

# 文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

## 第87回 新潟大学 脳研究所 (2024.6.28)

**12:05 – 12:10(5分) : 研究所・センターの概要 所長 小野寺 理**

**12:10 – 12:25(15分) : 神経疾患の新／真病態 教授 松井 秀彰**

**頭蓋骨透明化技術「SeeThrough」の開発による  
生体脳内の低侵襲・高解像度イメージング**

**教授 三國 貴康**

**12:25 – 12:45(20分) : 質疑応答**

# 脳の病気の克服を目指す

日本で“唯一”の脳の病気の“臨床と基礎の融合研究拠点”



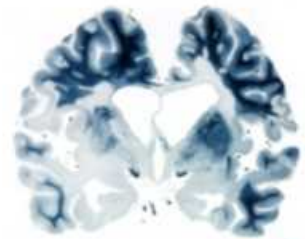
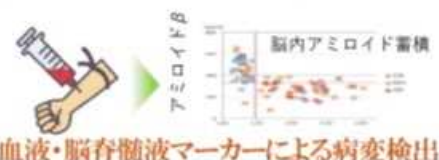
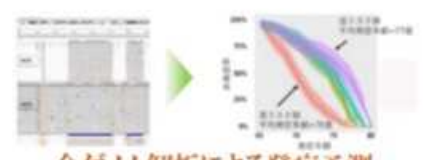
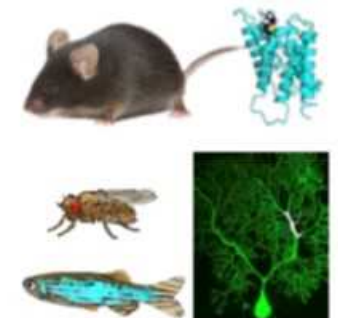
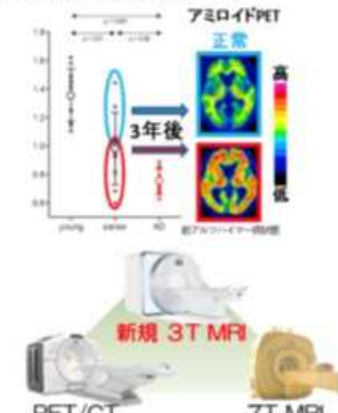
「脳及び脳疾患に関する学理及びその応用の研究」

ひと脳神経組織リソースを活用し、新たに整備した先端的解析技術も駆使し、研究者コミュニティとの共同研究を先導し、ひと脳神経疾患の病態解明と治療法開発を進める。

## 共同利用・共同研究拠点 「病理リソースを活用した脳神経病態共同研究拠点」

本研究所に蓄積されてきた世界有数規模の脳神経病理標本資源と最先端の脳機能画像解析技術を基に、アルツハイマー病等の脳神経疾患に関する脳病理・病態解析、早期診断技術開発、進行抑制治療に向けた橋渡し等の課題を先進的に研究し、その成果を発信するわが国唯一の共同利用・共同研究拠点として、世界をリード。

### 病理リソースを活用した脳神経病態共同研究拠点

<p>①ひと脳疾患標本資源： 世界最大規模 疾患脳ブレイン・バンク</p>  <p>生鮮凍結脳組織 3万点 パラフィンブロック 52万個</p>	<p>②脳疾患ゲノム・生体試料 国内最大バイオマーカーリソース</p>  <p>血液・脳脊髄液マーカーによる病変検出</p>  <p>全ゲノム解析による発症予測</p>	<p>③疾患モデル動物解析 最先端開発技術</p> 	<p>④最先端脳画像</p>  <p>新規 3T MRI PET/CT 7T MRI</p>
---	---	--	--

### 世界最大規模のブレインバンクを移設・拡充



# 本研究拠点で特筆 脳神経病理標本資源

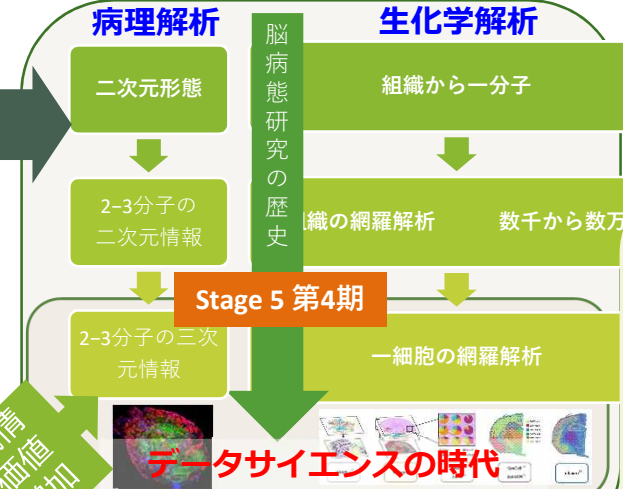
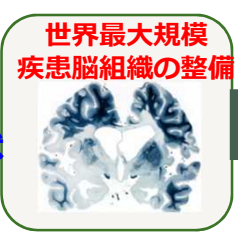
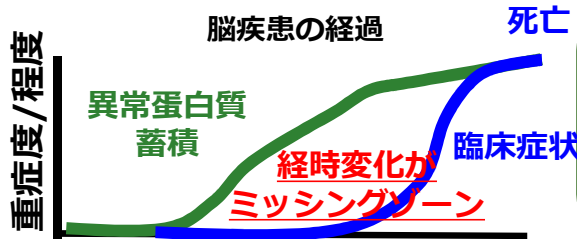
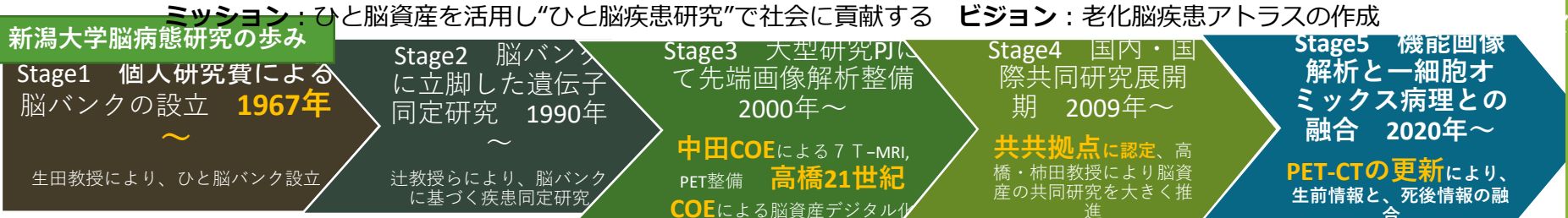
- 年50症例程度の病理解剖を行い、その脳を収集・分析
- 本研究所の**凍結脳標本は、きわめて良質。**
- **新潟県に広く配置**された、疾患脳剖検ネットワーク。
  - 単一医療施設ではなく、**唯一県全体で、システムを構築。**
- **死後数時間以内**で脳や脊髄組織を凍結。
  - 死後経過時間の短縮を行うべく、**24時間出張病理解剖体制**を整備。
  - サンプルの調製についても、最善の注意の下に行っている。
  - 技術職員を初め、職員の配置に留意している。
- **稀少疾患**の脳の収集にも鋭意取り組んでいる。



# 認知症共生社会の道標となる“脳地図”の作製を起点とする産業連携・人材育成組織整備 —分子・機能情報を統合した21世紀ブロードマン脳地図作製—

## 《概要》

大介護時代の最大の要因である**脳の老化**に対し、全国共同利用・共同研究拠点“**脳研究所**”で整備されてきた、**脳疾患の脳組織資産**を軸に、経済的に持続可能な、**脳老化を最適化した社会**の形成に資する研究を強化する。この為に、**データサイエンス**と、**先端画像解析**の強化を図る。



**第4期中期目標**：脳研究所を起点とした学際的なひと脳の研究展開と社会還元 データサイエンス教育、産学連携によるライフ・イノベーション創出

ひと脳は特殊である  
ひと脳でしか解明できない  
脳組織は、死後しか得られない

**設備要求：研究用PET-CTの更新**  
QSTより教授を招聘、生前脳解析情報の付加による組織資産価値↑・連携機関患者の先端画像統合検査

世界初の老化蓄積蛋白の画像化  
Neuron 2020

	脳組織解析	PET-CT
解像度	細胞内レベル	肉眼レベル
分子解析	すべての分子	特定の数分子
全体像	不可能	可能
病態経時解析	不可能	可能
脳機能解析	不可能	可能

**融合解析“ひと脳疾患アトラス”**

**昨年度脳地図研究の顕著な実績**

- 老化蓄積蛋白質の構造解析 **Nature 2021**
- 脳血管老化の治療薬の発見 **J. Clin Invest 2021**
- DNA由来炎症による脳老化 **Nat. Comm. 2021**
- データサイエンスによる認知症薬開発 **Nature Aging 2022**

