

私立大学研究ブランディング事業 28年度の進捗状況

学校法人番号	131025	学校法人名	順天堂		
大学名	順天堂大学				
事業名	脳の機能と構造を視る: 多次元イメージングセンター				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	3586人
参画組織	大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター、大学院スポーツ健康科学研究科スポーツ健康医科学研究所				
事業概要	<p>順天堂大学の特色ある研究として脳の病態研究をあげることができる(clinical neurology分野での研究業績は国内トップクラス)。その飛躍・発展のため、医学・スポーツ健康科学部局横断的な先端的・学際的研究拠点の整備により「脳の構造と機能を視る」を事業テーマに設定する。病態脳から超健康脳までを対象に多次元イメージング技術を開発し、神経疾患の予防・診断・治療法の開発や高次脳機能の解明を目指す。</p>				
①事業目的	<p>①多次元イメージングのためのシーズの整備: 1)超解像顕微鏡の導入と解析系の確立、2)実践的な透明化技術の選定、3)電顕3次元立体再構築技術の確立、4)拡散MRI撮像法の最適化。 ②具体的な研究解析: 1)各種病態モデル動物の作出と解析、2)運動トレーニング負荷、環境エンリッチメント下のマウスの準備、3)患者の画像解析・ゲノミクスデータ取得、4)疾患iPS細胞由来神経系細胞の微細構造解析。</p>				
②28年度の実施目標及び実施計画	<p>①多次元イメージングのためシーズの整備: 超解像顕微鏡を導入し安定したデータ取得を目指す。より実践的でMRIや電顕との相関観察に適した脳透明化技術のプロトコルおよび、既存の収束ガリウムイオンビーム搭載走査電子顕微鏡(FIB/SEM)による脳組織電顕3次元立体構築法、最適な拡散MRI撮像法をそれぞれ確立する。 ②多次元イメージングを用いた研究解析: 神経毒MPTP、6-hydroxydopamine投与によるパーキンソン病モデルマウス、オートファジー関連因子・ゴルジ・リソソーム膜タンパク質の遺伝子改変マウス、脳虚血・水頭症モデル動物について超解像顕微鏡を用いた細胞内小器官やシナプスなどの検討・電顕3次元立体再構築を行う。マウスを用いた運動トレーニング、環境エンリッチメントでの飼育の効果についての評価法の確立を行う。若年性アルツハイマー病、他の認知症疾患(前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症)、家族性水頭症患者において、基礎臨床データの収集、DNA採取、第1回目の脳画像検査(PET、MRI)を実施し、エクソーム解析による原因遺伝子探索を行い、イメージングゲノミクスデータとして統合を図る。神経疾患患者からのiPS細胞の神経分化誘導と特定のニューロンの微細構造解析方法の確立を行う。 ③各年度の目標の達成度の評価法: 年度末にキックオフとしての国際ミーティングを開催し、大学のブランディングの方向性の学内外への周知、多次元イメージング確立の課題・最新技術についての情報交換を行い、学内外の評価委員会に必要に応じて進捗状況を報告し、年1回の評価を受ける。</p>				

③28度の事業成果

①多次元イメージングのためシーズの整備
「MRIによる脳の機能と構造の可視化・定量化とその検証」: 神経放射線科グループ(代表青木)
・次世代拡散MRIの撮像法であるDiffusional Kurtosis Imaging DKI (iNPH: Kamiya K, et al.)や Neurite Orientation dispersion and Density Imaging NODDI (iNPH: Irie R, et al. JJR, Parkinson Dis.: Kamagata K, et al. Eur Rad)による神経変性疾患における変化を報告した。
・透明化したマウス脳の光学顕微鏡像とDTI(Kamagata K, MRMS), NODDI (Sato K, Acta Rad)などの拡散MRIの比較について報告した。Synthetic MRIを用いた多発性硬化症等の疾患における変化を報告した(Hagiwara A, AJNR)。

「疾患モデル動物の脳領域間結合解析手法の開発」: 神経生理学グループ(代表小西)
機能的結合によって脳領域の機能単位を同定するための基本的ツールの整備を行った。特に、小さな脳を対象としたパラメータのチューニングを行った。今後は基本単位から神経回路を再構成する手法を開発し、それを実験データに適用する。また、TMS装置のセットアップを行った。今後はヒトにおける神経回路の検証のために使用する。

