズムを上流（＝遺伝子）と下流（＝蓄積蛋白）の両方向から解明することを目指している。



研究項目

- アルツハイマー脳におけるβアミロイドとタウの蓄積・除去・伝播機構に関する研究
- 筋萎縮性側索硬化症の発症機序に関する研究
- アルツハイマー脳アミロイド非β蛋白成分 CLAC に関する研究
- パーキンソン病の病因遺伝子機能に関する研究：Lewy 小体とその構成蛋白α-synuclein、新規病因遺伝子 LRRK2 の研究
- アルツハイマー病発症を予測するサロゲートバイオマーカー制定と根本治療薬の有効性評価に関する研究

Publication list

Munezane H, Oizumi H, Wakabayashi T, Nishio S, Hirasawa T, Sato T, Harada A, Yoshida T, Eguchi T, Yamanashi Y, Hashimoto T, Iwatsubo T: Roles of Collagen XXV and Its Putative Receptors PTP σ / δ in Intramuscular Motor Innervation and Congenital Cranial Dysinnervation Disorder. **Cell Rep** 29: 4362-4376, 2019

Eguchi T, Kuwahara T, Sakurai M, Komori T, Fujimoto T, Ito G, Yoshimura SI, Harada A, Fukuda M, Koike M, Iwatsubo T: LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. **Proc Natl Acad Sci USA** 115: E9115-E9124, 2018

Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC: Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: harmonization for international trials. **Alzheimers Dementia** 14: 1077-1087, 2018

Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bito H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T: Chronic optogenetic activation augments Ab pathology in a mouse model of Alzheimer disease. **Cell Reports** 11: 859-865, 2015

Kanatsu K, Morohashi Y, Suzuki M, Kuroda H, Watanabe T, Tomita T, Iwatsubo T: Decreased CALM expression reduces Ab42 to total Ab ratio through clathrin-mediated endocytosis of γ -secretase. **Nat Commun** 5: 3386, 2014

Suzuki K, Hayashi Y, Nakahara S, Kumazaki H, Prox J, Horiuchi K, Zheng M, Tanimura S, Nishiyama Y, Osawa S, Sehara-Fujisawa A, Saftig P, Yokoshima S, Fukuyama T, Matsuki N, Koyama R, Tomita T, Iwatsubo T: Activitydependent proteolytic cleavage of neuroligin-1. **Neuron** 76: 410-422, 2012

連絡先 E-mail: iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp



Neurochemistry

神経生化学

教授 尾藤 晴彦 Haruhiko Bito
<http://www.neurochem.m.u-tokyo.ac.jp/>



研究概要

神経生化学教室では、脳機能の分子の実体としての化学反応の解明を目指しています。ニューロンは、他の細胞と変わらず ATP をエネルギー源としていますが、この結合エネルギーを利用して、どのように分子が自己組織化して1つの神経細胞の機能を作り上げ、さらに100億~1000億の神経細胞が、いかに一つの「脳」として統合され、個体が外界の刺激・環境変化に適応・対応したための器官として機能しているかを解き明かそうとしているのです。

記憶・学習を含め、様々な脳高次機能の基盤には、その機能に特異的な脳部位や厳密な入・出力関係を保持する神経回路網が存在しています。このニューラル・ネットワークは決して静的な神経細胞集団ではなく、神経細胞間、あるいは神経細胞内の多種多様なシグナル伝達機構によってダイナミックに変貌を遂げることが20世紀後半に明らかになりました。すなわち中枢神経系を構築しているニューラル・ネットワークには、2つの普遍的特徴があります。一つは、一定のプログラミングによって、普遍的に神経細胞同士が結合し、機能的なシステムを作り上げる「設計図」とそれを間違えずに読み出す、厳格な「文法」の存在です。もう一つは、個体ごとに内部・外部の環境の変化に刻一刻と対応できる「適応性・順応性」の存在と、過去の経験の記憶に基づき応答を修飾していく内在的な「学習能力」が備わっていることです。

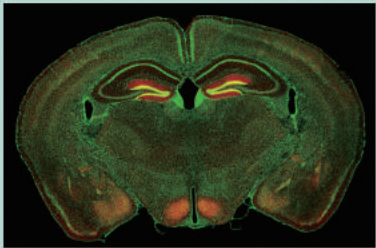
このように「剛」と「柔」の特性を兼ね備える神経回路網を支えているシグナル伝達機構は、神経細胞特有の電気的シグナルと、すべての細胞に普遍的な化学的シグナルの密接な絡み合いから成り立っていることを、我々を含む多くのグループが解明してきました。我々は現在、初代培養神経細胞のシステムを手がかりに、分子から動物個体にいたる様々な新しい方法論を世界に先駆けて開発・導入し、このようなシグナルを一つ一つ同定しています。そして、その作動原理を明らかにするとともに、遺伝子改変動物や個体脳における機能的意義を立証することを試んでいます。神経細胞は、入力する刺激の量やパターンに応じ、シナプスの応答性や形態・構造を変化させて、学習などの機能に対応していると考えられています。このような神経可塑性が神経ネットワーク内のどのような神経伝達により引き起こされるかを、熱く、楽しく、明るく、研究しています。

連絡先 住所: 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東大医学部 3 号館 S606
E-mail: hbito@m.u-tokyo.ac.jp

