

設置の背景・概要 等

神経変性疾患の多くは難病に指定され、予後は必ずしも良好ではない。この神経変性疾患について十分な理解を進めるため、本プロジェクトでは、1) 形態解析：モデル動物やiPS細胞を使って生化学的な解析を実施することに加え、電子顕微鏡レベルの解析を行なう。2) cell biology及び分子生物学的機能解析を行う。

神経疾患モデルマウスと形態解析の技法の開発：神経変性疾患には、特徴的な封入体を伴うことが多い。その分布は臨床症状の責任部位に一致している。そして封入体に含まれる蛋白成分は、パーキンソン病の場合は、 α -シヌクレインであり、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症であればタウ蛋白、そして筋萎縮性側索硬化症であれば、TDP-43である。このように部位特異的に異なる蛋白の凝集により疾患が規定されていると言える。このことは単に生化学的・分子生物学的手法のみでは、真の病態絵図を明らかにすることは困難である。実際、パーキンソン病と多系統萎縮症は同じ α -シヌクレインがそれぞれ蓄積するものの変性の主体はパーキンソン病は神経細胞であり、多系統萎縮症はオリゴデンドログリアである。この違いは凝集する α -シヌクレインの構造上の違いを反映している可能性がある。つまり形態学なくては詳細な病態解明には繋がらないことを意味している。生物学的手法とミクロ及びマクロにおける形態学的手法を融合した解析を行うことは必要十分であり、本講座はこれまでの内山安男特任教授の5年間の成果からもこの両手法を使った解析は実現可能である。

この神経変性疾患について十分に理解を進めるため、本寄付講座では、以下の教育指導を目的とする。

1) 形態解析のできる人材の養成：モデル動物やiPS細胞を使って生化学的な解析を実施することに加え、電子顕微鏡レベルの解析を行なう。形態解析は、重要な研究手法であるが、神経疾患の微細形態を解析できる人材は日本のみならず世界中で払底している。このため、教育指導に力点を置く。具体的には、以下の技術指導を行う。

I. 実験動物の超微形態解析：灌流固定法、組織の細切と電子顕微鏡用樹脂への包埋、薄切、電子染色、検鏡を実施、

II. 電子顕微鏡レベルの免疫染色：凍結薄切-金コロイド法を中心に実施、

III. 培養細胞の電子顕微鏡法：iPS細胞を初め培養細胞を用いて (I) と (II) を実施する。

2) 中枢神経系 (CNS) の神経細胞のcell biology及び分子生物学的機能解析を行う。

区分	番号	学位論文	全著者名、論文名、掲載誌名、掲載年；巻（号）：ページ番号	国際共同
英文原著	1		Piao X, Miura R, Miyake S, Komazawa-Sakon S, Koike M, Shindo R, Takeda J, Hasegawa A, Abe R, Nishiyama C, Mikami T, Yagita H, Uchiyama Y, Nakano H (2019) Blocade of TNF receptor superfamily 1 (TNFR1)-dependent and TNFR1-independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. J Allergy and Clin Immunol 143: 213-228 e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.043. Epub 2018 Mar 27	
英文原著	2		Segawa K, Yanagihashi Y, Yamada K, Suzuki C, Uchiyama Y, Nagata S (2018) Phospholipid flippases enable precursor B cells to flee entosis. Proc Natl Acad Sci USA, 115:12212-12217, doi: 10.1073/pnas.1814323115. Epub 2018 Oct 24.	

英文原著	3		Shimada Y, Shimura H, Tanaka R, Yamashiro K, Koike M, Uchiyama Y, Urabe T, Hattori N (2018) Phosphorylation recombinant HSP27 protects the brain and attenuates blood-brain barrier disruption following stroke in mice receiving intravenous tissue-plasminogen activator. Plos One 13(5):e0198039. doi: 10.1371/journal.pone.0198039. eCollection
英文原著	4		Ogawa Y, Yamaguchi J, Yano M, Uchiyama Y, Okano H (2018) Elavl3 regulates the neuronal polarity through the alternative splicing of an embryo-specific exon in ankyrinG. Neurosc Res 135:13-20, doi: 10.1016/j.neures.2018.03.008
英文原著	5		Ogawa Y, Kakumoto K, Yoshida T, Kuwako K-I, Miyazaki T, Yamaguchi J, Konno A, Hata J, Uchiyama Y, Hirai H, Watanabe M, Darnell R, Okano H, Okano H (2018) Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons. Scientific Rep (2018) 8:2722 DOI:10.1038/s41598-018-21130-5
英文原著	6		Tanida-Miyake E, Koike M, Uchiyama Y, Tanida I (2018) Optimization of mNeonGreen for Homo sapiens increases its fluorescent intensity in mammalian cells. PLOS ONE, 17:e0191108. doi: 10.1371/journal.pone.0191108. eCollection
英文原著	7		Komine O, Yamashita H, Fujimori-Tonou N, Koike M, Jin S, Moriwaki Y, Endo F, Watanabe S, Uematsu S, Akira S, Uchiyama Y, Takahashi R, Misawa H, Yamanaka K (2018) Innate immune adaptor TRIF deficiency accelerates disease progression of ALS mice with accumulation of aberrantly activated astrocytes. Cell Death Differ doi: 10.1038/s41418-018-0098-3
英文原著	8		Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N (2018) Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. Sci Rep 8: 2813, doi: 10.1038/s41598-018-21325-w.
英文原著	9		Yamaguchi Y, Suzuki C, Nanao T, Kakuta S, Ozawa K, Tanida I, Sunabori T, Saitoh T, Komatsu M, Tanaka K, Aoki S, Sakimura K, Uchiyama Y: (2018) Atg9a deficiency causes axon-specific lesions including neuronal circuit dysgenesis. Autophagy14: 764-777, doi: 10.1080/15548627.2017.1314897