**拡充要求**：データサイエンス分野の拡充で、ひと脳資源研究を加速し、国際的成果を上げる

**大学院学位プログラム「ひと脳学」**  
先端研究を通じ人材育成

**ライフ・イノベーションハブ**  
産学連携加速

**教育** **産業**

**脳研究所** **研究**

**脳統合解析センター**

- 統合解析部門
- 画像解析部門
- 核酸情報解析部門
- 社会情報解析部門

**IRCN** **中部大学**

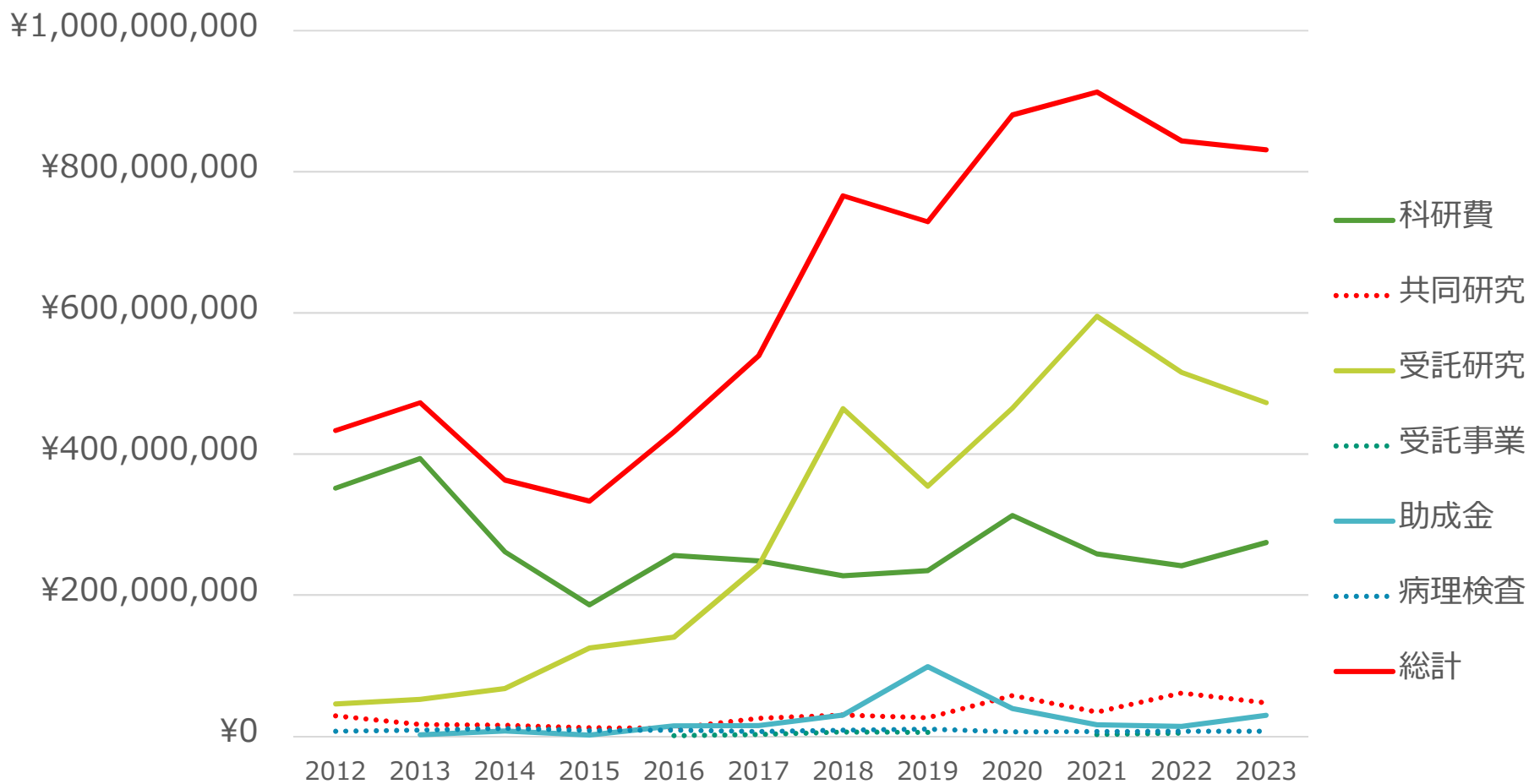
脳病態研究のイノベーション

# 今年度の研究成果

脳神経疾患の国内、国際拠点として、本研究所の脳神経組織・バイオサンプル・モデル動物・イメージング研究の有用性が示された。

- **IF10点以上の雑誌に19報発表。7報が国際共同研究。**
- アルツハイマー病の**バイオサンプル**の国内拠点として国際共同研究に参画  
**Nature**姉妹紙に2報掲載
  - アルツハイマー病の髄液のプロテオミクス研究、画像研究は、いずれも日本のバイオサンプルを集積し、それを、国際共同研究の枠組みに組み入れることが出来たことを示す。
- **良質な脳組織**を用い、ヒト脳のmRNAのロングリード解析の結果を、東京大学との共同研究にて、**Science** 姉妹誌に掲載。
  - 最先端のシーケンス技術と良質なヒト脳組織サンプルの、共同研究により、**新分野開拓**。
- **良質な脳組織**を用い、新たなTau蓄積病の立体構造解析を**PNAS**誌に報告。
  - 本機関の良質な脳組織サンプルが大きく寄与し、構造生物学と病態学が共同する**新分野開拓**。
- **モデル動物**開発にて、IF10点以上の雑誌に3報報告。
- 本研究所
  - パーキンソン病の原因 $\alpha$ シヌクレインの新たなリン酸化部位を見出し、**PNAS**に報告。
  - 独自のALS疾患モデル、免疫性神経疾患病態研究で、**Acta neuropath**誌に報告した。
  - 希少神経疾患と乳癌の病態の共通性解明で **Nat Commun** 誌に報告した

# 競争的資金等の獲得状況



# 競争的資金等の獲得状況

- 若手教員の高額競争的資金の獲得が順調に進んでいる。
  - AMED-CREST、AMED難治性疾患克服研究事業若手枠。
    - AMED-CRESTの代表者は40代、AMED若手枠は30代
    - 40代以下のAMED代表が3名。
  - 基盤研究Bに採択されている准教授4名。
- 基盤研究Aの新規代表に採択
  - 3名(教授10名) が基盤研究Aの代表者である。
- 競争的研究資金が
  - 民間との共同研究受け入れが4700万、
  - 科研費等は全体で22600万円、職員1人当たり、275万、
  - AMED等で、47200万円。