研究項目

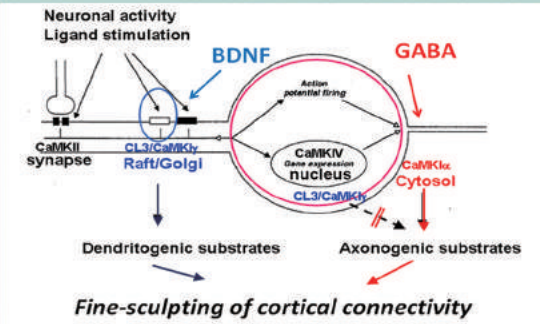
長期記憶の神経回路・分子基盤の解明と記憶操作法の開発

長期記憶や長期可塑性の成立には、シナプス入力引き金となる遺伝子発現誘導と、転写・翻訳された新規遺伝子産物のシナプスへの再分配が必要です。このような神経情報処理のコア経路として NMDA 受容体-CaMKIV-CREB-Arc シグナル解明を進める中で発見した、Arc promoter のシナプス活動応答性エレメント SARE を強化した人工プロモーター E-SARE を創出しました。現在、E-SARE 技術とオプトジェネティクスを組み合わせ、記憶痕跡の解析と人工的な記憶の操作に取組むとともに、分子基盤についても研究を進め、記憶・行動制御を司る神経細胞アンサンブルの全貌解明に挑戦しています。



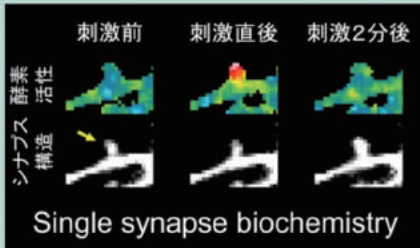
神経回路形成機構、神経回路の動作原理の解明

可塑的な情報変換を過不足なく実行可能な神経回路形成・シナプス形成を支配するルールは何か。これを明らかにするため、回路構築・シナプス形成に至るまでの突起形成・伸展過程・細胞移動やシナプス形成過程における神経活動、Ca²⁺動態の解明を行っています。また、形成された神経回路の機能や活動に基づいた細胞間ネットワーク構造を明らかにするために、三光子励起顕微鏡を用いた生体脳における神経活動イメージングを行うとともに、新たな原理に基づく神経活動イメージング法の開発も行っています。



階層的な脳内生化学システムの解明

神経機能の素過程となる個々のシナプスから樹状突起、神経細胞、神経回路までの様々な階層での生化学反応を生きたシステムで記録・操作し、脳システムを理解することを目指して、可塑性シグナリングに対する様々な新規蛍光プローブの開発を行っています。これらを用いて樹状突起やシナプスでの生化学的演算過程の解明や、疾患における生化学シグナリングの破綻の解明に取り組んでいます。こうした生化学的知見に触発され、超高速・超高感度・多色 Ca²⁺ インドイカーター XCaMPs を合理的に設計・開発し、神経活動および Ca²⁺ シグナリングのイメージングを推進しています。また、神経細胞におけるゲノム編集法、ケミカルパライオロジー、オプトジェネティクス、超解像顕微鏡、新たな画像処理法などの手法を導入し、シナプスから神経回路レベルまでの様々な時間的・空間的スケールを横断的に解明する、革命的な生化学的アプローチの創出を目指しています。



Publication list

Sakamoto M, Inoue M, Takeuchi A, Kobari S, Yokoyama T, Horigane SI, Takemoto-Kimura S, Abe M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K, Fujii H, Bito H. A Flp-dependent G-CaMP9a transgenic mouse for neuronal imaging in vivo. **Cell Rep Met** in press.

Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H. Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. **Cell**. 177:1346-1360, 2019.

Kamijo S, Ishii Y, Horigane SI, Suzuki K, Ohkura M, Nakai J, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Bito H. A Critical Neurodevelopmental Role for L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Neurite Extension and Radial Migration. **J Neurosci**. 38: 5551-5566, 2018.

Nonaka M, Kim R, Fukushima H, Sasaki K, Suzuki K, Okamura M, Ishii Y, Kawashima T, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Okuno H, Kida S, Bito H. Region-specific activation of CRTCL-CREB signaling mediates long-term fear memory. **Neuron**. 84: 92-106, 2014.

Kawashima T, Kitamura K, Suzuki K, Nonaka M, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Kano M, Okuno H, Ohki K, Bito H. Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. **Nature Methods**. 10: 889-895, 2013.

Fujii H, Inoue M, Okuno H, Sano Y, Takemoto-Kimura S, Kitamura K, Kano M, Bito H. Nonlinear decoding and asymmetric representation of neuronal input information by CaMKII α and calcineurin. **Cell Reports**. 3: 978-987, 2013.

Okuno H, Akashi K, Ishii Y, Yagishita-Kyo N, Suzuki K, Nonaka M, Kawashima T, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Abe M, Natsume R, Chowdhury S, Sakimura K, Worley PF and Bito H. An inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKII β . **Cell** 149:886-98, 2012.

