

新潟大学研究推進機構超域学術院
研究プロジェクト研究成果（中間）報告書

(1) 研究プロジェクト名 意識の脳科学

(2) 研究プロジェクト構成員

リーダー

五十嵐 博中 (脳研究所・教授)

メンバー

中田 力 (脳研究所・特任教授)

高橋 均 (副学長、研究・社会連携担当理事)

柿田 明美 (脳研究所・教授)

鈴木 雄治 (脳研究所・准教授)

Vencent J Huber (脳研究所・准教授)

鈴木 清隆 (脳研究所・准教授)

辻田 実加 (脳研究所・准教授)

北浦 弘樹 (脳研究所・准教授)

植木 智志 (超域学術院・助教)

中村 亨弥 (超域学術院・助教)

西澤 正豊 (産学連携コーディネーター)

Michael P.Remler (California 大学・教授)

Ingrid L.Kwee (California 大学・教授)

Robert T.Knight (California 大学・教授)

(3) 研究成果の概要

① プロジェクトにおいて目標としたもの

本プロジェクトの目的は、超高解像度水分子画像とアクアポリマー 4 分子画像とを駆使した国際研究組織の有機的統合により、水分子の動態解析を通してヒトの意識を司る脳の統合機構の解明を目指すものである。

脳が心を生み出す機序の解明を目的に中核的研究拠点 (COE) として確立された新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターは、ヒトの高次脳機能、特に意識の形成に水分子が積極的に関与することを突き止めた。超域学術院研究プロジェクトとして引き継がれたこのプロジェクトは、脳における水分子の微細活動を可視化する超高解像度分子画像と水分子の移動を制御するアクアポリマー 4 の活動を画像化する分子画像とを確立することに成功した。本プロジェクトは世界に先駆けて獲得されたこの脳機能解析の最終兵器を用いて、ヒトの心を司る脳機構の直接解明の実践を目的とする。

世界に先駆けた最先端技術開発を自ら行う脳科学の基礎研究は、開発された技術を用いて行われている従来の脳科学とは対照的に、現実的で、即戦力となる、多くのイノベーションを同時に齎す研究であることは良く知られている。これは、米国宇宙局 (NASA) の月面探索計画がその計画達成の過程の中で多くのイノベーションをもたらしたことに似ている。NASA の技術開発が、一見、「月面探索」とは無関係な多くの分野、それも、食料、医療、通信、IT、エネルギー、・・・、など、人々の健全な生活に直結する多彩な分野において、多くの、画期的で、具体的な成果を世に出したことは良く知られている。「意識の脳科学」はヒトの脳がどのようにしてところを生み出すかの具体的な解明を目指し、他に類のない画期的な最先端技術を開発しながら続けられてきた一連の研究の最終ステージである。言い換えれば、「意識の脳科学」は NASA の「月面探索」と同様に、現実的に多くのライフ・イノベーションをもたらすことが約束されたプロジェクトなのである。アルツハイマー病対策に必須の老人斑画像、アクアポリマー 4 拮抗剤の開発、アクアポリマー 4 陽電子断層 (PET) の臨床化、など、具体的な例を挙げれば切りがない。

新潟大学脳研究所・統合脳機能研究センターが、長年の間、世界をリードして進めて来た生体顕微鏡技術は、本事業で達成を図る分子・マイクロイメージングの確立により、トランスレーショナル・リサーチ (translational research) の最終兵器となることが約束されている。本事業でターゲットとされているアクアポリマー 4 は、近年、認知症、分裂症、うつ病、多発性硬化症、など、脳神経系の難疾患の病態生理に積極的に拘わることが明らかになって来ており、その先駆的な研究グループであった本事業の研究チームは、アクアポリマー 4 の拮抗剤を世界に先駆けて開発することにも成功しており、新潟大学がその日米パテントを所有している。ここから、難治脳疾患に対する安全性が高く優れた革新的な医薬品が、日本発で開発される可能性が極めて高くなった。また、これら脳神経系の難疾患に欠かせぬ画像診断法として、アクアポリマー 4 PET は、癌検診における FDG PET に続き、