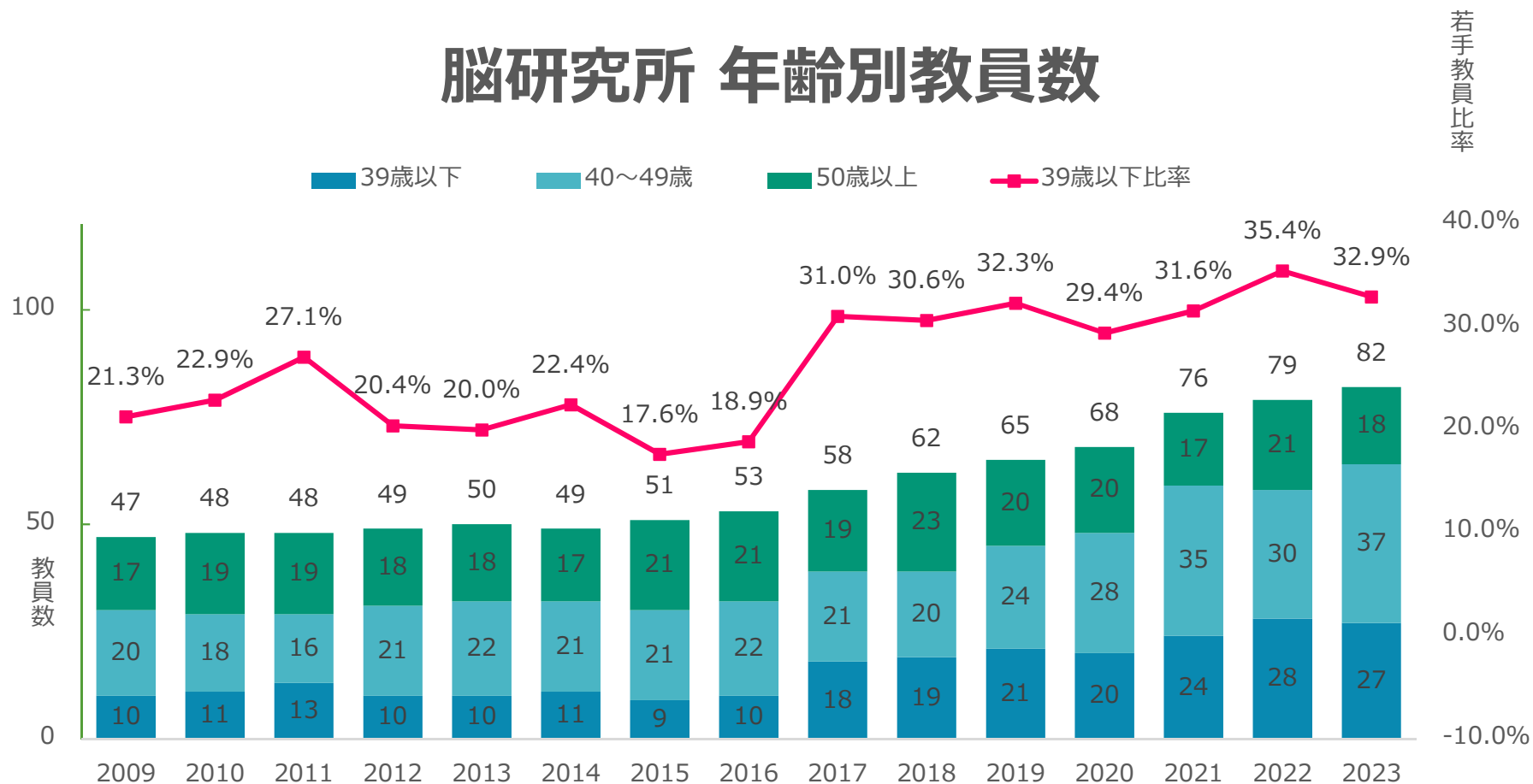


# 若手研究者の育成のための取組

- 若手研究者を対象として、研究資金、解析資金のサポート
- 共同ラボを整備し若手研究者の研究室立ち上げをサポート。
- 各教室に、技術職員雇用費用を支給。
- 所内の、若手研究者間での技術交流、支援が円滑に進むように、若手対象の発表会・交流会。
- 国際交流
  - 「拠点国際シンポジウム」では、若手中心に、著名な外国人研究者を講師として招へいし、同時に国内先端研究者の講演と併せ、学内外から参加した若手研究者の教育・育成と研究者間の交流を図っている。
- 国内他研究所との交流
  - 平成23年度からは毎年、自然科学研究機構生理学研究所と共同(平成27年度よりヒト行動進化研究センター(令和4年度改組)も参加)して「ジョイントシンポジウム」を行い若手研究者の人材育成に努めている。

# 若手研究者の育成のための取組

## 脳研究所 年齢別教員数



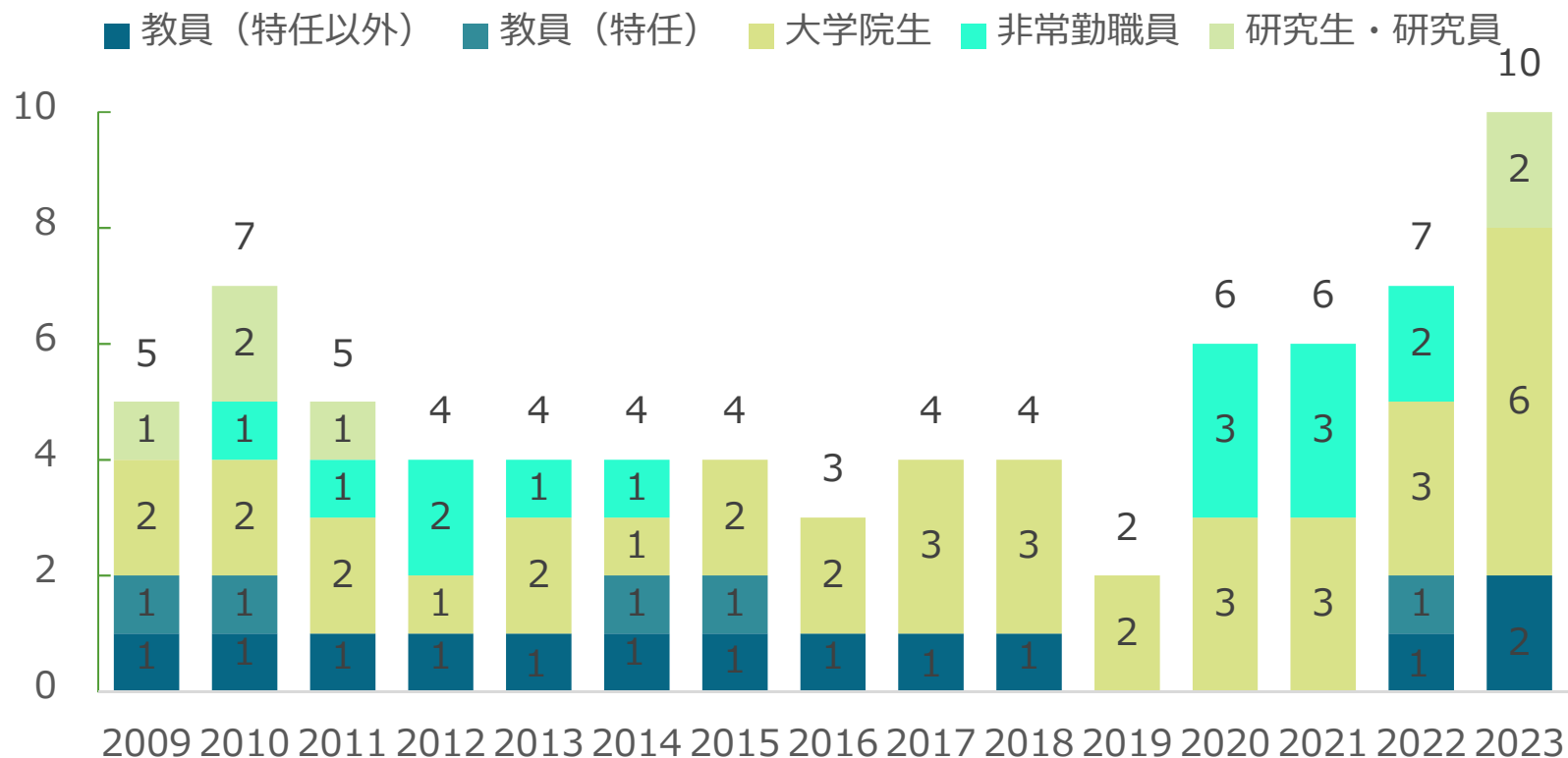
# 競争的資金等の獲得状況

---

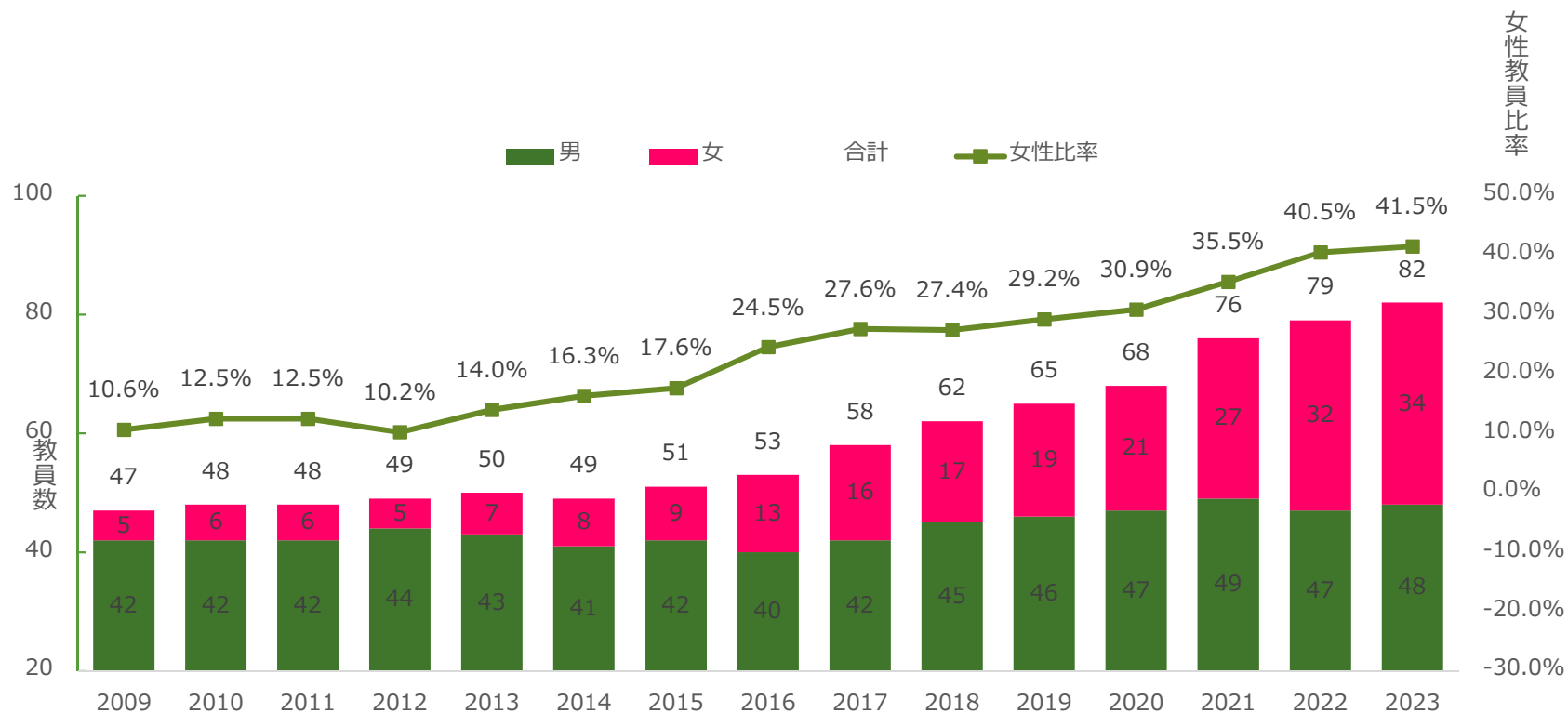
	教授 10名	准教授 16名	講師 1名	助教 21名	総計
AMED	5		<b>1</b>	<b>1</b>	7
学術変革領域研究(A)	3	<b>1</b>			4
基盤研究(A)	3				3
基盤研究(B)	5	<b>4</b>			9
挑戦的研究 (開拓)	1	<b>1</b>			2
創発的研究支援	1				1

