



担当教授 小池 正人

## 研究

### 主な研究テーマ

- 1. オルガネロパチー（オルガネラ機能の破綻）に伴う神経変性疾患の病態解明
- 2. 光顕から電顕レベルまでシームレスに解析するための各種相関観察法の開発

## スタッフ

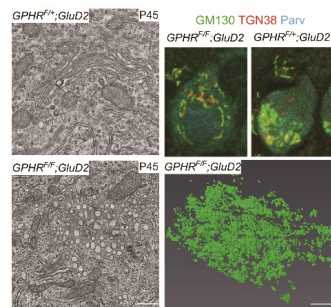
教授	小池正人
先任准教授	
准教授	日置寛之
講師	
助教	曾高友深、横田睦美、Laxmi Kumar Parajuli

2020年9月1日現在

## 主な研究内容

### ゴルジ体の酸性環境維持に必須な膜タンパク質の欠損が神経変性疾患の発症に関与する

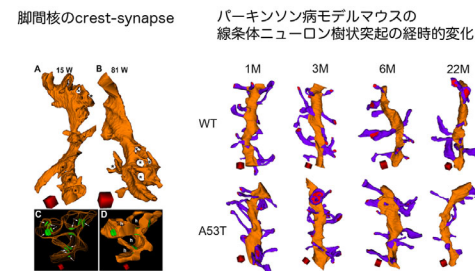
様々な神経変性疾患においてゴルジ体の構造異常が見いだされてきましたが、これが神経変性疾患の原因なのか結果なのかについては不明でした。今回の研究で、ゴルジ体の酸性環境の維持に必須なGPHR(Golgi pH regulator)を小脳特異的に欠損させたマウスで小脳変性症状を呈し、それに先立つゴルジ体の構造変化を見出しました。



(Sou et al., 2019)

### 電子顕微鏡三次元立体再構築による正常および病態モデルマウス脳における樹状突起の構造

集束イオンビーム搭載走査電子顕微鏡(FIB-SEM)の利用による電子顕微鏡三次元立体再構築を行い、正常マウス脳の脚間核のユニークな樹状突起の構造(crest-synapse)について明らかにしました。また新規パーキンソン病モデルマウスを用いて、線条体のニューロンの樹状突起の発達期から老齢期に至るまでの変化を明らかにしました。



(Parajuli et al., 2020a)

(Parajuli et al., 2020b)



Chief Professor Masato KOIKE

## Research

### Main Research Subjects

- 1. Understanding the mechanisms of neurodegeneration based on organellopathy
- 2. Establishing various correlative techniques bridging LM and EM observation

## Staff

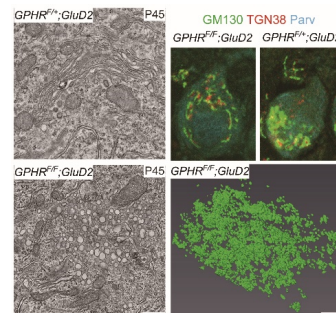
Professor	Masato KOIKE
Senior Associate Professor	
Associate Professor	Hiroyuki HIOKI
Lecturer	
Assistant Professor	Yu-shin SODAKA Mutsumi YOKOTA Laxmi Kumar PARAJULI

September 1<sup>st</sup>, 2020

## Research Highlights

### Cerebellar neurodegeneration and neuronal circuit remodeling in Golgi pH regulator-deficient mice

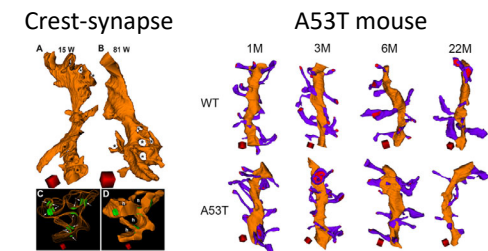
We generated Golgi pH regulator (GPHR) conditional knock-out mice. Purkinje cells (PCs) from the mutant mice exhibited vesiculation and fragmentation of the Golgi apparatus, followed by progressive cell loss, indicating that impairment of the Golgi luminal acidic condition triggers neurodegeneration.



(Sou et al., 2019)

### Three-dimensional structure of synapses revealed by volume electron microscopic techniques

In normal mouse brains, we revealed the unique synaptic topography of crest-type synapses in the interpeduncular nucleus. Furthermore, we investigated developmental changes in dendritic spine morphology in the striatum and their alterations in an A53T  $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mouse model of Parkinson's disease.



