

私立大学研究ブランディング事業 平成30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おけることができる (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>本学の老人性疾患病態・治療研究センターではパーキンソン病や認知症、脳高次機能障害の分野で世界をリードする多くの研究成果を発信することで、大学のブランド力向上に貢献してきた。一方、スポーツ健康科学研究科においては、従来の「スポーツ科学・健康科学」の成果を原質とし、健康人、アスリートに加えて神経・精神疾患に対するスポーツ療法の客観的効果判定の開発 (健脳プロジェクト) などを通して、運動・スポーツの重要性を世界に向けて発信している。本事業では、この2つのブランド要素の相乗的な発展を促す新たな全学的な取り組みとして「脳の機能と構造を視る:多次元イメージングセンター」を研究テーマに設定した。既存の種々の形態学およびイメージング装置に加え、急速に進展しているイメージング技術を導入し、脳病態研究・治療法開発の更なる効率化を図るとともに、健康寿命延伸に向けた予防策や未病状態での介入策の提唱を目指す。</p> <p>本事業は、大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センターにおいて神経科学研究に携わる臨床 (脳神経内科・脳神経外科・精神科・放射線科)・基礎研究室 (生理学・形態学・再生医学)、大学院スポーツ健康科学研究科の健脳プロジェクトに携わる研究室が核となり、イメージング技術を駆使して細胞・神経回路・個体の一貫した解析が可能なシステム (多次元イメージング) を確立し、病態脳から超健康脳を表裏一体として研究する全学的な取り組みである。</p> <p>本学の共同利用研究施設の研究基盤センター形態解析イメージング研究室に整備された透過型および走査型電子顕微鏡、三次元電子顕微鏡 (FIB-SEM)、従来型の共焦点走査型レーザー顕微鏡により、組織、細胞レベルから微細形態に至るまでの構造と物質の局在の解析を実施している。さらに、fMRIやPETによる脳神経回路網 (拡散テンソルイメージング法による) や生理的あるいは病的物質の動態解析が実施されている。しかし、これらの機器を用いて、様々なレベルの脳神経回路網の形態と機能をマクロからミクロまでシームレスに解析し、理解できる状態には至っていない。</p> <p>今日の認知症や脳高次機能障害の病態研究は、超高齢化社会が目前に迫る我が国において大きな社会的・経済的意義を有する。本事業においては、これらの問題を解決するため、マクロ (患者/健康者/トップアスリート・動物) からミクロ (細胞) までのイメージングを連結させた高精度な神経回路の解析を可能にする多次元イメージングのセンター化を図る。さらに、順天堂大学の豊富なリソースによる一連のシステム=ヒト脳 (患者・健康人・トップアスリート)、動物脳 (疾患モデル (エイジング) 動物-コントロール (若年) 動物-高運動能力動物)、各種神経細胞 (疾患iPS細胞-健康者iPS細胞-トップアスリートiPS細胞) をマクロからミクロまでシームレスに解析することで蓄積されたデータを基に、精神・神経疾患の診断に関わるバイオマーカー等を新たに同定することを目指す。</p> <p>本事業では、光学顕微鏡と電子顕微鏡を繋ぐ超解像顕微鏡、MRI像 (マクロ) と光学顕微鏡を繋ぐ透明化脳標本の観察のためのライトシート顕微鏡を新たに導入することで、研究基盤センターに整備してきた既存の光学顕微鏡・電子顕微鏡観察技術と合わせることで、マクロとミクロの神経回路のシームレスな解析が可能となる。さらにこれらの複数の観察技術を組み合わせた実践的な相関観察法の開発を目指す。イメージング技術は国際的にも急速な発展を遂げていることを鑑み、本事業では米国国立衛生研究所 (NIH) に在籍する研究者や欧州の最先端電子顕微鏡施設 (ユトレヒト大学 (蘭) 他) との国際共同研究によるグローバルな展開を図る。さらに、本プロジェクト事業をコアとして、企業の枠を超えた意見交換が可能な多次元イメージングコンソーシアム体制の構築を目指す。</p>				
