

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 36 号 (通巻 44 号)

令和 3 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2021—————

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 36 号 (通巻 44 号)

令和 3 年度

目 次

I 神経研究所の概要

1. 概要	1
2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）	4
3. 令和三年度神経研究所構成員（表2）	5
4. 令和三年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	8
5. 令和三年度（第43回）神経研究所 研究所発表会	9

II 研究業績

1. 疾病研究第一部	13
2. 疾病研究第二部	27
3. 疾病研究第三部	35
4. 疾病研究第四部	40
5. 疾病研究第五部	45
6. 疾病研究第六部	52
7. 疾病研究第七部	56
8. 病態生化学研究部	62
9. 微細構造研究部	69
10. 免疫研究部	74
11. 神経薬理研究部	88
12. 遺伝子疾患治療研究部	95
13. モデル動物開発研究部	106
14. 実験動物管理室	111
15. 霊長類管理室	113
16. ラジオアイソトープ管理室	115
17. 神経発生学研究室	117

III 委員会	119
---------	-----

IV 別項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 リサーチフェロー運営要領	125
2-A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領	127
2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規	128
2-C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 外来研究員・外来研究補助員に関する内規	129
2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規	130
2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究員に関する内規	131
2-F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 科研費研究員に関する内規	132
2-G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 訪問研究員に関する内規	133
3. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費取扱規程	134
4. 令和二年度精神・神経疾患研究開発費 評価委員一覧	137
5. 令和二年度精神・神経疾患研究開発費 課題表	138

I 神経研究所の概要

1. 概 要

神経研究所とは

神経研究所は、国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の一員としてそのミッションを達成することを目的に、精神疾患、神経疾患、筋疾患および発達障害の克服を目指した生物学的研究に取り組んでいます。疾患のメカニズムを明らかにすることにとどまらず、病因の追求、予防法・治療法の開発にも挑み続けています。手法論的にも、その時代ごとの最先端技術を率先して取り入れ、多様かつ多角的なアプローチによる研究を展開していることが特徴といえます。生命現象を要素還元的に遺伝子、蛋白質のレベルで理解しようとする分子神経科学にくわえて、脳や神経系がその複雑なネットワークを介して全体としてどのように働いているかを解明しようとするシステム神経科学をも取り入れ、脳神経系の作動・構築原理を明らかにしようとする基礎研究から、究極の目標である疾患研究に至るまで、多彩で才能にあふれた研究者集団が幅広い研究を進めています。

神経研究所の歴史

神経研究所の誕生は、「難病」に関する社会的関心の高まりにより、当時の国立武蔵療養所に研究部門として「神経センター」が設置された 1978 年に遡ることができます。当初 8 部 16 室の構成でスタートしましたが、1986 年、国立武蔵療養所が千葉県市川市にあった国立精神衛生研究所と合併し、国立がんセンター、国立循環器病センターに続く第 3 の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センターに改組されたのを契機に、「神経センター」も神経研究所(National Institute of Neuroscience, NIN)と改称し、組織も 14 部 35 室 2 管理室体制に拡張されるに至りました。

2010 年 4 月に国立精神・神経センターは独立行政法人化され、神経研究所の名称も（独）国立精神・神経医療研究センター神経研究所と改められ、2015 年 4 月からは国立研究開発法人となり、現在に至っています。神経研究所は、NCNP 病院、精神保健研究所ならびに、NCNP 内に設置されたトランスレーショナル・メディカルセンター、メディカル・ゲノムセンター、脳病態統合イメージングセンター、認知行動療法センターなどのセンター群と協働しながら、未来に向けて歩みを続けています。

神経研究所では設立以来 40 年の歴史のなかで、これまでに様々な世界的成果が生み出されてきました。ジストロフィンの筋細胞膜局在の証明（荒畑ら、Nature, 1988）、ミトコンドリア病 MELAS におけるミトコンドリア DNA 変異の発見（後藤ら、Nature, 1990）、グルタミン酸輸送体欠損によるてんかんモデルマウスの開発（田中、和田ら、Science, 1997）、などがその代表例であり、最近も世界的な業績が陸続と生み出されています。

「神経センター」で産声を上げた筋バイオバンクは世界最大の筋バンクとして成長を続けており、後続する脳脊髄液バイオバンクとともに NCNP が世界に誇る貴重な財産となっています。