「各種オルガネラ異常に基づく病態モデルマウス、疾患iPS細胞の形態学的解析と多次元イメージングのための相関観察法の開発」: 神経機能構造学グループ(代表小池)
・各種オルガネラ機能異常モデルの作出と解析を行った。
1)オートファジー・リソソーム系: プルキンエ細胞特異的カテプシンD、Atg7コンディショナルノックアウト(cKO)マウスにおいて、前者の神経変性がより早く進行することを明らかにした。さらに、中枢神経系特異的p18cKOマウスにおけるオリゴデンドロサイトの分化不全を組織化学的に明らかにした。
2)ゴルジ体: 中枢神経系特異的GPHRcKOマウスにおける神経変性を伴う大脳皮質の薄層化を明らかにした。
3)ミトコンドリア(スポーツ健康科学研究科との共同研究): 高脂肪食負荷マウスの肝臓におけるミトコンドリア小胞体接着関連タンパク質増加の自発及び強制運動による改善効果を明らかにした。
・研究遂行のためのシーズの開発を行った。
1)THプロモーターにAcGFP遺伝子を結合させたプラスミドを作製した。
2)単一mRNAからミトコンドリア局在型pHluorin、mKate2を発現するベクターを作成し、細胞内で両者のミトコンドリアへの局在することを確認した。
3)(ユトレヒト大学との国際共同研究)市販抗体を用いた内在性のLC3の免疫電顕法の最適なプロトコルを確立した。蛍光実体顕微鏡搭載マイクロームの利用により単層培養(神経)細胞でのより簡便な凍結超薄切片作製(flat-embedding法)の流れを確立した。
4)FIB-SEMを用いて准超薄切片で観察した特定の神経細胞について連続像を撮像する流れを確立した。
5)先行論文で発表されたオスミウム耐性蛍光プローブmEOS4bの評価を行い、EGFPに対する大きな利点がないことを見出した。
6)(日立との共同研究)イオン液体処理を行った無包埋凍結超薄切片では、長期間保存後でも電顕観察に耐える微細形態が保持されていることを明らかにした。

②多次元イメージングを用いた研究解析
「パーキンソン病、パーキンソン病類縁疾患における診断及び治療バイオマーカーの同定」: 神経学グループ(代表服部)
・これまでに採取したパーキンソン病患者血液サンプルからメタボロミクス解析を行い、現在論文投稿中である。
・PARK2に関してはメタボロミクスの解析を始めており、カフェイン、酸化ストレスマーカーの変化を同定した。
・その他のパーキンソン症候群、アルツハイマー型認知症についても血液サンプルを採取し解析を始めている。
・PARK2患者における頭部MRI拡散強調画像を行い、鉤状束、放線冠、上縦束、下縦束、下前頭後頭束、内包、小鉗子、脳梁、視床放線、皮質脊髄路などにおいて、radial diffusivityの変化を同定した。

「家族性水頭症の原因遺伝子の探索と水頭症発症機序の解明」: 脳神経外科グループ(代表宮島)
・ヒト交通性家族性水頭症の1家系に、線毛の運動に関与する遺伝子DNAH14の欠損があることを明らかにした。
・ラットH-TXでは、水頭症を発現しているラットに共通している3カ所の遺伝子欠損を明らかにした。

「認知機能の老化メカニズムを関連蛋白遺伝子およびアミロイド代謝から探る」: 精神科グループ(代表新井)
・軽度認知障害(MCI)検出用の簡易スクリーニング法の日本語版を作成し、妥当性を検討する段階に至った。
・advanced glycation end product 受容体遺伝子多型とアルツハイマー病発症の関係を検討し、C allele of rs184003 が ADの発症リスクを高める可能性が示唆された。
・coenzyme A (CoA) synthase(COASY) およびserine protease inhibitor Kunitz type 1(SPINT1)蛋白遺伝子領域のメチル化とアルツハイマー病・MCIとの関係を検討し、両者のメチル化レベルがAD及びMCIの診断指標になりうることを示唆された。
「グリアニューロン相互作用を再現する神経変性疾患iPS細胞モデルの確立」: ゲノム再生医療センターグループ(代表赤松)
・構築したグリア分化誘導法を基盤として中脳領域のマーカーであるOtx2やEn1を発現するグリア細胞を作製中である。
・ヒトiPS由来のニューロンとGFP-Synapsinレポーターを用いて、加齢を促進させる低分子化合物をイメージングサイトメーターにより探索した。その結果、GFP-Synapsinレポーターの発現を上昇させる低分子化合物を3つを同定した。その中の1つを添加した遺伝性パーキンソン病PARK2由来ドーパミン作動性ニューロンでは短期間でニューロンの脱落が起こることを確認した。