②30年度の実施目標及び実施計画	<p>目標</p> <p>①多次元イメージングのためのシーズの整備: 1) 脳組織における3次元レベルの光顕-電顕相関観察法の開発、2) 高分解能MRI装置-透明脳比較相関観察法の開発、3) MRI信号の解析による領域間相関マップや領域境界同定法の開発。</p> <p>②具体的な研究解析: 1) 各種相関観察法によるモデル動物の神経回路の解析、2) MRIによるモデル動物の主要な回路の高空間解像度画像解析、3) iPS細胞から疾患感受性細胞への分化誘導。</p> <p>実施計画</p> <p>①多次元イメージングのための整備: 透明化脳標本の樹脂包埋前の光学的マッピングとFIB/SEMを用いた電顕三次元立体再構築の組み合わせによる脳組織における3次元レベルの実践的な光顕-電顕相関観察法、およびMRI-透明化脳の相関観察に向け、全脳画像統計解析手法の導入による領域間相関マップや領域境界同定法を開発する。</p> <p>②具体的な研究解析: 各種脳病態モデル動物、運動トレーニング、環境エンリッチメント条件下の老齢・発達期マウスの2次元レベルの光顕-電顕相関観察法、培養神経細胞・神経幹細胞を用いた検討を行う。水頭症ラットの透明化標本、電顕三次元立体再構築による検討も行う。皮質間、皮質-皮質下、皮質下間を対象とした各種動物モデルの高空間解像度MRI解析を行う。各種神経疾患患者から生体試料 (血漿・脳脊髄液) を採取し、同時に回収したT細胞から樹立したiPS細胞での微細形態異常・疾患特異的バイオマーカーと生体試料による網羅的代謝産物解析結果との比較解析の系を確立する。健康人・アスリートからのデータ取得を継続し、若年性認知症患者について第2回目と初回の脳画像と比較し、病態の違いを明確化し、臨床的鑑別診断への応用を探る。</p> <p>③各年度の目標の達成度の評価法: 中間年度としての国際ミーティングを開催し、これまでの研究成果を振り返り、更なる発展のための課題・最新技術についての情報共有を行う。学内外の評価委員会を開催し、中間年度としての評価を受ける。</p>				

<p>③30年度の事業成果</p>	<p>事業成果(研究)</p> <p>宮嶋:①内腕ダイニンの構成蛋白であるDNAH14の遺伝子改変マウスを作成。②蛍光物質の脳からのクリアランスを解剖学的に解析。今後、DNAH14遺伝子改変マウスを用いて、線毛運動と脳のクリアランス機構との関係について研究を進める。</p> <p>服部:①血液バイオマーカー;遺伝性パーキンソン病に関するバイオマーカー探索についてPARK2患者のメタボロミクスの結果を解析し報告した。②画像バイオマーカー;PARK2症例について拡散強調画像による検討を行い、白質の異常所見を同定した。③パーキンソン病の病態メカニズム解明;膜脂質とα-シヌクレインの凝集及び伝播について焦点を当てて検討。</p> <p>赤松:①iPS細胞由来ニューロンの老化促進だけではなく、ヒト皮膚由来線維芽細胞、SHSY5細胞(ヒト神経芽細胞)、Hela細胞(ヒト子宮頸癌細胞)においても老化を促進することを明らかにした。②PARK4由来ニューロンにおいてα-synucleinの凝集に伴う、神経脱落や細胞死といった病態特異的な表現型の検出に成功した。③この結果は、第41回日本分子生物学会で発表した、④この結果は、第18回再生医療学会で発表。</p> <p>青木:①神経変性疾患やミエリン欠損モデルマウスにつき、高分解能拡散MRIを行い、Diffusion tensor imaging (DTI)やNeurite Orientation dispersion and density imaging (NODDI)などを行い、MRIと組織像の比較・解析をおこなった。②MRIと顕微鏡のシームレスな連携方法の開発とそれによるMRIの手法のvalidationを行った。③次世代拡散MRIやSynthetic MRI、ミエリンイメージを主体とした最新のMRI撮像法・解析法の導入と検証、標準化を行い、発表および論文文化を行った。</p> <p>新井:①アルツハイマー病においては、発症15-20年前から脳内アミロイドβ蛋白の沈着がみられることから、アミロイドPETは現在のところADを同定するためのもっとも早いバイオマーカーの一つである。そこで、アミロイドイメージングによってSCDからMCI群の中でADに発症する高リスク群を予測することが可能であるかを、SCD症例7名、MCI症例11名において検討した。</p> <p>小西:①ヒトの脳で開発している脳機能単位解析手法のコアの部分を完成させ、ラットの脳画像に対する適用を開始した。まず、ヒトの脳では、脳機能単位間での機能的結合から脳神経回路を予測し、これをTMSで検証するという解析手法を開発した(Ogawa et al., 2018; Osada et al., 2019)。具体的には、反応抑制という高次認知機能の神経回路について、前頭葉の既知の神経回路から頭頂葉の新しい脳領域の神経回路を予測し、この頭頂葉領域をTMSで刺激した時の行動データの変化を検出することにより検証した。この画像解析手法の基礎的な部分をラットの脳画像に適用し、感覚野、運動野などの機能領域を同定することができた。