(Parajuli et al., 2020a) (Parajuli et al., 2020b)

2020年（令和2年） 研究業績

講座名：神経生物学・形態学講座

所属長名：小池正人

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		Pablo Sánchez-Martín, Yu-Shin Sou, Shun Kageyama, Masato Koike, Satoshi Waguri, Masaaki Komatsu. Embo Rep. 2020 Mar 4;21	
英文原著	2		T Hirayama, Y Hiraoka, E Kitamura, S Miyazaki, K Horie, T Fukuda, S Hidema, M Koike, A Itakura, S Takeda. Oxytocin induced labor causes region and sex-specific transient oligodendrocyte cell death in neonatal mouse brain J Obstet Gynaecol Res., 2020; 141(46): 66-78	
英文原著	3		T Taguchi, M Ikuno, M Hondo, LK Parajuli, K Taguchi, J Ueda, M Sawamura, S Okuda, J Hara, N Uemura, Y Hatanaka, T Ayaki, S Matsuzawa, MA El-Agnaf, M Koike, M Yanagisawa, M Uemura, H Yamakado, R Takahashi. $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mice exhibited RBD-like behavior and hyposmia: A prodromal Parkinson's disease model Brain, 2020; 143(1): 249-265	
英文原著	4		N Masubuchi, M Araki, Y Yang, E Hayashi, M Imai, Y Eda Hiro, Y Hironaka, Y Mizukami, Y Kihara, H Takei, M Nudajima, M Koike, F Ito, A Ohsaka, N Komatsu. Mutant calreticulin interacts with MPL in the secretion pathway for activation on the cell surface Leukemia, 2020; 34(2): 499-509	
英文原著	5		H Hayakawa, K Ikenaka, C Aguirre, R Nakatani, CJ Choong, H Tsuda, S Nagano, M Koike, T Ikeuchi, M Hasegawa, SM Papa, Y Nagai, H Mochizuki, K Baba. Structurally distinct $\alpha$ -synuclein fibrils induce robust Parkinsonian pathology Mov Dis., 2020; 35(2): 256-267.	
英文原著	6		P Sánchez-Martín, YS Sou, S Kageyama, M Koike, M Komatsu. NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system EMBO Rep., 2020; 21(3): e48902	
英文原著	7		LK Parajuli, K Wako, S Maruo, S Kakuta, M Koike. Unique synaptic topography of crest-type synapses in the interpeduncular nucleus Biochem Biophys Res Commun., 2020; 530(1): 130-135	
英文原著	8		D Sakano, A Inoue, T Enomoto, M Imasaka, S Okada, M Yokota, M Koike, K Araki, S Kume. Insulin2Q104del (Kuma) mutant mice develop diabetes with dominant inheritance. Sci Rep., 2020; 10(1): 12187	
英文原著	9		S Okamoto, J Sohn, T Tanaka, M Takahashi, Y Ishida, K Yamauchi, M Koike, F Fujiyama, H Hioki. Overlapping Projections of Neighboring Direct and Indirect Pathway Neostriatal Neurons to Globus Pallidus External Segment. iScience, 2020; 23(9): 101409	
英文原著	10		LK Parajuli, K Wako, S Maruo, S Kakuta, T Taguchi, M Ikuno, H Yamakado, R Takahashi, M Koike. Developmental changes in dendritic spine morphology in the striatum and their alteration in an A53T $\alpha$ -synuclein BAC transgenic mouse model of Parkinson's disease eNeuro, 2020; 7(4):	