Neuronal Network

神経ネットワーク (神経生化学・協力講座)

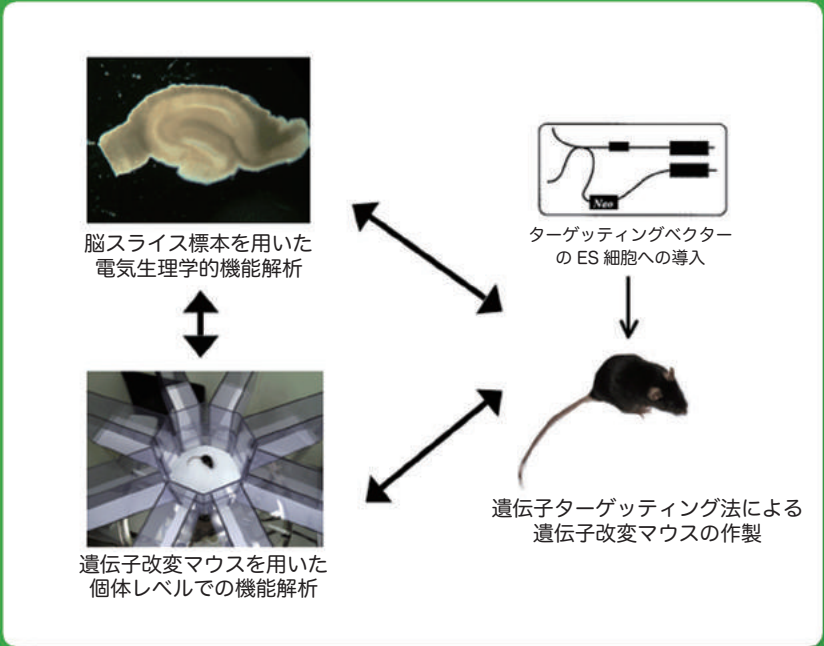
教授 真鍋 俊也 Toshiya Manabe

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/NeuronalNetwork/Neuronal_Network/Index_japanese.htm



研究概要

当研究室では、情動や記憶・学習などの高次脳機能の分子機構を解明するため、シナプスに局在する機能分子の役割に特に焦点を当てて研究を進めている。具体的には、神経系の情報伝達に関与する神経伝達物質受容体、シグナル伝達分子、細胞接着分子などをおもな研究対象としている。研究手法としては、電気生理学、生化学、分子生物学、神経行動学などの方法を駆使して、受容体機能やシナプス伝達、シナプス可塑性を解析し、これらが動物個体においてどのような役割を果たしているかを明らかにすることを目指している。さらに、これらの異常が精神神経疾患の発症にどのように関与するかを、モデルマウスなどを用いて解明することを試みている。



研究項目

中枢神経系におけるシナプス伝達機構の解明

- ・ 神経伝達物質の放出機構
- ・ 神経伝達物質受容体の機能解析
- ・ シナプス伝達を修飾する分子の機能解析
- ・ 受容体活性化による細胞内シグナル伝達

シナプスにおける情報伝達機構を分子・細胞レベルで明らかにし、シナプス伝達機構の根本原理の理解を目指す。

シナプス可塑性の分子機構の解明

- ・ 長期増強 (LTP)、長期抑圧 (LTD) などの長期的なシナプス可塑性の分子機構の解析
- ・ 短期的なシナプス伝達調節機構の解析

これらの現象の細胞内機構やそれに伴うスパインなどの微小構造の動的調節機構の解明を目指す。

記憶・学習、情動などの高次脳機能の総合的理解と精神神経疾患の発症機構の解明

- ・ 海馬の培養細胞やスライス標本を用いた、記憶・学習のモデルシステムにおける分子、細胞、ネットワークレベルでの研究
- ・ 扁桃体スライス標本を用いた、情動のモデルシステムにおけるシナプス伝達機構の研究
- ・ ノックアウトマウスなどの遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでの研究
- ・ 精神神経疾患モデルマウスなどを用いた疾患発症機構に関する基礎的研究

分子レベルから個体レベルまでの多方面からのアプローチを駆使して、記憶・学習や情動などの高次脳機能の発現機構と神経機能の異常による精神神経疾患の発症機構の解明を目指す。

Publication list

Arima-Yoshida, F., Raveau, M., Shimohata, A., Amano, K., Fukushima, A., Watanabe, M., Kobayashi, S., Hattori, S., Usui, M., Sago, H., Mataga, N., Miyakawa, T., Yamakawa, K. and Manabe, T. Impairment of spatial memory accuracy improved by *Cbr1* copy number resumption and GABA_B receptor-dependent enhancement of synaptic inhibition in Down syndrome model mice. **Sci. Rep.** 10:14187, 2020.

Katayama, N., Yamamori, S., Fukaya, M., Kobayashi, S., Watanabe, M., Takahashi, M. and Manabe, T. SNAP-25 phosphorylation at Ser187 regulates synaptic facilitation and short-term plasticity in an age-dependent manner. **Sci. Rep.** 7:7996, 2017.

Kobayashi, S., Hida, Y., Ishizaki, H., Inoue, E., Tanaka-Okamoto, M., Yamasaki, M., Miyazaki, T., Fukaya, M., Kitajima, I., Takai, Y., Watanabe, M., Ohtsuka, T. and Manabe, T. The active zone protein CAST regulates synaptic vesicle recycling and quantal size in the mouse hippocampus. **Eur. J. Neurosci.** 44:2272-2284, 2016.

Nakamura T, Arima-Yoshida F, Sakaue F, Nasu-Nishimura Y, Takeda Y, Matsuura K, Akshoomoff N, Mattson S N, Grossfeld P D, Manabe T and Akiyama T. PX-RICS-deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA_A receptor trafficking. **Nat. Commun.** 7:10861, 2016.