# 将来の国際的な研究ネットワークの核となる若手研究者の育成のための取組

## 脳研究所 外国人教員数等



# 脳研究所 女性教員比率



# 拠点としてどのようなミッションを持ち、当該分野を発展させていくのか。



新潟大学のビジョン・ミッション、  
研究の強み・特色を核に、  
研究大学への進化を遂げる質的転換  
を実現するため



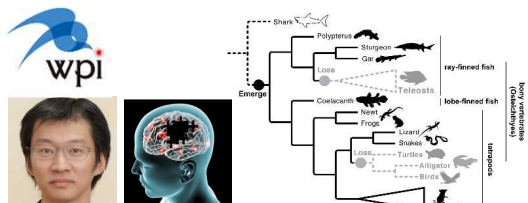
- ✓ 地理的条件にとらわれない、研究の強み・特色の強化を最優先した戦略的連携の実行。特に、国際卓越研究大学レベルの研究機関との相補的・相乗的連携を推進。
- ✓ 研究大学として発展し続けるために必要な「稼ぐ力」を向上させる。その一環として、組織型共同研究へのシフトを加速するとともに、ヒト脳標本リソースの活用方針を産業利用を含めた形に転換。



## 新潟大学 研究力の向上戦略（骨子）

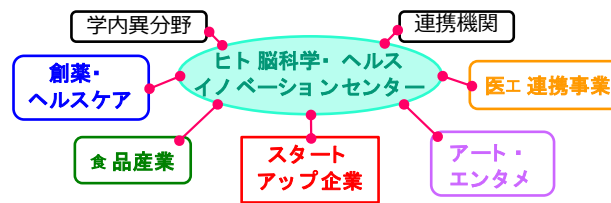
### 戦略1 ヒト脳疾患の起源解明拠点の形成と国際連携研究強化

- ・進化学と脳科学等の融合研究、国際研究拠点形成
- ・これを拡張モデルとした、ライフ・イノベーションにおける国際連携研究の強化



### 戦略2 戦略的連携による研究と産学連携の強化

- ・強み・特色ある分野と他の分野・組織との戦略的連携による研究と産学連携の強化
- ・ヘルス・ライフサイエンス分野におけるイノベーション創出



### 戦略3 大学間連携による研究・産学連携マネジメントの向上

- ・大学間連携による研究・産学連携マネジメントの相補的な向上
- ・高度専門人材がタスクに応じ横断的に活動するための組織改革と人材育成



# 大学として、拠点をどのように位置付け、今後どのように発展させていくのか。

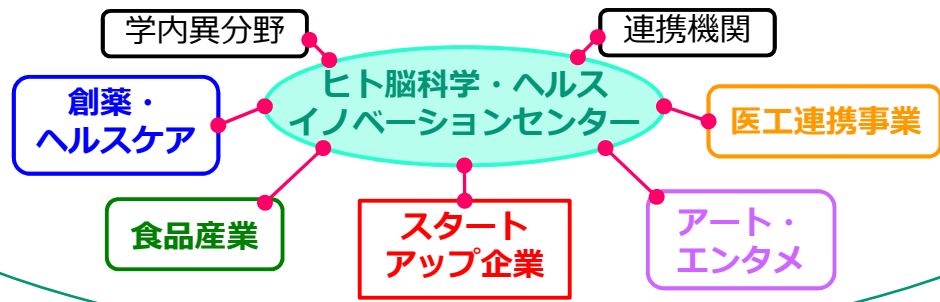


LIH ANNEX



スタートアップ coworking ラウンジ

## 戦略的連携による研究と産学連携の強化



オープンラボ



オープンラボ

## ブレインサイエンスを中心に活動を拡張し、新潟大学の求心力を高めるための施設を整備

**脳標本に代表される  
貴重なリソースを活かした  
共同研究**

コンソーシアム会員企業に、  
リソースの性格から、ここでしか  
できない実験や技術研修を提供

学内研究者にも広く活用、  
脳疾患、健康分野等の  
オープンイノベーションを実現

+ 物理的な既存施設の拡充、集約効果

## 世界最大規模のブレインバンクを移設・拡充

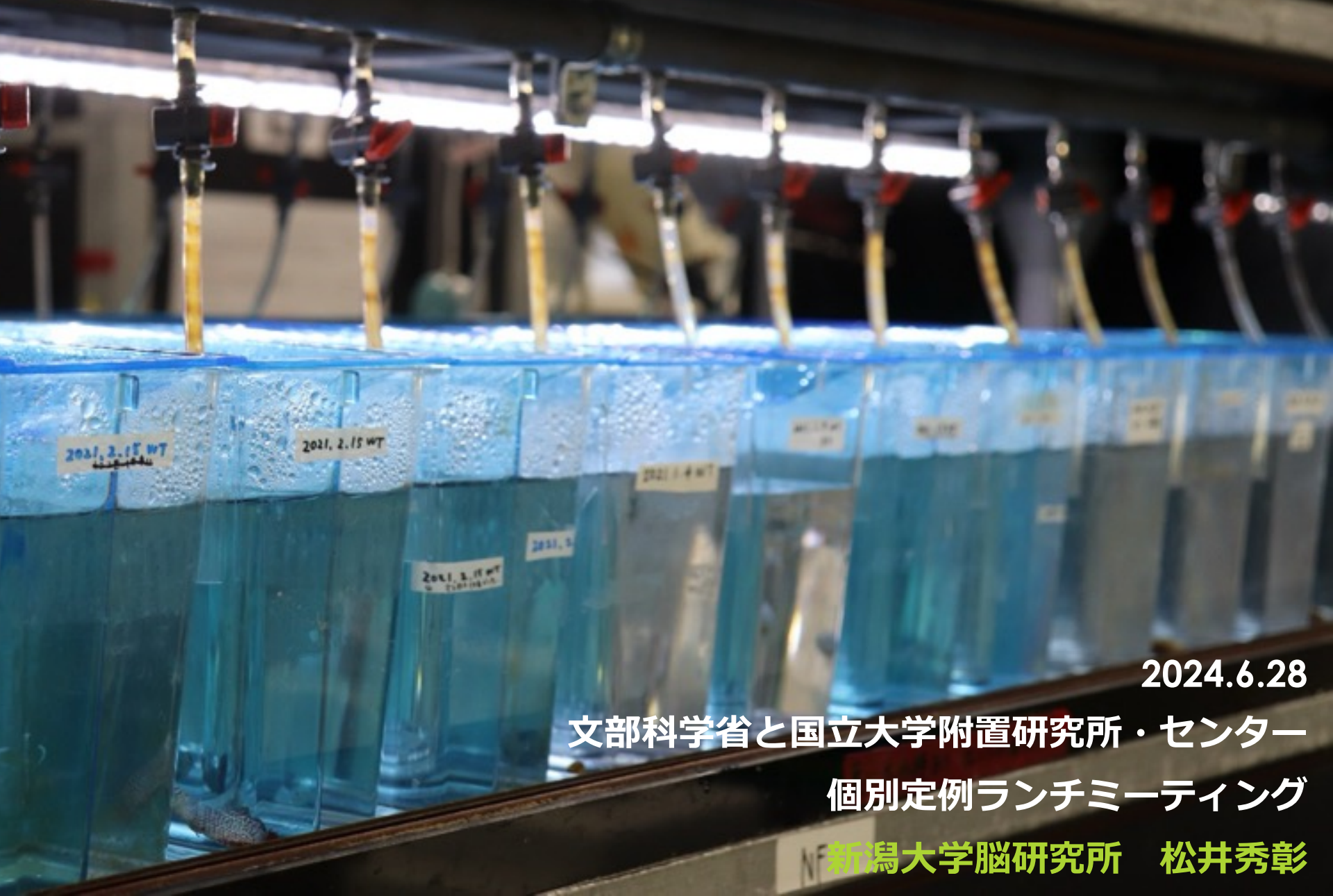
パラフィンブロック  
520,000個  
電顕用ブロック  
105,000個