初めて一般臨床化される PET 技術となる可能性を多大に秘めている。

本事業は、Pauling の提唱した意識の脳科学を継承し、30 年間、一步一步、着実に進められて来た「心の科学的解明」の最終ステージである

② 目標に到達するために選択した方法・手段

本事業「意識の脳科学」は、COE 形成プログラム、連携融合事業と進められてきた「こころの科学的探究」の最終章を飾る事業である。超高解像度水分子画像とアクアポリマー 4 分子画像とを駆使して、水分子とその動態がどのようにして意識を確立し、脳高次機能に関与し、心を生み出すかの最終的な証明を行う臨床研究を中心とする事業であり、従って、国際連携体制を臨床研究のメッカであるカリフォルニア大学に集約した。具体的には、アクアポリマー 4 分子画像の臨床研究を推進しながら、一般 PET 施設で試行可能な普及型の分子画像法を開発し、超解像度水分子画像による臨床研究を推進しつつ生体顕微鏡の特異性を飛躍的に向上させることのできる、O-17 を用いた、JJCPE (J-J coupling proton exchange) 法による分子マイクロイメージングを開発した。更に、脳によけるアクアポリマー 4 の脳間質流(glymphatic flow)および毛細血管血流制御機構を解明する為に JJCPE 法による脳間質流の評価手法を実用化、PET を用いヒトに応用した。具体的には以下に挙げる各々のサブプロジェクトの有機的な結合を元に、研究を推進している。

- (1) 水分身の脳科学で確立された、炭素-11 (C11) アクアポリマー 4 分子画像法の臨床研究を行う。
- (2) アクアポリマー 4 分子画像法を世界の医療施設で試行可能とするフッ素-18 (F18) を用いたリガンドの開発を行う。
- (3) 新しいブドウ糖代謝分子画像用リガンド、F18-3FDG の自動作成装置開発を行う。
- (4) 連携融合事業で確立され、新潟大学がその日米両国でのパテントを所有するアクアポリマー 4 拮抗剤の臨床応用開発を行う。
- (5) 生体顕微鏡の臨床研究を行う。
- (6) JJCPE 法による老人斑画像マイクロイメージング開発を行う。
- (7) 過分極 (hyperpolarization) による局所水分子活動検索を行う。
- (8) 熱と脳循環の相関をシミュレーション研究によって提示する。
- (9) アクアポリマー 4 の果たす脳循環調節機構における役割を提示する。
- (10) アクアポリマー 4 促進剤の開発を進め、臨床応用への道筋をつける。

③ これまでの研究で得られた成果

平成 25 年度から開始されたこのプロジェクトの最大の成果の一つは、文部科学省連携融合事業の採択である。平成 27 年度初頭に平成 28 年度概算要求として提出された全国共同利用・共同実施分プロジェクト推進事業「アルツハイマー病予防・治療薬の創生」が平成

33年3月までの5年間の期間（総経費予定額11億5千万円）を持って採択された。また、超域研究機構の各構成員も、それぞれ、順調に外部資金を獲得し（別紙参照）、様々な成果をあげている。

具体的成果として、プロジェクトはヒト生体脳における水チャンネルAQP4分布の画像化に世界で初めて成功した。この技術は、水分子の移動に特異的に関与するAQP4の生理学的動態解析のみならずAQP4が関与する疾患群の検査・治療に役立つ方法であり、日本および米国での特許を取得している。また、この手法は世界をリードする技術として国際的に高い評価を受け、現在、海外の研究機関との共同研究が行われている。さらに我々はこれらの研究から、脳内の水分子動態を可視化する測定法を新規開発し、現在社会問題にもなっているアルツハイマー病のモデルマウスの発症前状態において、AQP4を通した水分子の動態が正常脳と比較して低下していることを突き止めた。更に、この新規測定法をヒトに応用MR、PETに応用した測定法を開発し、ヒトのアルツハイマー症例および正常加齢群の一部症例においても動物における結果と同様、AQP4を通した水分子動態機能の低下を証明した。この手法を一般化することにより、アルツハイマー病の早期予防が可能となる可能性を開かれるとともに、発症前診断と発症予防を組み合わせることにより、アルツハイマー病の制圧も視野に入れた発展研究を開始している。この方向性の一環として、我々が世界で初めて開発したAQP4阻害薬に続き、世界で初めてAQP4促進薬の開発に成功し、大学を通じて国内特許のfilingを終えた。さらにアメリカでの特許取得の手続きを進めるため、現在JSTの外国特許出願支援：知財活用支援事業へ申請中である。