Kato H K, Watabe A M and Manabe T. Non-Hebbian synaptic plasticity induced by repetitive postsynaptic action potentials. **J. Neurosci.** 29:11153-11160, 2009.

Nakazawa T, Komai S, Watabe A M, Kiyama Y, Fukaya M, Arima-Yoshida F, Horai R, Sudo K, Ebine K, Delawary M, Goto J, Umemori H, Tezuka T, Iwakura Y, Watanabe M, Yamamoto T and Manabe T. NR2B tyrosine phosphorylation modulates fear learning as well as amygdaloid synaptic plasticity. **EMBO J.** 25:2867-2877, 2006.

Manabe T, Noda Y, Mamiya T, Katagiri H, Houtani T, Nishi M, Noda T, Takahashi T, Sugimoto T, Nabeshima T and Takeshima H. Facilitation of long-term potentiation and memory in mice lacking nociceptin receptors. **Nature** 394:577-581, 1998.

Kobayashi K, Manabe T and Takahashi T. Presynaptic long-term depression at the hippocampal mossy fiber-CA3 synapse. **Science** 273:648-650, 1996.

連絡先

住所：〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東京大学医科学研究所 3 号館 2 階南側
E-mail: tmanabe-tky@umin.ac.jp

Child Neuropsychiatry

こころの発達医学

准教授 金生 由紀子 Yukiko Kano
<http://childpsy.umin.jp/index.html>



研究概要

自閉症や注意・欠如多動症（ADHD）などの発達障害をはじめ、「きれる」子ども、児童虐待などこころの発達の問題は増加の一途をたどっており、医学・医療により強力な対応が求められています。一方、脳神経医学の視点からこころの発達を捉え、臨床と研究を結びつける試みは十分ではなかったと言わざるを得ません。そのような現状に対応すべく、2010年4月にこころの発達医学分野が脳神経医学専攻統合脳医学講座に新設されました。大学院医学系研究科で児童精神科医が教室主任を務める本格的な児童精神医学教室としては我が国で最初です。これまで約40年間にわたり医学部附属病院の精神神経科小児部、さらには「こころの発達」診療部として児童精神医学に携わり、研究体制の充実を目指してきたことがようやく形になり、一歩ずつ前進しているところです。

研究対象としている主な疾患は、自閉症を中心とする自閉スペクトラム症、ADHD、重症なチック症であるトゥレット症候群、児童思春期強迫症（OCD）であり、対象のリクルートにあたっては、医学部附属病院こころの発達診療部を臨床フィールドとして活用しています。現在実際に採用している研究手法は、1）客観的（科学的）な臨床評価に基づく精神・行動指標の解析、2）神経心理学、3）脳神経画像、4）遺伝子、5）介入研究です。これらの研究の多くは協力関係にある精神医学教室との連携の下で行われていて、人的交流も知識の交流も活発です。

脳神経医学に関わる研究室が多数活動している中で、こころの発達医学分野が存在している理由としては、精神医学に発達の観点を導入する必要があると認められたからと考えています。精神（こころ）の基盤にある脳、その構造・機能が環境との相互の関係の中で発達していき、その過程で様々な偏りや問題を呈してくる状態を科学的に捉えることをその使命としています。主導的に研究を推進できるような力を十分に身につけた児童精神科医、臨床と連携できる脳とこころの発達の研究者などを養成して、この分野の基礎と臨床の橋渡しをして研究の発展に貢献したいと思っています。

研究項目

- トゥレット症候群、児童思春期 OCD の疫学、臨床評価、神経心理、遺伝要因、治療の検討
- 自閉スペクトラム症、ADHD、トゥレット症候群に関する脳画像解析
- 自閉スペクトラム症、トゥレット症候群の遺伝・環境要因の検討
- ADHD に対する薬物療法及びペアレントトレーニングの効果予測指標の開発
- 自閉スペクトラム症の治療教育及び集団認知行動療法の効果の検証
- 発達障害成人の臨床評価及び心理教育の検討

Publication list

Kano Y, Fujio M, Kaji N, Matsuda N, Nonaka M, Kono T. Changes in Sensory Phenomena, Tics, Obsessive-Compulsive Symptoms, and Global Functioning of Tourette Syndrome: A Follow-Up After Four Years. *Front Psychiatry*. 11: 619, 2020.

KMatsuda N, Nonaka M, Kono T, Fujio M, Nobuyoshi M, Kano Y. Premonitory Awareness Facilitates Tic Suppression: Subscales of the Premonitory Urge for Tics Scale and a New Self-Report Questionnaire for Tic-Associated Sensations. *Front Psychiatry*. 11: 592, 2020.

Eriguchi Y, Aoki N, Kano Y, Kasai K. Rotational plane-wise analysis of angular movement of neck motor tics in Tourette's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 108: 110092, 2020.

Kimura Y, Ikegaya N, Iijima K, Takayama Y, Kaneko Y, Omori M, Kaido T, Kano Y, Iwasaki M. Withdrawal of deep brain stimulation in patients with gilles de la tourette syndrome. *Mov Disord*. 34(12): 1925-1926, 2019.

Goto R, Fujio M, Matsuda N, Fujiwara M, Nobuyoshi M, Nonaka M, Kono T, Kojima M, Skokauskas N, Kano Y. The effects of comorbid Tourette symptoms on distress caused by compulsive-like behavior in very young children: a cross-sectional study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 13: 28, 2019.