英文原著	11	LK Parajuli, H Urakubo, A Nakazato-Takahashi, R Ogelman, H Iwasaki, BH Kwon, M Koike, S Ishii, WC Oh, Y Fukazawa, S Okabe. Geometry and the organizational principle of spine synapses along a dendrite eNeuro, 2020; 7(6):	
英文原著	12	S Chen, L He, A Huang, R Boehringer, V Robert, M Wintzer, D Polygalov, A Weitemier, Y Tao, M Gu, S Middleton, K Namiki, H Hama, L Therreau, V Chevaleyre, H Hioki, A Miyawaki, R Piskorowski, T McHugh A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. Nature, 2020; 586: 270-274	
英文原著	13	H Katayama, H Hama, K Nagasawa, H Kurokawa, M Sugiyama, R Ando, M Funata, N Yoshida, M Homma, T Nishimura, M Takahashi, Y Ishida, H Hioki, Y Tsujihata, A Miyawaki Visualizing and Modulating Mitophagy for Therapeutic Studies of Neurodegeneration. Cell, 2020; 181(5): 1176-1187	
英文原著	14	T Okunomiya, H Hioki, C Nishimura, S Yawata, I Imayoshi, R Kageyama, R Takahashi, D Watanabe Generation of a MOR-CreER knock-in mouse line to study cells and neural circuits involved in mu opioid receptor signaling. Genesis, 2020; 58(1): e23341	
英文原著	15	S Okamoto, K Yamauchi, J Sohn, M Takahashi, Y Ishida, T Furuta, M Koike, F Fujiyama, H Hioki. Exclusive labeling of direct and indirect pathway neurons in the mouse neostriatum by an adeno-associated virus vector with Cre/lox system STAR Protoc, 2020 Dec 18; 2(1):100230.	
英文原著	16	YH Kao, N Igarashi, D Abduweli Uyghurturk, Z Li, Y Zhang, H Ohshima, M MacDougall, Y Takano, P Den Besten, Y Nakano. Fluoride Alters Signaling Pathways Associated with the Initiation of Dentin Mineralization in Enamel Fluorosis Susceptible Mice. Biol Trace Elem Res. 2020 Oct 28. doi: 10.1007/s12011-020-02434-y. Online ahead of print. PMID: 33113116"	
区分	番号	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
英文総説	1	"Kao YH, Igarashi N, Abduweli Uyghurturk D, Li Z, Zhang Y, Ohshima H, MacDougall M, Takano Y, Den Besten P, Nakano Y. Fluoride Alters Signaling Pathways Associated with the Initiation of Dentin Mineralization in Enamel Fluorosis Susceptible Mice. Biol Trace Elem Res. 2020 Oct 28. doi: 10.1007/s12011-020-02434-y. Online ahead of print. PMID: 33113116"○	○
区分	番号	発表者名, 発表タイトル(題目・演題・課題等), 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1	LK Parajuli, K Wako, S Maruo, R Takahashi, M Koike. Intrinsic age-dependent subcellular changes in a model mouse of Parkinson's disease as revealed by volumetric FIB/SEM imaging of striatum ABiS Symposium Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging, 岡崎, 2020年2月14日	
国際学会発表	2	K Yamauchi, S Okamoto, K Isa, Y Ishida, A Takenaka, M Takahashi, J Hwang, A Yoshida, Y Uchiyama, M Koike, T Isa, T Furuta, H Hioki. Multi-scale imaging from the whole brain level to the ultrastructure level by using a modified ScaleS method. 第8回国際神経回路会議 湯田中温泉よろづや 長野県下高井郡山ノ内町 2020年1月29日	
国際学会発表	3	H Hioki, J Sohn, S Okamoto, H Kameda. Excitatory and inhibitory inputs to PV-expressing GABAergic neurons in the mouse primary motor cortex. 第8回国際神経回路会議 湯田中温泉よろづや 長野県下高井郡山ノ内町 2020年1月29日	