また、本邦唯一のヒト用7TMRI装置を用いたMRmicroscopyの開発も順調な進展を見せ、susceptibility weighted imaging (SWI)を用いたMRmicroscopyにより、Alzheimer病の老人斑を生きた患者を対象に検出することにも成功し、現在人の正常発達および発達障害に焦点を当てたlongitudinal chronological studyを展開している。

本プロジェクトは、非線形動態系解析を中心にneuron一辺倒の弊害を廃しながら、AQP-4というbiological realizationを介して古典的な脳科学との融合を図る学際プロジェクトとして、着実な成果を上げている。また、多角的な脳機能へのapproachを可能とする人材を養成することにも成功している。

③ 更新する期間（2年間）で目標とする事項及びその研究計画

本プロジェクトの3つの柱、すなわち(1)脳の水チャンネルであるaquaporin-4(AQP-4)の生理機能解明、(2)水分子の微細画像を可能とするMRmicroscopyの確立、(3)ヒト脳におけるAQP-4マッピングを可能とするヒト用AQP-4PET法の確立を推し進めると共に、これらの研究の成果として、もっとも重要なもののひとつであるAQP4機能の評価を通じた未発症アルツハイマー病症例の評価法およびAQP4機能の制御薬を通したアルツハイマー病予防・治療薬の開発を進める。

プロジェクトは脳内の水分子動態を可視化する測定法の新規開発に成功し、現在社会問

題にもなっているアルツハイマー病のモデルマウスを用い、アルツハイマー発症前状態において、AQP4を通じた水分子の動態が正常脳と比較して低下していることを突き止めた。即ち、アルツハイマー病が認知症状を生じる前に診断可能であることを示した。同時に、AQP4の制御がアストロサイトのプロトンポンプ機能に依存することも理解されている。更に、この新規測定法をヒトに応用MR、PETに応用した測定法を開発し、ヒトのアルツハイマー症例および正常加齢群の一部症例においても動物における結果と同様、AQP4を通じた水分子動態機能の低下を証明した。本事業はこれらの画期的な成果を踏まえ、ヒト発症前診断法を確立すると共に、アクアポリン-4を制御する細胞外液プロトン濃度制御剤の開発を行い、アミロイド蛋白の排泄不全を予防・治療する特異的な新薬を創生し、最終的に治験に向けた産学共同研究等を進めることを目標とする。

具体的には、既に創生の終了している候補薬剤の動物実験を開始する。正常マウスにおいて、MRによる薬剤投与後の水動態変化の定量検索が中心となるが、投与量との相関を含め、臨床実験への移行に必須のすべての基礎実験を行う。正常マウスにおいて、アミロイドβ排泄促進作用が確認された薬剤に関しては、臨床治験開始に備えて、必要な毒性検索を開始すると同時に、APP産生増幅マウスを用いた経時的薬物投与による実験を開始すると共に、ヒトにおいてPETを用いたアルツハイマー病発症前診断の感度・特異度を検証する研究を開始する。