Owada K, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuh T, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H. Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain*. 142(7): 2127-2136, 2019.

Hamamoto Y, Fujio M, Nonaka M, Matsuda N, Kono T, Kano Y. Expert consensus on pharmacotherapy for tic disorders in Japan. *Brain Dev*. 41(6): 501-506, 2019.

Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Gonoi W, Takao H, Kasai K, Abe O, Kano Y, Yamasue H. Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*. 29(6): 2524-2532, 2019.

Tanaka SC, Yahata N, Todokoro A, Kawakubo Y, Kano Y, Nishimura Y, Ishii-Takahashi A, Ohtake F, Kasai K. Preliminary evidence of altered neural response during intertemporal choice of losses in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 8(1): 6703, 2018.

Todokoro A, Tanaka SC, Kawakubo Y, Yahata N, Ishii-Takahashi A, Nishimura Y, Kano Y, Ohtake F, Kasai K. Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 72(8): 580-590, 2018.

Kano Y, Matsuda N, Nonaka M, Fujio M, Kono T, Kaido T. Sensory phenomena and obsessive-compulsive symptoms in Tourette syndrome following deep brain stimulation: Two case reports. *J Clin Neurosci*. 56: 199-201, 2018.

Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H. Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. *PLoS One*. 13(1): e0190442, 2018.

連絡先 E-mail: kano-tyk@umin.ac.jp

Neuropsychiatry

精神医学

教授 笠井 清登 Kiyoto Kasai
<http://npsy.umin.jp/>



研究概要

一般人口における精神疾患の生涯有病率は 46.4%にも上ります。疾患による社会的損失の指標である DALYs によれば、精神疾患は全疾患中トップの損失であり、特に 10-20 代の若年で占有率が大きくなります。これは、精神疾患を持つ人の 1/2 が 10 代までに、3/4 が 20 代までに初発し、慢性に経過することによります。このように、精神疾患は有病率が高く、社会的損失が極めて高いため、ガン、生活習慣病と並ぶ三大国民病といっても過言ではなく、早期介入によるその克服は国家的課題です。

このような背景から、当教室では統合失調症、気分障害、発達障害などを対象として、ニューロイメージング研究、コホート研究、遺伝子研究、モデル動物研究、心理社会的介入研究などを駆使した統合的アプローチを行うことにより、精神疾患の克服を目指しています。

具体的には、統合失調症の前駆状態から初発統合失調症に至る進行性脳病態をターゲットとした早期診断法・治療法開発研究、統合失調症や思春期のこころの発達についてのニューロイメージング研究・健常コホート研究・遺伝子研究・モデル動物の統合的研究、精神疾患における医療機器や薬剤の診断・治療への有効性を確立するための臨床試験などを行い、最終的には当事者の利益に結実させることを目標としています。中学や高校のこころの健康授業の開発や効果検証、22q11.2 欠失症候群の心理社会的ニーズの質的研究など、教育、心理、社会分野にも研究の幅を広げています。

当教室は研究者育成にも力を入れています。大学院生に対し、研究デザイン策定、統計学的解析、英文論文執筆・リバイズ、倫理規定の遵守、倫理委員会への申請書作成などを実践的に指導する clinical research training program (CRTP)、大学院生リトリート、集談会などの教育プログラムも豊富に提供しています。

臨床医出身の方々はもちろんですが、最近は分子生物学や実験心理、臨床心理・精神保健福祉系の若手も増えてきております。

研究項目

神経画像・神経生理計測による精神疾患の病態解明、補助診断法開発

MRI、fMRI、NIRS、脳波計測などのマルチモダリティ脳画像解析、NIRS を用いた精神疾患の補助診断法の開発、各種介入による精神疾患の改善と神経画像を用いた効果予測・判定法の開発、神経画像のデータベース整備（先端バイオイメージング支援プラットフォーム <http://www.nibb.ac.jp/abis/about-support/mri/m03>）などに取り組んでいます。日本を含めたアジア諸国の研究施設が参画する Asian Consortium on MRI studies in Psychosis (ACMP) コンソーシアムや本学 IRCN（ニューロインテリジェンス国際研究機構）との連携も行っております。

社会精神医学研究

思春期のこころの発達に関する一般住民を対象とする大規模コホート研究（新学術領域研究「思春期主体価値」<http://value.umin.jp>；東京ティーンコホート <http://ttcp.umin.jp/>）、精神疾患に対する心理社会的介入の効果研究、大震災後のこころの問題に関する疫学研究、統合失調症における主観的リカバリーの質的研究、精神病の多様なリスク因子とその予後の検討、22q11.2 欠失症候群を有する AYA 世代の心理社会的支援を目指した質的・量的研究、中学・高校生を対象としたこころの健康教育教材の開発研究などに取り組んでいます。

血液、死後脳サンプルを用いた、精神疾患のゲノム・エピゲノム研究

マイクロアレイを活用したゲノムワイド関連研究、次世代シーケンサーを活用した変異の探索、分子マーカー探索のためのオミックス解析などを進めています。こころの発達医学分野との連携も盛んです。

基礎神経科学研究

主に精神神経疾患モデル動物を用いて、分子病態の理解・新規治療法の開発を目的として研究を行っています。細胞レベルからモデル動物を対象として、組織学・分子生物学・電気生理学・行動学的な解析を行うことにより、精神疾患を分子から行動レベルまで統合的に理解することを目指しています。トランスレータブルな脳指標の開発など、患者—ヒト—非ヒト霊長類—マウスにおける双方向性のトランスレーショナルアプローチにも取り組んでおり、医学部の神経科学系研究室との連携も盛んです。

Publication list

Bundo M, et al: Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. **Mol Psychiatry**. 2021 Apr 20.

ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group: Association of structural magnetic resonance imaging measures with psychosis onset in individuals at clinical high risk for developing psychosis: An ENIGMA Working Group mega-analysis. **JAMA Psychiatry**. 78: 753-766, 2021.

Tada M, et al: Global and parallel cortical processing based on auditory gamma oscillatory responses in humans. **Cereb Cortex**. 2021 Apr 28.

Koshiyama D et al: White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. **Mol Psychiatry**. 2020 Apr;25(4):883-895.

Ando S, et al; TTC Scientific and Data Collection Team: Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). **Int J Epidemiol**. 48(5):1414-1414g, 2019.

連絡先 E-mail: JIMU-PSY@h.u-tokyo.ac.jp

Neurology

神経内科学

教授 戸田 達史 Tatsushi Toda
<http://square.umin.ac.jp/neurotky/>



研究概要

神経内科学教室では、さまざまな神経疾患の診療と密接にリンクした視点から、研究を推進しています。かつては、神経疾患の多くは原因が不明で、診断することや疾患を分類することが非常に困難であったわけですが、MRI による画像診断、さらに PET、functional MRI などさまざまな機能画像解析などの研究の進歩、遺伝子やタンパクを基盤とする分子レベルの病態解析の進歩、分子免疫学の進歩などにより、神経疾患の理解は急速に深まってきています。これまでの研究は病因の解明をめざす研究が中心でしたが、今や病気の治療法開発をめざす研究が大きく発展しつつあります。

神経内科学教室では、分子遺伝学、神経生化学、神経薬理学、神経生理学、脳機能イメージング、神経病理学、神経免疫学などの分野で活発な研究が行われています。具体的には、病因遺伝子が解明された神経疾患に対する治療法開発の研究、病因が不明の孤発性神経疾患の病因解明研究、磁気刺激や functional MRI を基盤とする脳機能解析、神経筋疾患の病理学的研究などが展開されています。

分子遺伝学的研究を例にあげますと、遺伝性神経変性疾患については、病態機序の解明から治療薬開発に向けた研究を活発に進めています。さらに、平成 23 年より、東大病院ゲノム医学センターを設立し、次世代シーケンサーを駆使した大規模ゲノム解析研究が展開され、遺伝性疾患の病因遺伝子の解明、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子の解明、分子病態機序の解明を目指した研究が活発に展開されています。

神経内科学教室では、「ベッドサイドからベンチへ、そして、ベンチからベッドサイドへ」というキャッチフレーズのもとに、病気の原因を解明すること、そして、病気の治療、病気の予防に貢献できることを究極の目標にして研究を進めています。

研究項目

- 分子病態治療学研究
- 分子遺伝学的研究（大規模ゲノム解析研究、疾患関連遺伝子の解明、病態後序の解明）
- 神経変性疾患の生化学的研究
- 神経疾患の免疫学的研究（自己抗体、糖鎖解析）
- 神経生理学的研究（磁気刺激、近赤外線、脳磁図、PET、fMRI）
- 病理学的研究（神経筋生検、病理学的研究、免疫組織学的研究、画像解析）
- 多施設共同研究（臨床研究、臨床治験）
- 新規治療法開発研究

Publication list

Satake W, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature Genet.* 41:1303-1307, 2009.

Taniguchi-Ikeda M, et al. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature* 478:127-131, 2011.

Mitsui J, et al. Mutations of COQ2 in familial and sporadic multiple system atrophy. *New Engl. J. Med.* 369:233-44, 2013.

Hamada M, et al. Two Distinct Interneuron Circuits in Human Motor Cortex Are Linked to Different Subsets of Physiological and Behavioral Plasticity. *J Neurosci* 34: 12837-12849, 2014.

Kanagawa M, et al. Identification of a Post-translational Modification with Ribitol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy. *Cell Reports* 14:2209-2223, 2016.

Ikenaga, et al. Clinicopathological features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology. *Neurology* 89:1060-1068, 2017.

Mano T, et al. Neuron-specific methylome analysis reveals epigenetic regulation and tau-related dysfunction of BRCA1 in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114:E9645-E9654, 2017.

Ishiura H, et al. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 50:581-590, 2018.

Uenaka T, et al. In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 27:3974-3985, 2018.

Ishiura H, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* 51:1222-1232, 2019.

Matsukawa T, et al. Clinical efficacy of hematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications* 2020 2(1):fcz048.

Naito T, et al. A deep learning method for HLA imputation and trans-ethnic MHC fine-mapping of type 1 diabetes. *Nat Commun* 12:1639, 2021.