光学顕微鏡観察用ガラス  
標本 2,000,000枚

生鮮凍結脳標本  
30,000点

固定肉眼標本  
10,000点

# 神経疾患の新／真病態



2024.6.28

文部科学省と国立大学附置研究所・センター

個別定例ランチミーティング

新潟大学脳研究所 松井秀彰



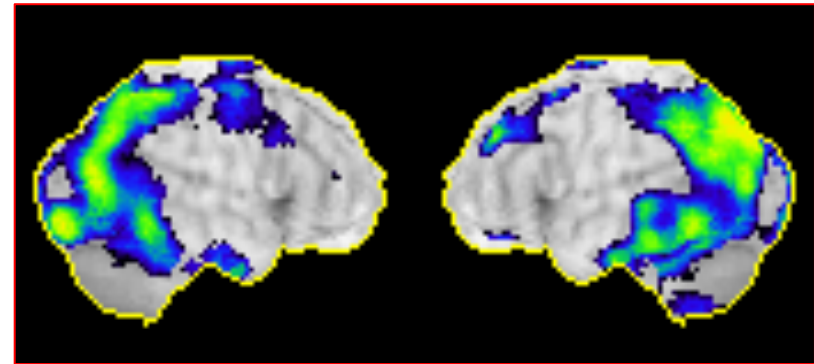
東大阪市出身

京都大学医学部卒業

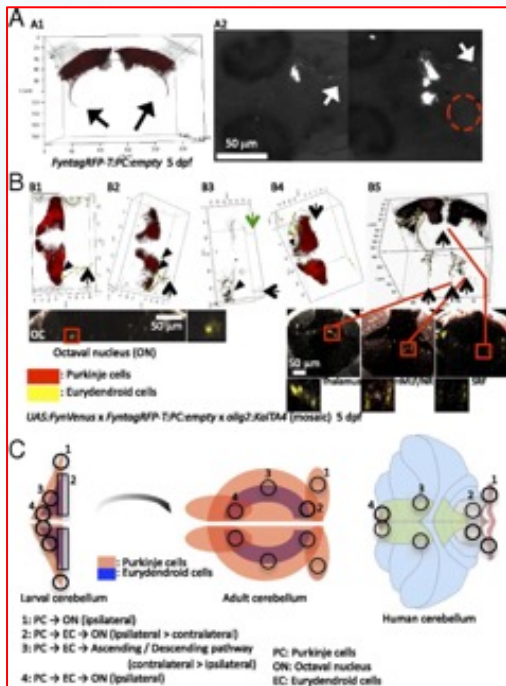
臨床@京都大学病院-住友病院



脳血流SPECTとパーキンソン病の  
臨床症状の関連など@住友病院



(Matsui et al., *Mov Disord* 2006など)



本日の  
内容

@脳研究所など

本日の  
内容

小脳の機能分化など@ドイツ

(Matsui et al., *PNAS* 2014など)

@京都大学博士課程



パーキンソン病

アルツハイマー病

ALS

# 水たまりの魚

(Vrτίlek M et al., Curr. Biol. 2018)



様々な老化の表現型

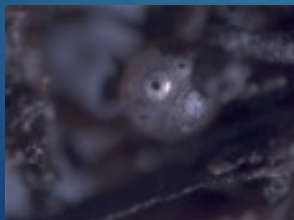
1ヶ月

5ヶ月



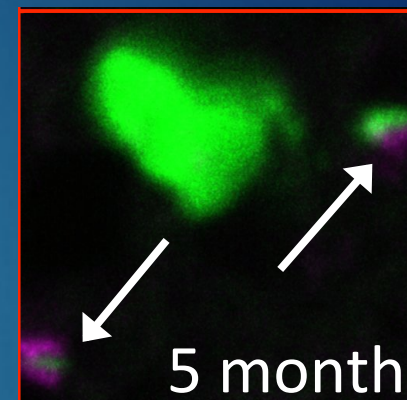
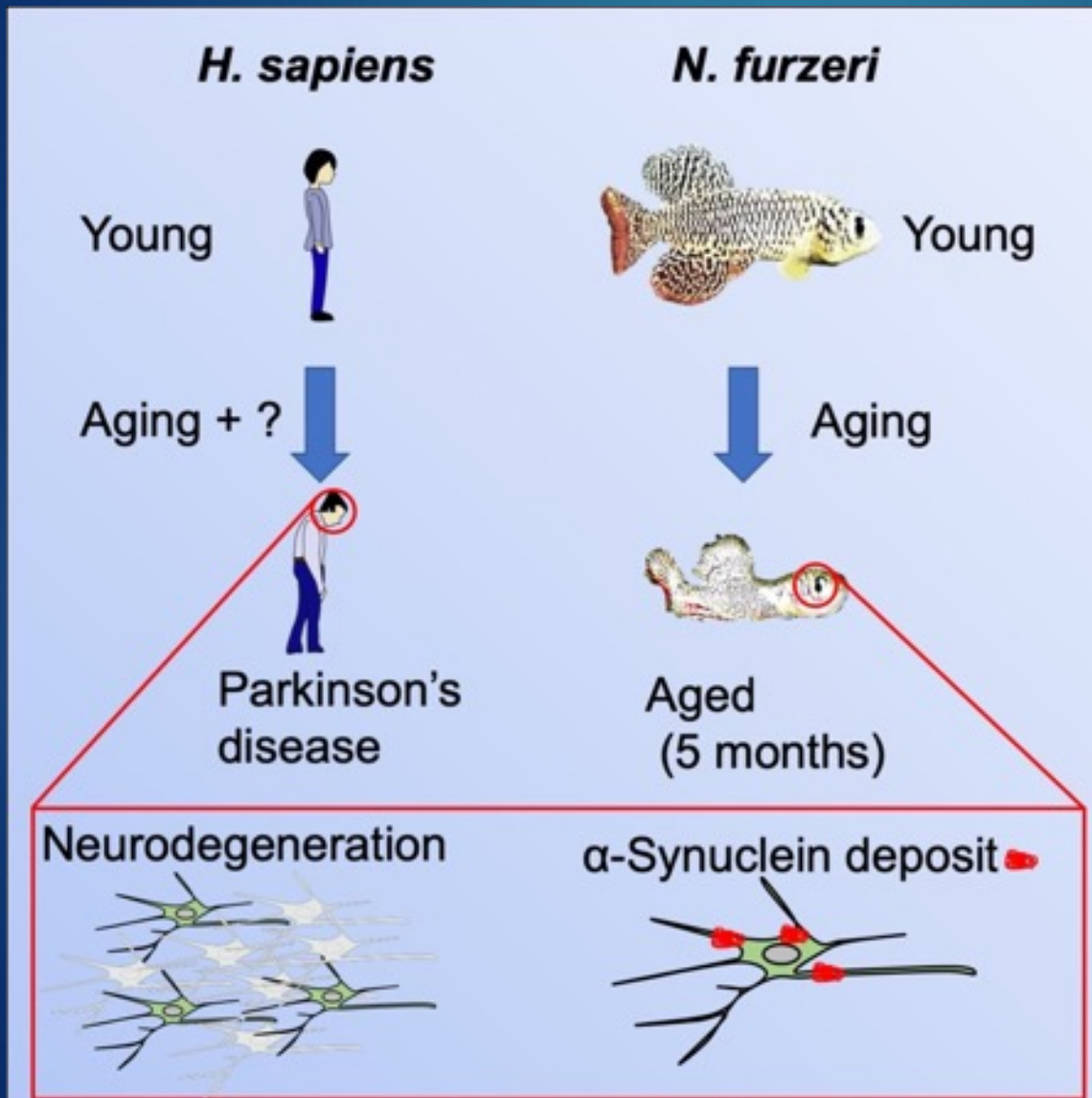
乾季と雨季: 長い乾季には水はなくなる