アルツハイマー病の発症機序が完全に解明されている訳ではないが、病状の進行がβ-amyloidの沈着から始まることは理解されている。言い換えれば、β-amyloidの沈着を予防することにより、アルツハイマー病の予防が可能となるのである。本プログラムは、老人斑の形成が、β-amyloid産生と排泄のバランス異常から引き起こされるとの所見に基づき、β-amyloidの排泄を促進する薬剤の創生を図る、世界に先駆けたプロジェクトである。薬剤効果の判定も、これまでのアルツハイマー病研究のような認知的検索によるものではなく、本グループが開発した、非侵襲性診断画像法による客観的定量検索であり、アルツハイマー病治療研究における、大きなパラダイムシフトを与える。その成果は、直接一般臨床に還元可能であり、結果として、アルツハイマー病を発症する「予備軍」の検出、排泄不全の経時的な定量追跡、薬剤投与による緩和効果判定、など、現実的にアルツハイマー病撲滅に繋がる、世界規模に展開可能な、「橋渡し臨床研究 (translational clinical research)」を開始することを可能とする。学術的意義は勿論のこと、本研究が与える社会的インパクトは計り知れない。

④ 研究発表実績

1. Visualization of the Intimal Flap in Intracranial Arterial Dissection Using High-Resolution 3T MRI. Uemura M, Terajima K, Suzuki Y, Watanabe M, Akaiwa Y, Katada S, Okamoto K, Nishizawa M, Igarashi H, Nakada T. *J Neuroimaging*. 2016 Aug 11. doi: 10.1111/jon.12380. [Epub ahead of print]

2. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Miura T, Mezaki N, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. *Ann Neurol*. 2016 Oct;80(4):554-65. doi: 10.1002/ana.24754. Epub 2016 Sep 4.
3. Familial amyotrophic lateral sclerosis with an I104F mutation in the SOD1 gene: Multisystem degeneration with neurofilamentous aggregates and SOD1 inclusions. Jiang H, Shimizu H, Shiga A, Tanaka M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. *Neuropathology*. 2016 Jul 22. doi: 10.1111/neup.12324. [Epub ahead of print]
4. Increased neuronal and astroglial aquaporin-1 immunoreactivity in rat striatum by chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. *Neurosci Lett*. 2016 Jul 28;626:48-53. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.021. Epub 2016 May 12.
5. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: An fMRI study. Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. *Neurosci Lett*. 2016 May 27;622:45-8. doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.036. Epub 2016 Apr 19.
6. The Posterior Limb of the Internal Capsule as the Subcortical Transitional Zone of the Anterior and Posterior Circulations: Insights from Human 7T MRI. Kurabe S, Okamoto K, Suzuki K, Matsuzawa H, Watanabe M, Suzuki Y, Nakada T, Fujii Y. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(5-6):256-64. doi: 10.1159/000443538. Epub 2016 Feb 2.
7. Effects of Alda-1, an Aldehyde Dehydrogenase-2 Agonist, on Hypoglycemic Neuronal Death. Ikeda T, Takahashi T, Tsujita M, Kanazawa M, Toriyabe M, Koyama M, Itoh K, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0128844. doi: 10.1371/journal.pone.0128844. eCollection 2015.
8. N-acetylaspartate decrease in acute stage of ischemic stroke: a perspective from experimental and clinical studies. Igarashi H, Suzuki Y, Huber VJ, Ida M, Nakada T. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(1):13-24. doi: 10.2463/mrms.2014-0039.
9. Noninvasive scalp recording of cortical auditory evoked potentials in the alert macaque monkey. Itoh K, Nejime M, Konoike N, Nakada T, Nakamura K. *Hear Res*. 2015 Sep;327:117-25. doi: 10.1016/j.heares.2015.05.007. Epub 2015 May 30.
10. Further characterization of "subject's own name (SON) negativity," an ERP component reflecting early preattentive detection of SON. Tateuchi T, Itoh K, Nakada T. *BMC Res Notes*. 2015 May 12;8:195. doi: 10.1186/s13104-015-1150-8.
11. Reduced CSF Water Influx in Alzheimer's Disease Supporting the β -Amyloid Clearance Hypothesis. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Igarashi H, Kasuga K,

Yokoyama Y, Ikeuchi T, Nishizawa M, Kwee IL, Nakada T. PLoS One. 2015 May 6;10(5):e0123708. doi: 10.1371/journal.pone.0123708. eCollection 2015.

12. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke. Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, Miura M, Tanaka Y, Koyama M, Toriyabe M, Igarashi H, Nakada T, Nishihara M, Nishizawa M, Shimohata T. Brain. 2015 Jul;138(Pt 7):1932-48. doi: 10.1093/brain/awv079. Epub 2015 Apr 2.

13. Diffuse brain abnormalities in myotonic dystrophy type 1 detected by 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy. Takado Y, Terajima K, Ohkubo M, Okamoto K, Shimohata T, Nishizawa M, Igarashi H, Nakada T. Eur Neurol. 2015;73(3-4):247-56. doi: 10.1159/000371575. Epub 2015 Mar 25

14. Covert effects of "one drink" of alcohol on brain processes related to car driving: an event-related potential study. Ebe K, Itoh K, Kwee IL, Nakada T. Neurosci Lett. 2015 Apr 23;593:78-82. doi: 10.1016/j.neulet.2015.03.020. Epub 2015 Mar 18.

15. The Molecular Mechanisms of Neural Flow Coupling: A New Concept. Nakada T. J Neuroimaging. 2015 Nov;25(6):861-5. doi: 10.1111/jon.12219. Epub 2015 Feb 20.Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL.

16. Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, Nishimoto Y, Shimoe Y, Shirata A, Yanagawa S, Hirayama M, Tamura M, Nishizawa M, Onodera O. Neurology. 2015 Aug 4;85(5):459-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000001803. Epub 2015 Jul 2.

17. Fluid-fluid levels in lateral ventricles predict bacterial CNS infections. Kanazawa M, Wakasugi N, Hatakeyama M, Shimohata T, Nishizawa M. J Neurol Sci. 2015 Oct 15;357(1-2):292-4. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.057. Epub 2015 Jun 27.

18. Significance of gray matter brain lesions in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Kawachi I, Nishizawa M. Neuropathology. 2015 Oct;35(5):481-6. doi: 10.1111/neup.12216. Epub 2015 Jun 16.

19. Apparent diffusion coefficients distinguish amyotrophic lateral sclerosis from cervical spondylotic myelopathy. Koike Y, Kanazawa M, Terajima K, Watanabe K, Ohashi M, Endo N, Shimohata T, Nishizawa M. Clin Neurol Neurosurg. 2015 May;132:33-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.02.009. Epub 2015 Feb 21.

20. Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. Brain Pathol. 2015 May 13. doi: 10.1111/bpa.12265. [Epub ahead of print]

21. Characteristic expression of p57/Kip2 in balloon cells in focal cortical dysplasia. Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Sugai K, Otsuki T, Nakazawa