区分	番号	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
和文総説	1	小池正人三次元電子顕微鏡法 医学のあゆみ, 2020; 272(9) : 934-939	
区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名, 出版年, ページ番号等	国際共同
和文著書	1	平井宏和, 日置寛之, 小林和人決定版ウイルスベクターによる遺伝子導入実験ガイド : 培養細胞から個体まで、研究を飛躍させる実践テクニックのすべて 羊土社, 2020年	
区分	番号	発表者名,発表タイトル (題目・演題・課題等) ,学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	太田桂輔, 大石康博, 鈴木崇之, 伊東翼, 伊藤圭基, 小林憲太, 小林碧, 小田川摩耶, 松原智恵, 黒岩義典, 堀越勝, 松下純也, 日置寛之, 大倉正道, 中井淳一, 大泉匡史, 宮脇敦史, 青西亨, 大出孝博, 村山正直 In vivo calcium imaging with a single cell resolution using “cosmoscope”, a new wide-field two- photon microscope. 第97回日本生理学会大会 別府国際コンベンションセンター・ビーコンプラザ (紙上開催) 2020年3月18日	
国内学会発表	2	小池正人基礎医学初学者に対する解剖学教育の実践 第125回日本解剖学会・全国学術集会 (誌上開催)、2020年3月27日	
国内学会発表	3	LK Parajuli, K Wako, S Maruo, R Takahashi, M Koike. Developmental changes of spine morphology in the striatum and its alteration in Parkinson`s disease mouse model 第125回日本解剖学会・全国学術集会 (誌上開催) 、2020年3月27日	
国内学会発表	4	横田睦美, 角田宗一郎, 志賀孝宏, 服部信孝, 赤松和土, 小池正人Tyrosine HydroxylaseレポーターPARK2 iPS細胞を用いた光顕-電顕相関観察 第125回日本解剖学会・全国学術集会 (誌上開催) 、2020年3月27日	
国内学会発表	5	日置寛之, 山内健太, 古田貴寛Multi-scale imaging from the whole brain level to the ultrastructure level by using a modified ScaleS method 第125回日本解剖学会・全国学術集会 (誌上開催) 、2020年3月25日	
国内学会発表	6	窪田芳之, 倉本恵梨子, 孫在隣, 日置寛之, 川口泰雄Thalamo-cortical synaptic network in motor cortex analyzed with large volume electron microscopy 第125回日本解剖学会・全国学術集会 (誌上開催) 、2020年3月27日	
国内学会発表	7	田口智之, 生野真嗣, 本堂茉莉, Laxmi Kumar Parajuli, 田口勝敏, 上田潤, 澤村正典, 奥田真也, 中西悦郎, 原淳子, 上村紀仁, 畑中悠佑, 綾木孝, 松澤秀一, 田中雅樹, 小池正人, 柳沢正史, 上村麻衣子, 山門穂高, 高橋良輔前駆期パーキンソン病モデルマウスの作成 第43回日本神経科学大会 (Neuroscience2020, 神戸国際会議場・展示場 (オンライン) )、2020年7月30日	
国内学会発表	8	窪田芳之, 孫在隣, 倉本恵梨子, ヨーゼフモハメド, 日置寛之, 川口泰雄Thalamo-cortical synaptic network in motor cortex analyzed with large volume electron microscopy 第43回日本神経科学大会 (Neuroscience2020, 神戸国際会議場・展示場 (オンライン) )、2020年7月30日	
国内学会発表	9	横田睦美, 角田宗一郎, 志賀孝宏, 石川景一, 服部信孝, 赤松和土, 小池正人iPS 細胞由来GFP標識ドバミン神経細胞の光顕-電顕相関観察 第108回日本解剖学会・関東支部学術集会, 順天堂大学 (オンライン) 、2020年10月31日	
国内学会発表	10	曾高友深, 小池正人小脳神経系におけるゴルジ体酸性環境の重要性 第108回日本解剖学会・関東支部学術集会, 順天堂大学 (オンライン) 、2020年10月31日	

国内学会発表	11	LK Parajuli, K Wako, S Maruo, S Kakuta, M Koike Unique synaptic topography of crest-type synapses in the interpeduncular nucleus 第108回日本解剖学会・関東支部学術集会、順天堂大学（オンライン）、2020年10月31日	
国内学会発表	12	LK Parajuli, K Wako, S Maruo, R Takahashi, M Koike. Developmental changes in dendritic spine morphology in the striatum and their alteration in an A53T $\alpha$ -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease 第108回日本解剖学会・関東支部学術集会、順天堂大学（オンライン）、2020年10月31日	
国内学会発表	13	日置寛之、岡本慎一郎、孫在隣、田中琢真、高橋慧、石田葉子、山内健太、古田貴寛、小池正人、藤山文乃 Overlapping Projections of Neighboring Direct and Indirect Pathway Neostriatal Neurons to Globus Pallidus External Segment 第108回日本解剖学会・関東支部学術集会、順天堂大学（オンライン）、2020年10月31日	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	日置寛之、高橋慧、山内健太 組織透明化技術の基本から応用まで 第45回組織細胞化学講習会、京都市 京都テルサ（オンライン）、2020年8月3日	
特別講演・招待講演	2	日置寛之 大脳新皮質のグランドデザイン 解読を目指して 第464回医学研究の基礎を語り合う集い、東京慈恵会医科大学（オンライン）、2020年12月21日	