連絡先 E-mail: neuro-ikyoku@umin.ac.jp

Neurosurgery

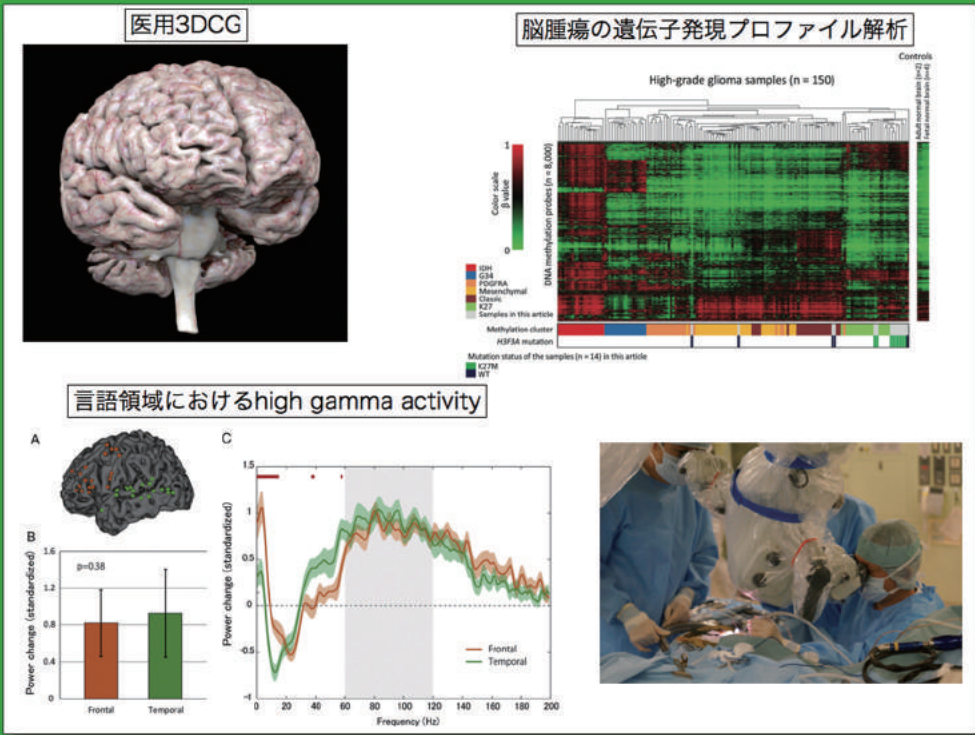
脳神経外科学

教授 齊藤 延人 Nobuhito Saito
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/>



研究概要

脳の世紀といわれる 21 世紀において、神経科学を外科的な側面から追究すべく臨床・研究・教育を行っている。頭蓋底腫瘍や悪性神経膠腫等の集学的治療に代表される高度な臨床医療、また臨床から派生する脳腫瘍や神経幹細胞の実験的研究を行っている。



研究項目

- 治療困難な良性・悪性頭蓋底腫瘍・頭蓋底血管病変に対する治療法の開発
- 脳血管疾患・良性脳腫瘍の遺伝子解析・発症メカニズムの解明
- てんかんを含めた機能脳神経外科治療の開発
- 脳腫瘍のマルチオミクス解析（遺伝子解析）
- 悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発
- 脳腫瘍を特異的に標識する新規蛍光プローブの開発
- 脳腫瘍のラジオゲノミクス解析
- ガンマナイフの臨床研究
- 脳神経外科手術における脳機能画像の研究
- VR 技術を用いた手術シミュレーション法の開発

Publication list

Kitagawa Y, Tanaka S, Kuriki Y, Yamamoto K, Ogasawara A, Nejo T, Matsuura R, Koike T, Hana T, Takahashi S, Nomura M, Takayanagi S, Mukasa A, Kamiya M, Urano Y, and Saito N. Spray Fluorescent Probes for Fluorescence-Guided Neurosurgery. *Front Oncol* 9: 727, 2019.

Ishishita Y, Kunii N, Shimada S, Ibayashi K, Tada M, Kirihara K, Kawai K, Uka T, Kasai K, and Saito N. Deviance detection is the dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study. *Hum Brain Mapp* 40(4): 1184-1194, 2019.

Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Kanamori M, Tominaga T, Maehara T, Nakada M, Kanemura Y, Asai A, Takeshima H, Hirose Y, Iuchi T, Nagane M, Yoshimoto K, Matsumura A, Kurozumi K, Nakase H, Sakai K, Tokuyama T, Shibui S, Nakazato Y, Narita Y, Nishikawa R, Matsutani M, and Ichimura K. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol* 21(12): 1565-1577, 2019.

Nomura M, Saito K, Aihara K, Nagae G, Yamamoto S, Tatsuno K, Ueda H, Fukuda S, Umeda T, Tanaka S, Takayanagi S, Otani R, Nejo T, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Omata M, Higuchi F, Nakamura T, Muragaki Y, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Saito N, Aburatani H, and Mukasa A. DNA demethylation is associated with malignant progression of lower-grade gliomas. *Sci Rep* 9(1): 1903, 2019.

Shono N, Kin T, Nomura S, Miyawaki S, Saito T, Imai H, Nakatomi H, Oyama H, and Saito N. Microsurgery Simulator of Cerebral Aneurysm Clipping with Interactive Cerebral Deformation Featuring a Virtual Arachnoid. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 14(5): 579-589, 2018.