- A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Nakagawa M, Mizuno T, Takahashi H, Kakita A. *Neuropathology*. 2015 Oct;35(5):401-9. doi: 10.1111/neup.12199. Epub 2015 May 7
22. Immunohistochemical profiles of IDH1, MGMT and P53: practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Kobayashi T, Yoshida S, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. *Neuropathology*. 2015 Aug;35(4):324-35. doi: 10.1111/neup.12196.
23. Accumulation of 2-hydroxyglutarate in gliomas correlates with survival: a study by 3.0-tesla magnetic resonance spectroscopy. Natsumeda M, Igarashi H, Nomura T, Ogura R, Tsukamoto Y, Kobayashi T, Aoki H, Okamoto K, Kakita A, Takahashi H, Nakada T, Fujii Y. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Nov 7;2:158. doi: 10.1186/s40478-014-0158-y.
24. Water influx into cerebrospinal fluid is significantly reduced in senile plaque bearing transgenic mice, supporting beta-amyloid clearance hypothesis of Alzheimer's disease. Igarashi H, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. *Neurol Res*. 2014 Dec;36(12):1094-8. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000434. Epub 2014 Aug 1.
25. Water influx into cerebrospinal fluid is primarily controlled by aquaporin-4, not by aquaporin-1: 170 JJVCPE MRI study in knockout mice. Igarashi H, Tsujita M, Kwee IL, Nakada T. *Neuroreport*. 2014 Jan 8;25(1):39-43. doi: 10.1097/WNR.0000000000000042.
26. Ligand-based molecular MRI: O-17 JJVCPE amyloid imaging in transgenic mice. Suzuki K, Igarashi H, Huber VJ, Kitaura H, Kwee IL, Nakada T. *J Neuroimaging*. 2014 Nov-Dec;24(6):595-8. doi: 10.1111/jon.12091. Epub 2014 Feb 23. PMID: 25370340
27. Effects of angiopoietin-1 on hemorrhagic transformation and cerebral edema after tissue plasminogen activator treatment for ischemic stroke in rats. Kawamura K, Takahashi T, Kanazawa M, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M, Shimohata T. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98639. doi: 10.1371/journal.pone.0098639. eCollection 2014.
28. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. Nakada T. *Croat Med J*. 2014 Aug 28;55(4):328-36. Review.
29. Expansion of sensorimotor cortical activation for unilateral hand motion during contralateral hand deafferentation. Kurabe S, Itoh K, Matsuzawa H, Nakada T, Fujii Y. *Neuroreport*. 2014 Apr 16;25(6):435-9. doi: 10.1097/WNR.0000000000000138.
30. Activity-dependent gating of calcium spikes by A-type K⁺ channels controls climbing fiber signaling in Purkinje cell dendrites. Otsu Y, Marcaggi P, Feltz A, Isope P, Kollo M, Nusser Z, Mathieu B, Kano M, Tsujita M, Sakimura K, Dieudonné S. *Neuron*. 2014 Oct 1;84(1):137-51. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.035. Epub 2014 Sep 11.
31. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease

in a Japanese population. Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Saito Y, Hatsuta H, Murayama S, Kakita A, Takahashi H, Yamaguchi H, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Ikeuchi T, Kuwano R. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(4):1031-8. doi: 10.3233/JAD-140225.

32. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. *Brain.* 2014 Feb;137(Pt 2):520-36. doi: 10.1093/brain/awt314. Epub 2013 Nov 22.

33. Spontaneous middle cerebral artery dissection demonstrated by high-resolution T1-weighted 3D image. Uemura M, Akaiwa Y, Toriyabe M, Mashima T, Terajima K, Shimohata T, Igarashi H, Nakada T, Nishizawa M. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(3):243-4. doi: 10.1159/000353873. Epub 2013 Oct 12.

34. Detectability of neural tracts and nuclei in the brainstem utilizing 3DAC-PROPELLER. Nishikawa T, Okamoto K, Matsuzawa H, Terumitsu M, Nakada T, Fujii Y. *J Neuroimaging.* 2014 May-Jun;24(3):238-44. doi: 10.1111/jon.12027.