進化の過程で**抗老化への正の選択圧がない**



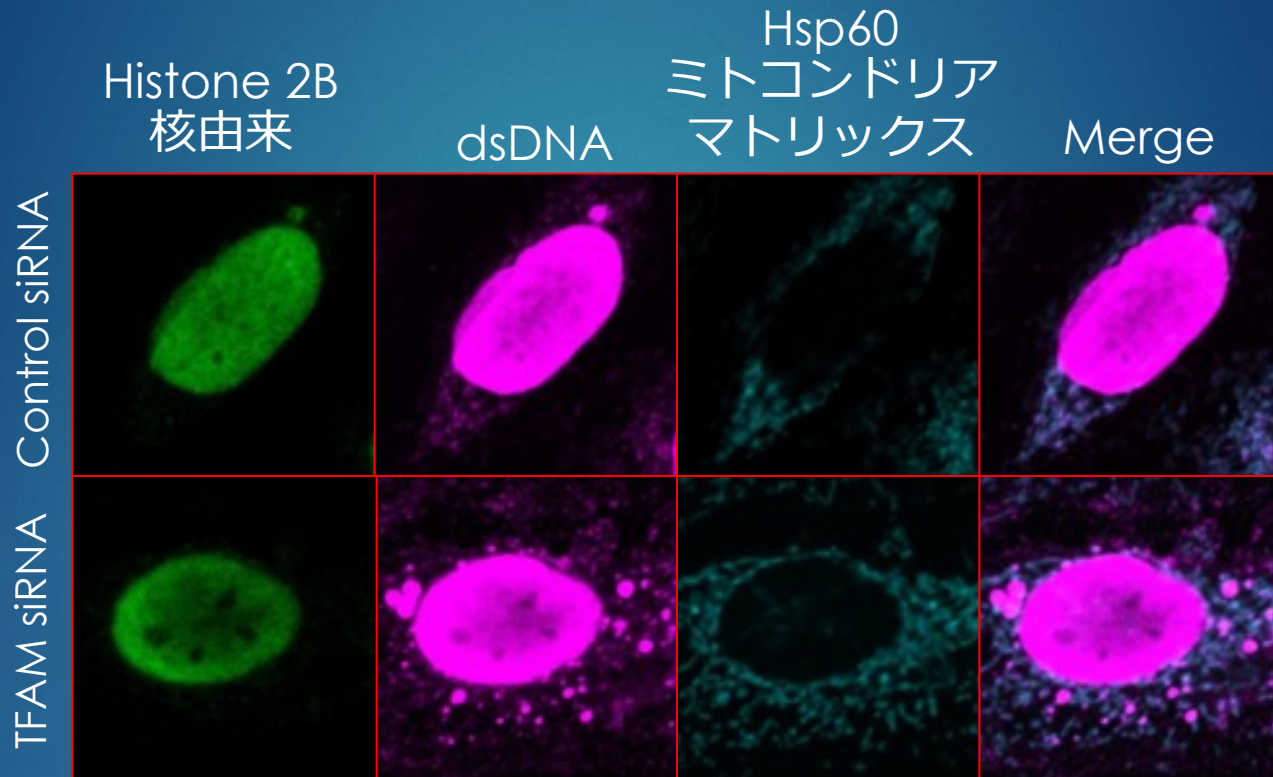
(魚の図: Heiß, W. Altermedizin aktuell, 21. Erg. Lfg. 10/2011)

# ミトコンドリアDNAの漏出



高齢のアフリカメダカの脳内にはたくさんの小さなdsDNAが存在する。

# ミトコンドリアDNAの漏出



dsDNAで、核の成分がなく、ミトコンドリアからはみ出している

パーキンソン病モデルの細胞や動物の脳、あるいはヒト疾患脳には細胞質に漏出したミトコンドリアDNAが存在する。

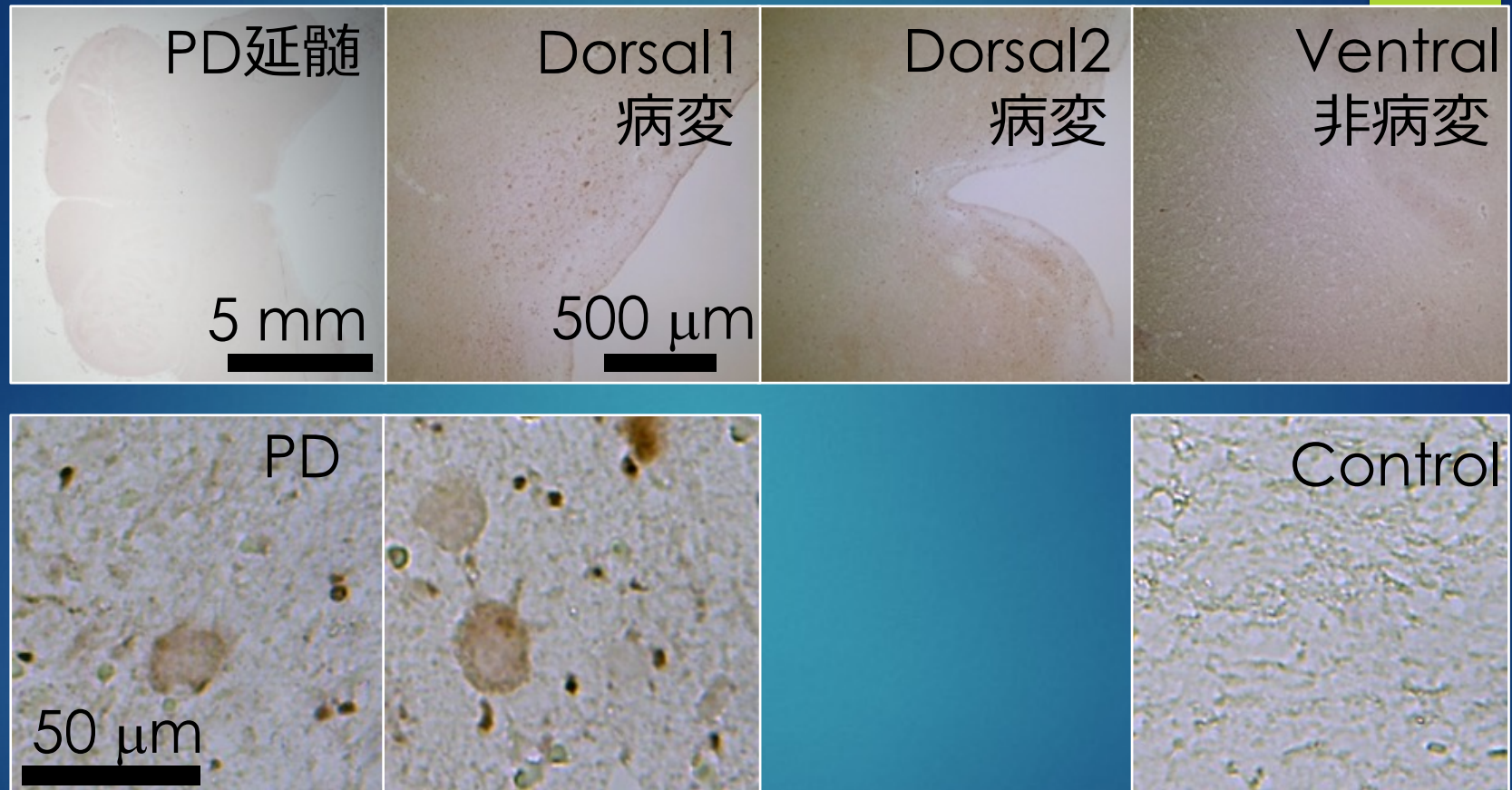
(Hussan,,, Matsui, *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022 ; Matsui et al., *Nat Commun* 2021)

# GBA KO ゼブラフィッシュ



(Flinn, Matsui et al., *Ann Neurol* 2013; Matsui et al., *Nat Commun* 2021)