「動脈硬化および血管炎症が脳血管性認知症発症に及ぼす影響の解明」: 循環器病学グループ(代表代田)
・ApoE欠損マウスの動脈硬化には、マクロファージ・T細胞・好中球の浸潤が有意に見られることが分かった。また、頸動脈を含めた脳血管の動脈硬化は組織解析で有意に増大していることが分かった。

「運動負荷および環境エンリッチメントによって賦活化する脳領域の網羅的探索」: スポーツ健康学内藤グループ
・運動により賦活化する脳部位の確認
・その運動強度依存性の応答
・運動がグリア系細胞に及ぼす影響
・環境エンリッチメント(ストレス対策)としての運動が脳へ及ぼす影響
・運動の好き嫌いに関する脳内機序
について調べるための基礎実験を行った。

「超健康脳における大脳辺縁皮質-視床下部-脳幹ネットワークの構造と機能」: スポーツ健康科学和気グループ
・オペラント拘束実験装置を用いてラットの頭部を固定した状態で運動中の循環動態をテレメトリーシステムにより計測するシステムを構築することに成功した。

	<p>③各年度の目標の達成度の評価法</p> <p>・平成29年3月21日(火) 順天堂大学私立大学研究ブランディング事業「脳の機能と構造を視る:多次元イメージングセンター」のキックオフシンポジウムを開催した。シンポジウムは、新井 一学長から挨拶があり、続いて本事業の世話人である大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター 内山安男センター長より、事業計画の概要について説明を行った。</p> <p>基調講演1として、National Institutes of Health (NIH) 藤田昌宏先生より、“Positron Emission Tomography –Scaffold of Multimodality Brain Imaging–”について、服部信孝大学院医学研究科神経学・教授からは、基調講演2として“パーキンソン病の発症機序:遺伝性パーキンソン病からのアプローチ”について講演が行われ多次元イメージング確立の課題・最新技術について情報交換を行った。</p> <p>また第2部として、各研究グループから事業の進捗について、外部評価委員の岡部繁男先生(東京大学)、伊佐 正先生(京都大学)に対してポスターによる概要説明が行われ、活発な質疑応答が行われました。各研究グループからの発表に基づき、外部評価委員から講評として、事業はスタートしたばかりではあるが、本事業の成果が、順天堂ブランドとなる開発研究を期待したい旨の報告が行われた。</p> <p>・「学長挨拶(概要):順天堂大学は、平成28年度「私立大学研究ブランディング事業」の支援対象校として選定された。この事業は、学長のリーダーシップの下、全学的な独自色を大きく打ち出す研究に取り組む私立大学に対し、文部科学省が支援する新たな制度である。本学はこれまでに、大学院研究科に設置する10以上の研究センター・研究所で専門性の高い研究を推進してきたが、この中でも本学の特筆すべき研究としてあげられる研究領域に、脳の病態研究をあげることができる。(clinical neurology分野での研究業績は国内トップクラス)。本研究ブランディング事業では、脳の病態研究の飛躍・発展のために、医学・スポーツ健康科学領域の部局横断的で先端的・学際的研究拠点の整備を図り、「脳の構造と機能を視る:多次元イメージングセンター」を事業構想とし、「病態脳」から「超健康脳」までを対象に多次元イメージング技術を駆使して、神経疾患の予防・診断・治療法の開発や高次脳機能を解明し、次世代医療への貢献をめざし、全学を挙げて研究推進・支援する。」旨を報告した。</p>
<p>④28年度の自己点検・評価及び外部評価の結果</p>	<p>(自己点検・評価)</p> <p>進捗状況:事業計画は当初の計画通りに進んでいる。またシンポジウムを開催するなどブランディング活動も計画通りに推移している</p> <p>(外部評価)</p> <p>進捗状況:当初の計画通りに進んでいる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ブランド事業として期待できる学術的で独創性・新規性のあると見込みとして期待できる。 ●研究計画の実現性:概ね実現が期待できる。 ●総合評価:当初計画通りの進捗と考えられる。
<p>⑤28年度の補助金の使用状況</p>	<p>事業経費 計 44,484,869円</p> <p>消耗品費:20,156,249円(試薬・実験動物等)</p> <p>備品: 18,677,711円(蛍光顕微鏡システム他)</p> <p>旅費: 3,127,670円(キックオフシンポジウム招聘旅費他)</p> <p>謝金: 677,055円(キックオフシンポジウム謝金他)</p> <p>その他: 1,846,184円(データ解析委託費他)</p>