</p> <p>小池:①各種オルガネラ機能異常モデルの作出と解析、②多次元イメージング実現のためのシーズの開発</p> <p>代田(岩田):①冠動脈治療時の保存血清からApoA1免疫吸着カラムを用いてHDLを単離し、マイクロアレイによるHDL-miRNAの網羅的な解析を行った。その結果、生存群に比べて死亡群で発現が増加または減少したmiRNAが18種類同定された。これまでHDLに存在することが知られていないmiRNAが多く含まれていた。定量的PCRを用いてこれらmiRNAの発現変化のバリデーションを行い、さらにmiRNAの機能についても明らかにする。②近年の研究から心血管イベントの予測因子としてHDLコレステロールではなく、HDLの機能が重要であることが明らかになってきた。そこでHDL機能の指標としてマクロファージからのコレステロール引き抜き能(cholesterol efflux capacity, CEC)と心血管疾患との関連を探索した。最も一般的な不整脈である心房細動症例について、カテーテルアブレーション施行直前に採取した血清を用いてHDL-CECを測定した。その結果、左心房の肥大、すなわち構造的リモデリングが進行した症例では正常な左心房径を有する症例に比べてCECが有意に低値を示した。また、心房細動の分類のうち、発作性心房細動よりも慢性心房細動の症例においてCECの低下が認められた。本研究の成果は米国心臓協会学術集会2018で発表し、現在論文投稿に向けて準備を進めている。</p> <p>内藤:①本研究では1)運動の嗜好性を決定する中枢性機序、2)高強度運動における中枢性疲労の機序、そして3)一流アスリートの脳の構造と機能について調べる研究を行った。本研究の成果は特定の機能をもつ脳部位の可塑性が体操競技パフォーマンスに重要であることを示す解剖学的根拠を明らかにしたものであり、また本研究で用いた手法が競技能力の客観的評価やタレント発掘を行うための新たな指標になる可能性が示唆された。②今期の当該事業の成果をアジアオセアニア生理学会(FAOPS2019)、日本生理学会、日本体力医学会などのシンポジウムまたは一般演題において積極的に報告した。</p> <p>和氣:①本年度も中枢性循環調節機序に関する基礎実験と応用実験を行った。情動-自律神経応答連関の機序を明らかにすることを目的に、覚醒頭部固定ラットを用いて精神活動を变化させた際の循環応答と扁桃体の役割について検討した。その結果、報酬予測時には昇圧・頻脈応答が惹起され、この昇圧応答に扁桃体中心核(CeA)が関与していること、一方嫌悪刺激予測時には降圧・徐脈応答が惹起されるがこれらの調節にCeAは関与していない可能性が示唆された。②内外評価委員の助言をもとに今後の研究の見直しと展開を図りつつ、運動やスポーツによって構築される健康・超健康脳の構造と機能の解明を目指した研究を発展・拡充することで本事業の研究計画に関わり、スポーツ健康科学分野の発展と順天堂ブランド力の一層の強化に貢献していく。</p> <p>拠点シンポジウムの開催 2019年3月19日14:00~18:00 ブランディング事業成果報告会を開催。</p>
<p>④30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>平成30年度に設定した目標は、ほぼ計画通りに実施することができた。全学的なブランディング活動として平成30年度は、教育・研究・医療の諸活動について多様な職域を対象に公開講座等を80回以上開催した。社会・地域への情報発信として4キャンパス、6医学部附属病院から小中高生対象にした取組を加え、100回以上開催した。特筆すべき研究内容については研究プレスリリースを実施し、本事業推進チームからの成果発表もあった。平成31年度は30年度取り組みを発展させ更なるブランディング戦略を図る。</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・新規性のあるとり組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>⑤30年度の補助金の使用状況</p>	<p>事業経費 計 60,759,177円</p> <p>備用品:16,809,185円(蛍光顕微鏡 他)</p> <p>消耗品費:13,665,165円(試薬・実験動物等)</p> <p>旅費:1,075,400円(セミナー講師招へい旅費 他)</p> <p>人件費:15,342,568円(特任研究員 人件費 他)</p> <p>謝金:2,348,300円(セミナー講演謝礼、被験者謝礼 他)</p> <p>その他:11,518,559円(解析・分析費用 他)</p>