# ヒト剖検脳



漏出DNAのセンサーの一つであるIFI16は、ヒトPDの病変部位に集積している。

# 現段階の仮説

若い神経

細胞質

リソソーム

DNase II

ミトコンドリア



健康な老齢の神経

リソソーム

DNase II

mtDNA



パーキンソン病の神経

炎症反応、細胞死

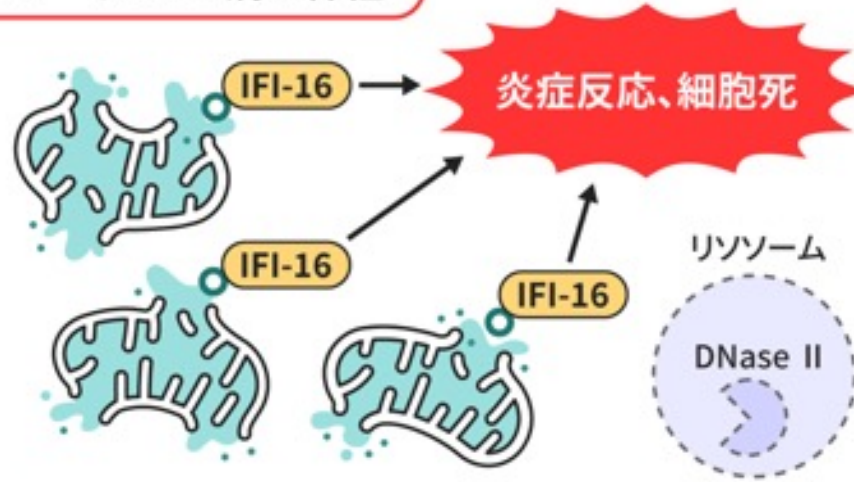
IFI-16

IFI-16

IFI-16

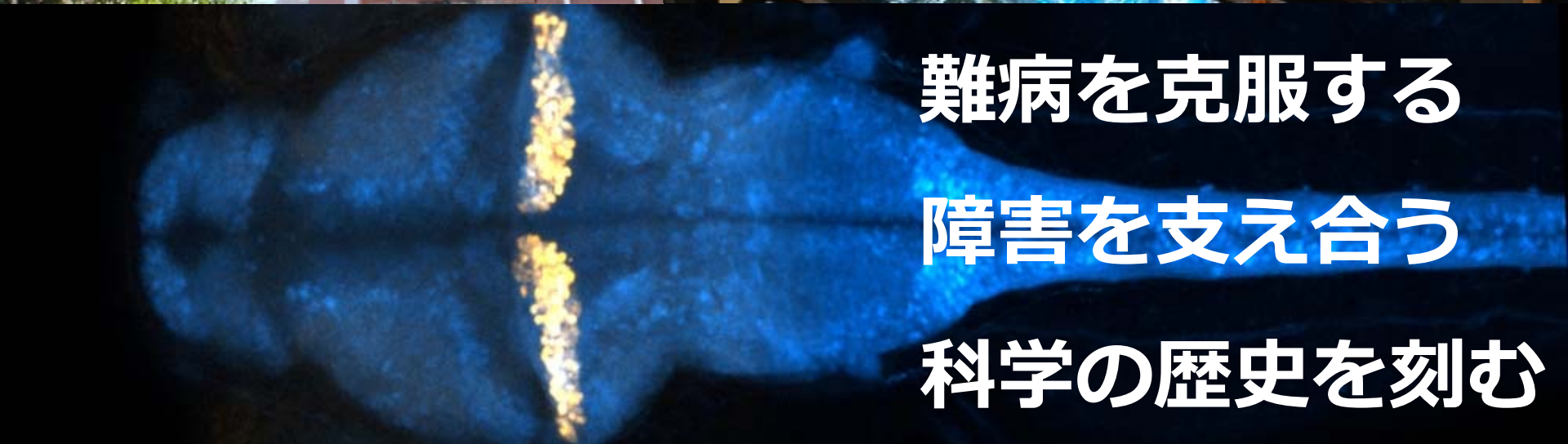
リソソーム

DNase II



イラスト：高柳航（株式会社レーマン）





難病を克服する

障害を支え合う

科学の歴史を刻む



頭蓋骨透明化技術「SeeThrough」の開発による  
生体脳内の低侵襲・高解像度イメージング

新潟大学脳研究所  
三國貴康

# 略歴 — 三國貴康

1979 京都市生まれ

2003 京都大学医学部医学科 卒業

在学中5年間 シグナルシークエンストラップ法による分子クローニング **分子生物学**

卒業後5年間 小児科・小児神経科で**臨床**



本庶 佑 先生  
(京都大学)

2012 東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 博士(医学) **電気生理学**

発達期小脳でのシナプス刈り込みの分子メカニズム

Mikuni et al., *Neuron* 2013

Uesaka et al., *Science* 2014 など



狩野 方伸 先生  
(東京大学)

2013 マックス・プランク・フロリダ神経科学研究所 研究員

シナプス可塑性における分子イメージング **イメージング**

Mikuni et al., *Cell* 2016

Nishiyama et al., *Neuron* 2017 など



Dr. Ryohei Yasuda  
(Max Planck Florida)

2018 新潟大学脳研究所 細胞病態学分野 教授

Uchigashima et al., *Nat Neurosci*, in revision

Liu et al., *Nat Methods*, in revision など

## 主な受賞歴

2019年 HFSP キャリア・ディベロプメント賞

2019年 日本神経科学学会奨励賞

2017年 日本生理学会奨励賞

2017年 Cell Press, Best of Cell 2016

2014年 井上科学振興財団 井上研究奨励賞

# 生体脳内の2光子イメージング

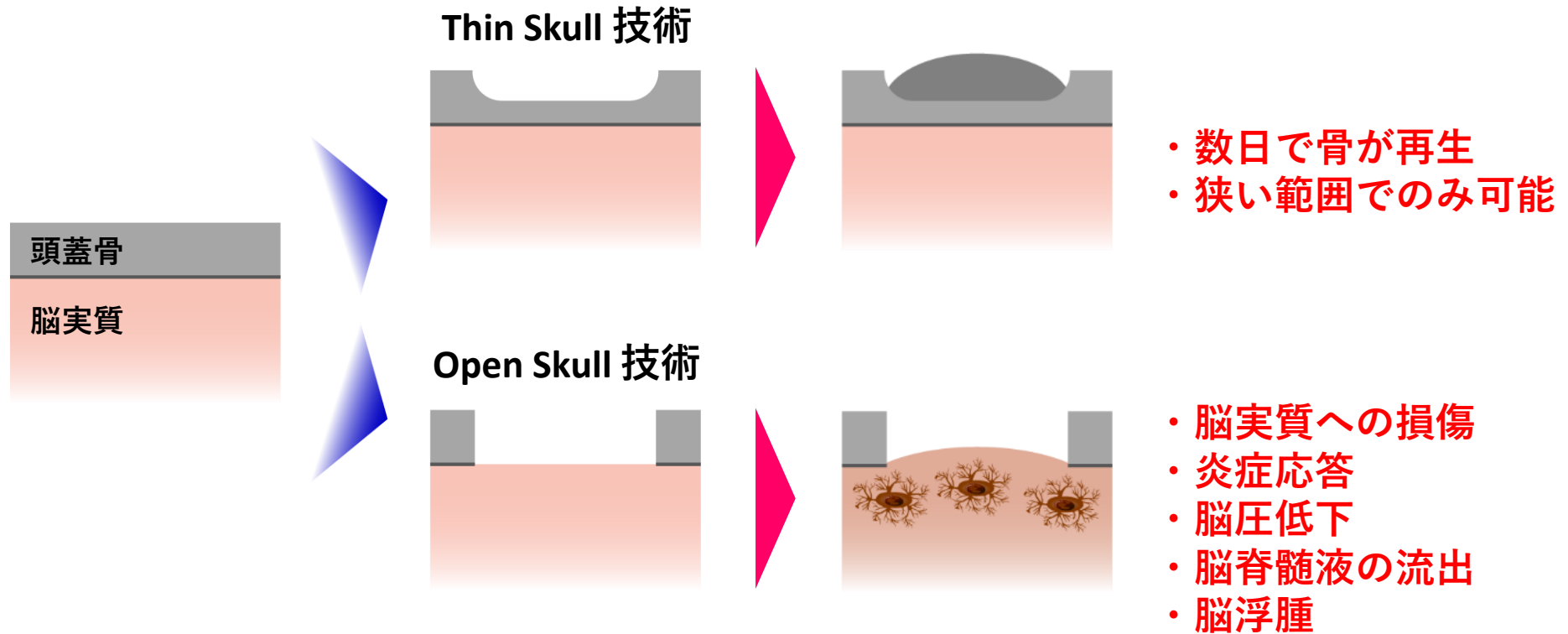


2光子顕微鏡によるライブイメージング

脳の中で何が起きているのかを、見て、理解する

頭蓋骨が邪魔

# 脳内2光子イメージングとその問題点



大脳皮質全体をカバーするような大きなwindowを作るのは難しい

# SeeThrough: 頭蓋骨透明化技術



シンプルで低侵襲(生理的)な脳内観察

# SeeThroughによる生体脳内イメージング

生体マウスに適用できる

観察精度は高い

60分以内に頭蓋骨が透明化

SeeThroughの観察精度はopen skull法と遜色ない

SeeThrough

Permeabilization

CUBIC-B 20 min

AqIS 10 min

Detergent 5 min

RI matching

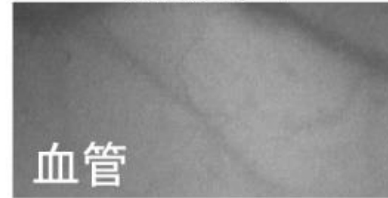
AqIS 10 min

woRIMS 10 min



皮膚のみ切開

無処置

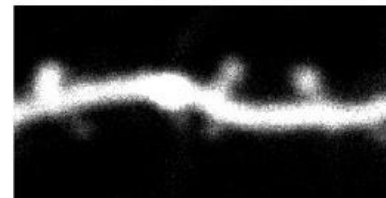
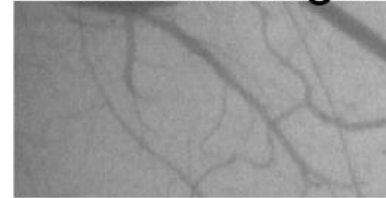