⑥競争的資金の応募・採択状況

氏名	資金（種目）の名称, （採択年度）	研究課題名 （研究代表者氏名）	配分額（円） （期間全体）	特記事項
中田 力	科学研究費 基盤研究（S） （平成 21 年度）	磁気共鳴分子マイクロ イメージング開発 （中田 力）	217,360 千円	
中田 力	科学研究費 特別推進研究 （平成 29 年度）	Glyphatic Flow 促進剤 によるアルツハイマー 病治療薬創生（中田 力）	申請中	
中田 力	科学研究費 基盤研究（S） （平成 29 年度）	Glyphatic Flow 促進剤 によるアルツハイマー 病治療薬創生（中田 力）	申請中	
五十嵐 博中	科学研究費 基盤研究（C） （平成 25 年度）	MMP 特異的 19F-MR トレーサーを用いた血 栓溶解時の出血性梗塞 予測法確立 （五十嵐 博中）	6,000 千円 3,800 千円	
五十嵐 博中	科学研究費 基盤研究（B） （平成 29 年度）	ニューロトランスミッ ター関連磁気共鳴イメ ージング （五十嵐 博中）	申請中	
五十嵐 博中	科学研究費 挑戦的萌芽研究 （平成 28 年度） 科学研究費	化学交換飽和移動 MRI を用いた無侵襲な脳内 薬剤濃度画像化技術開 発と疾病応用 （五十嵐 博中）	2,250 千円	
高橋 均	科学研究費 基盤研究（A） （平成 26 年度）	筋萎縮性側索硬化症と TDP-43：その始まりと 広がり方 の分子神経 病理学的解明（高橋 均）	23,800 千円	
高橋 均	科学研究費 挑戦的萌芽研究 （平成 23 年度）	神経細胞内に変異蛋白 質凝集体を形成する神 経変性疾患における核 内小体の動態解析 （高橋 均）	2,860 千円	
高橋 均	科学研究費 基盤研究（A） （平成 23 年度）	筋萎縮性側索硬化症と TDP-43：スプラ イニング異常の発見か らその病態の解明へ （高橋 均）	45,890 千円	
柿田 明美	科学研究費 基盤研究（A） （平成 23 年度）	内側側頭葉てんかんの 病態病理：パラドクス に挑む（柿田 明美）	47,710 千円	
柿田 明美	科学研究費 挑戦的萌芽研究 （平成 23 年度）	皮質異形成の病態機 序：体細胞変異仮説の 検証（柿田 明美）	4,030 千円	
柿田 明美	科学研究費 基盤研究（B）	てんかん病巣における 神経活動の伝播特性：	19,370 千円	

	(平成 23 年度)	外科病理標本の解析 (柿田 明美)		
辻田 実加	科学研究費 基盤研究 (C) (平成 27 年度)	VWM 型白質脳症の病態決定因子の探索 (辻田 実加)	3,900 千円	
北浦 弘樹	科学研究費 基盤研究 (C) (平成 27 年度)	海馬硬化症のてんかん 原性:神経活動異常と 3 次元形態異常の関連 (北浦 弘樹)	3,900 千円	
北浦 弘樹	科学研究費 若手研究 (B) (平成 25 年度)	内側側頭葉てんかんに おける海馬硬化症の病 態生理学的意義 (北浦 弘樹)	3,300 千円	
高橋 均	難治性疾患等克服研 究事業(難治性疾患克 服研究事業) (平成 24 年度)	筋萎縮性側索硬化症の 分子病態解明と新規治 療法創出に関する研究 (長谷川 成人)	2,500 千円	
高橋 均	障害者対策総合研究 事業 (平成 22 年度)	細胞内膜構造に注目し た運動神経病の画期的 な治療法の開発 (小野寺 理)	5,000 千円	
鈴木 雄治	挑戦的萌芽研究 (平成 28 年度)	水分子の動態解析によ る特発性正常圧水頭症 の病態解明及び画像診 断 (鈴木 雄治)	3,510 千円	
西澤 正豊	基盤研究 (A) (平成 25 年度)	TDP43 の自己調節機能 に注目した ALS の病態 機序の解明 (西澤 正豊)	45,890 千円	
西澤 正豊	基盤研究 (A) (平成 22 年度)	TDP43 の生理機能に注 目した ALS の病態機序 の解明 (西澤 正豊)	48,880 千円	

大型の競争的資金

本プロジェクトは文科省・全国共同利用・共同実施分プロジェクト推進事業「意識の脳科学」(平成 23 年～27 年、総経費 8 億 8 千万円)の基礎研究を元として開始され、平成 28 年度からはそれに次いで、文科省・全国共同利用・共同実施分プロジェクト推進事業「アルツハイマー病予防・治療薬の創生」(平成 28 年～32 年、総経費予定額 11 億 5 千万円)が採択され、4 月より開始した。

⑦研究成果による知的財産権の出願・取得状況

世界で初めて AQP4 促進薬の開発に成功し、大学を通じて国内特許の filing を終えた。さらにアメリカでの特許取得の手続きを進めるため、現在 JST の外国特許出願支援：知財活用支援事業へ申請中である。