連絡先 E-mail: nsaito-tyk@umin.net

Biomedical Neural Dynamics

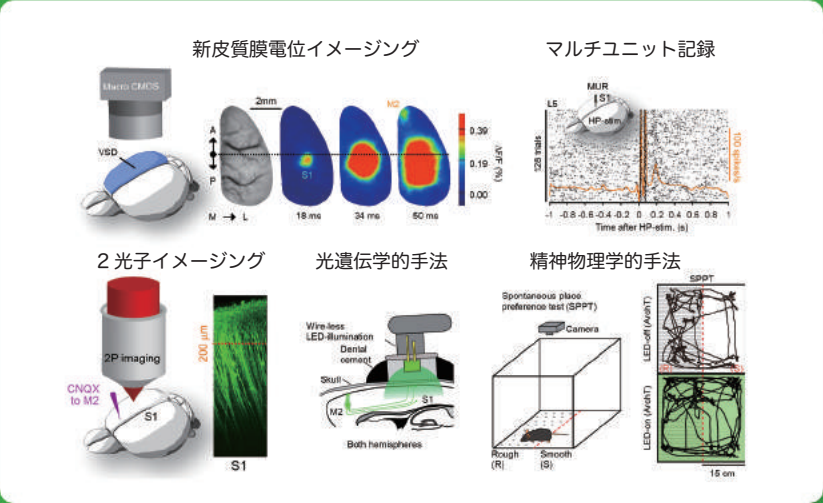
神経動態医科学

連携教授 村山 正宜 Masanori Murayama
理研-脳神経科学研究センター
<https://murayamalab.riken.jp>



研究概要

当研究室では、知覚のセントラルドグマの解明を目指しています。外界情報は末梢の固有器官を通して脳に入り、逐次的・並列的に処理されます。この情報が、どこかの脳領域に到達し、ある種の神経活動が誘起された瞬間、我々は外界情報を知覚すると考えられています。では、知覚を直接的かつ最終的に誘起する脳領域はどこでしょうか。一領域なのか、多領域なのか（領域の疑問）。一領域なら、そこに到達するまでの経路は。多領域なら同期活動が必要なのかどうか（情報の流れの疑問）。こういった神経活動が知覚を引き起こすのか。細胞体の連続発火なのか、樹状突起スパイクなのか、またはグリア細胞の活動か（細胞活動の疑問）。どの程度の細胞が活動すれば知覚になるのか（閾値の疑問）。そもそも中枢神経系を研究するだけで知覚メカニズムを解明できるのか。我々はこれらの疑問を解明したいと考えています。五つある知覚の内、我々は触知覚（体性感覚）を扱います。正常な触知覚の脳内メカニズムの研究に軸を置っていますが、このメカニズムは、病理的な知覚、例えば慢性疼痛、皮膚炎などの痒覚、体感幻覚などにも関連している可能性があります。そこで当研究室ではこれら病理状態における触知覚メカニズムの研究も進めています。研究手法としては、精神物理学や多様な神経生理学的手法を組み合わせ、必要であれば新しい手法を独自に開発しながら研究を進めております。



研究 項目

生理条件下における触知覚の皮質メカニズム

- 高次脳領域からの体性感覚野へのトップダウン入力への役割
- 高次視床から体性感覚野への入力への役割
- 皮質錐体細胞の樹状突起スパイクの役割

睡眠を利用した触知覚記憶の固定化メカニズム

- 皮質トップダウン入力とその受け手である樹状突起活動の役割
- 情動が記憶の固定化に与える影響。その回路メカニズム

病理的条件下における触知覚メカニズム

- 慢性疼痛の皮質メカニズム
- 痒覚の皮質メカニズム
- 体感幻覚の皮質メカニズム

新手法の開発

- 広視野2光子顕微鏡の開発

ハードコア神経生理学を標榜とし、単一神経細胞、局所回路、広域回路レベルで神経活動を捉えます。生理的、病理的状态における触知覚関連の回路メカニズムの差異や共通部分に着目することで、知覚のセントラルドグマの解明を目指します。

Publication list

Ota K, Oisi Y, Suzuki T, Ikeda M, Ito Y, Ito T, Uwamori H, Kobayashi K, Kobayashi M, Odagawa M, Matsubara C, Kuroiwa K, Horikoshi M, Matsushita J, Hioki H, Ohkura M, Nakai J, Oizumi M, Miyawaki A, Aonishi T, Ode T and Murayama M: Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas. **Neuron** 109 (11) 1810-1824.e9 2021.

Miyamoto D, Hirai D and Murayama M: The Roles of Cortical Slow Waves in Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. **Front Neural Circuits** 11:92, 2017.

Miyamoto D, Hirai D, Fung A, Inutsuka A, Odagawa M, Suzuki T, Boehringer R, Adaikkan C, Matsubara C, Matsuki N, Fukai T, McHugh T, Yamanaka A and Murayama M: Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory. **Science**, 352(6291):1315-8, 2016.

Manita S, Suzuki T, Homma C, Matsumoto T, Odagawa M, Yamada K, Ota K, Matsubara C, Inutsuka A, Sato M, Ohkura M, Yamanaka A, Yanagawa Y, Nakai J, Hayashi Y, Larkum ME and Murayama M: A top-down cortical circuit for accurate sensory perception. **Neuron** 86(5):1304-16, 2015.

Palmer LM, Schulz JM, Murphy SC, Ledergerber D, Murayama M and Larkum ME: The cellular basis of GABA_B-mediated interhemispheric inhibition. **Science**, 335(6071), 989-93, 2012.

Murayama M, Pérez-Garci E, Nevian T, Bock T, Senn W and Larkum ME: Dendritic encoding of sensory stimuli controlled by deep cortical interneurons **Nature** 457, p1137-1141, 2009.

連絡先 住所：〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1 理化学研究所 脳神経科学研究センター
E-mail: masanori.murayama@riken.jp