血管

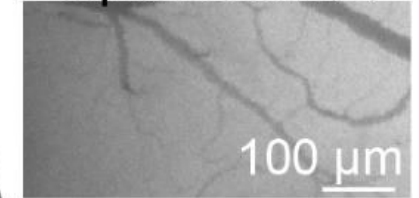


樹状突起

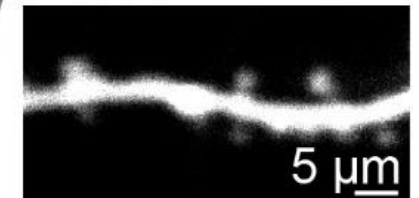
SeeThrough



Open skull法



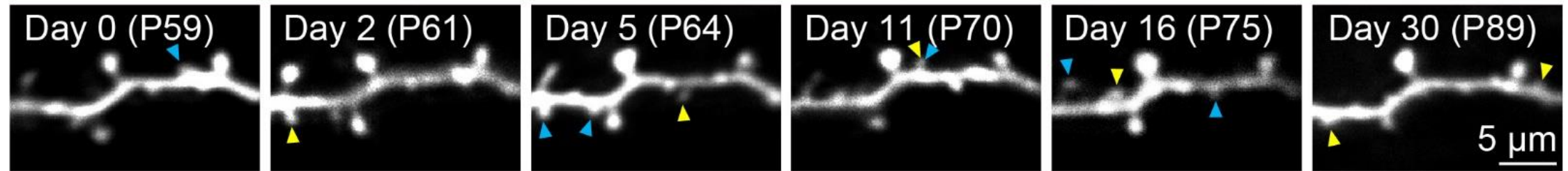
100 μm



5 μm

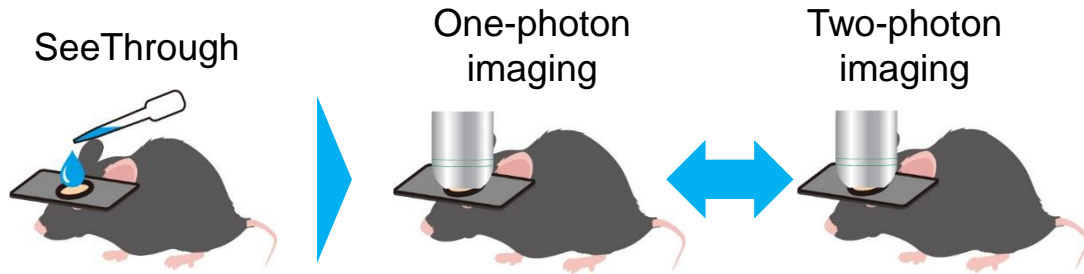
繰り返し・長期間のイメージングに適用できる

樹状突起スパインの長期間タイムラプスイメージング

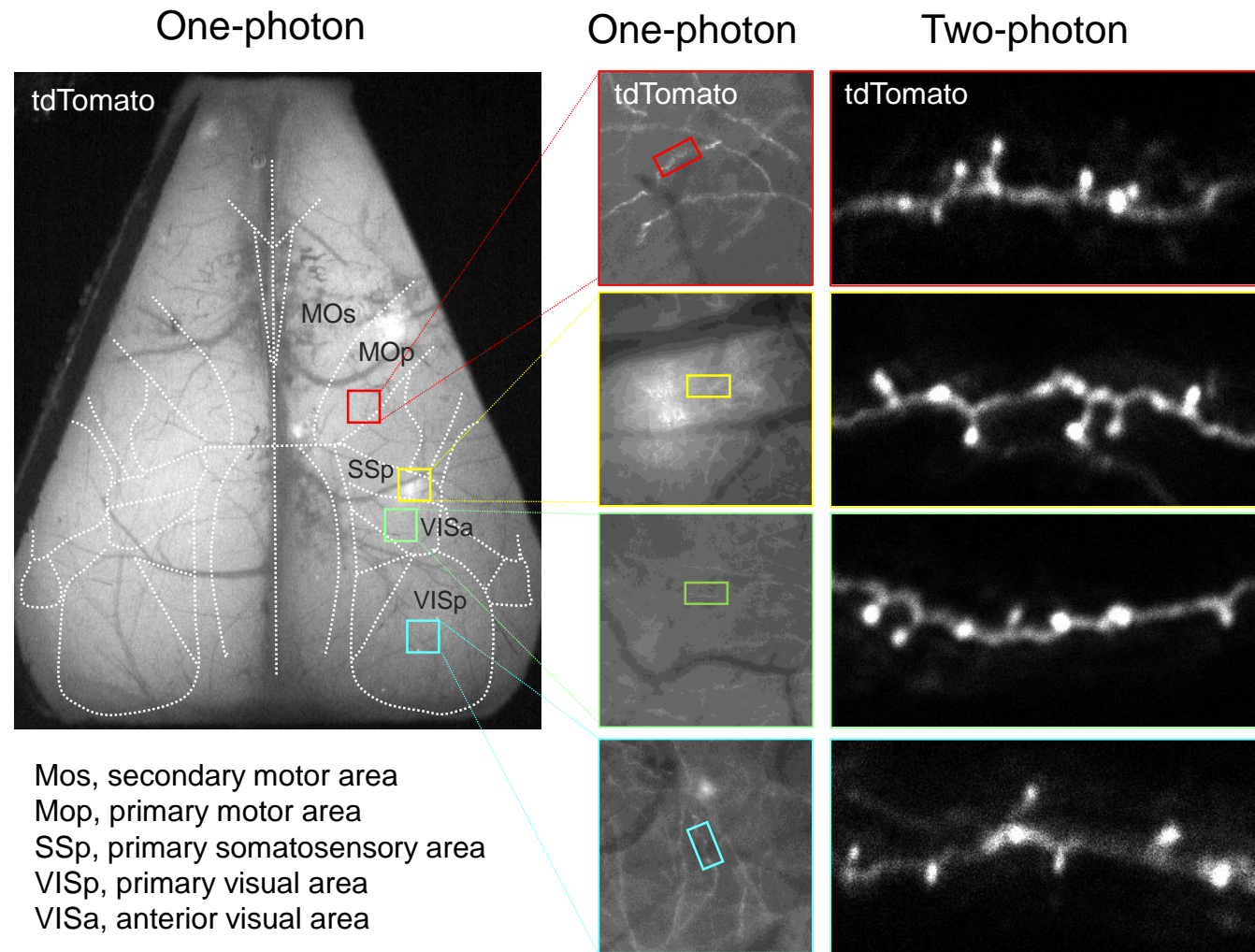
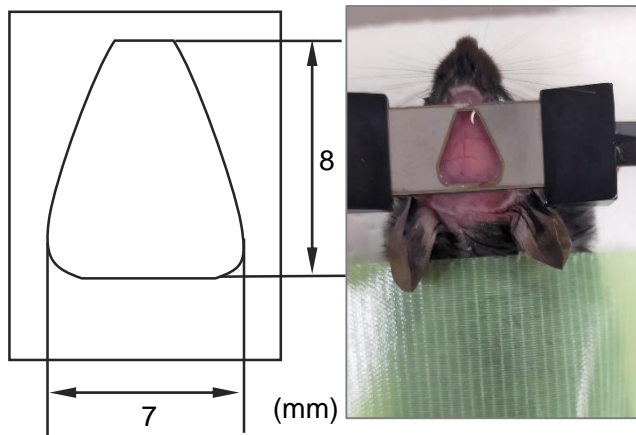


5 μm

# SeeThroughで「ズームアウト・ズームイン」イメージング

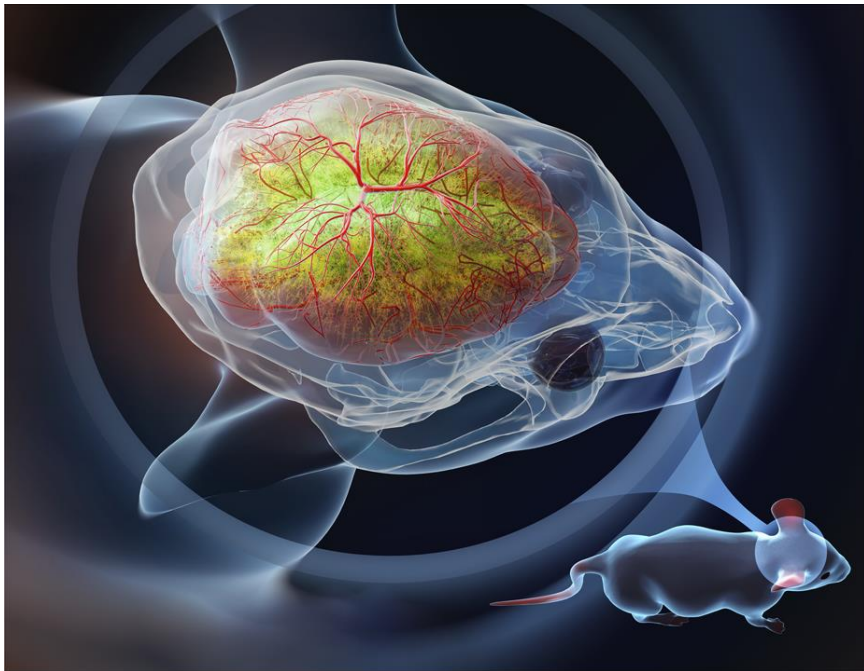


Large FOV





## 頭蓋骨ライブ透明化技術 SeeThrough



- 特許出願中
- 論文投稿・改訂中
- 共同研究を拡大中

- シンプル、低侵襲、高精度な脳内ライブイメージングのための基盤技術として普及する
- 物理的なダメージがない生理的な状態で生体脳内を観察することで、脳内現象を正しく捉えられる
- 従来の技術では破壊してしまっていた脳境界領域を初めてあるがままに観察できる
- さらなる技術改良により、より分厚い頭蓋骨を持つ動物(霊長類など)にも適用できるようにしたい