神経研究所の設備面では、1991 年に研究所本館、2003 年に総合実験動物研究施設、2004 年には精神保健研究所の小平キャンパス移転のため研究所 3 号館が建設されました。さらに、2011 年に従来の小型実験動物研究施設を廃止し、新しい小型実験動物研究施設を開所しました。同時に動物研究用の PET、サイクロトロンが配置された実験動物画像解析施設も運用が開始されました。このように、1978 年の開設当初と比べると、神経研究所は今や世界に類をみないスケールの大きい研究所へと成長を遂げています。

現在の活動

現在、神経研究所の常勤研究者(現員)は所長 1 名、部長 10 名、管理室長 3 名、室長 25 名(併任含む)となっています。組織としては 14 部 37 室及び実験動物管理室、霊長類管理室、ラジオアイソトープ管理室の 3 管理室体制からなります。研究者の出身学部は、理学部、農学部、工学部、薬学部、医学部など多岐にわたり、総合的な生命科学研究の遂行に理想的な編成が実現しています。2020 年に空席となった疾病研究第三部、第四部にも部長ならびに候補者の選考が行われ、新たな体制が拡充・整備されています。

神経研究所は伝統的に非常に開放的な環境で運営されており、常に外部から多くの研究者が集っています。わが国最初のポストドクシステムである流動研究員制度(現・リサーチフェロー)が開設当初から運用され、毎年 40 名を超える若手研究者が活躍しています。加えて、日本学術振興会特別研究員、外部競争的研究資金で雇用されたポストドク(伝統的に「科研費研究員」と呼称)が毎年 30 名以上在籍しています。連携大学院制度もきわめて充実しており、早稲田大学理工学術院、東京医科歯科大学、山梨大学、東京農工大学などに籍を置く大学院生、学部学生が研究生、研究見習生として神経研究所における研究に従事しています。2021 年度には新たに明治薬科大学との間に連携大学院制度が発足しました。併任研究員、客員研究員などを加えると神経研究所の陣容は 200 余名に達しています。

神経研究所は海外からの研究者や学生にも研究を通じた教育の機会を提供しており、アメリカ、ドイツ、フランス、中国、韓国、フィリピンなど諸外国からの留学生を毎年 5 ～10 名程度受け入れています。また、神経研究所が行う共同研究は、ジョンズホプキンス大学、マックスプランク研究所、ピエール・マリー・キューリー大学、メルボルン大学、オクスフォード大学など多数の海外研究機関に及んでいます。

神経研究所の研究は、多数の英文原著論文と、国際学会、国内学会での発表を通して発信されています。毎年発表される英文原著論文数は 118 編を数えています。センター広報部門と連携したプレスリリースや、ホームページを通じた web 広報にも力を入れており、所外や一般の方々に神経研究所の活動を理解いただく努力を続けています。高校生を対象にした世界脳週間イベントも 20 年近い歴史をもち、今年度もオンライン開催となりましたが好評を博しました。所員の中には、国際学会の役員、国内学会の理事長や理事、脳科学関連学会連合の役員、国際誌の編集主幹や編集委員を務める者も多く、国際的なサイエンスコミュニティの中で神経研究所の名を浸透させる努力を続けています。

神経研究所の研究活動においては originality を最も重視し、常にレベルの高い先端的な成果を挙げることを目指しています。あらゆるレベルの研究者が、日頃から部門の枠を超えて discussion 出来るよう、切磋琢磨しつつも friendly で open-minded な雰囲気が醸成されています。運営においては、風通し良く、率直かつ徹底した意見交換が可能な場が実現されています。2018 年度から導入された新しい業績評価の仕組みは、2020 年度からはセンター全体で活用されるに至り、研究所の全体発表会も英語化するなど、常にレベルアップのための前進を続けています。令和 2 年度には常勤研究職に対し裁量労働制が導入され、流動研究員はリサーチフェロー(職務内容によりテクニカルフェロー)に名称が変更されました。

基礎から臨床までをカバーする研究

神経研究所では、基礎研究の成果を臨床に繋げるための橋渡し研究を意識して研究を行っています。その好例の 1 つとして、多発性硬化症に対する糖脂質 OCH の研究を挙げることができます。2001 年に Nature 誌に報告された基礎研究の成果以来息の長い臨床研究を続けています。Duchenne 型筋ジス

トロフィーに対するエクソンスキップ治療も、筋ジストロフィー犬で有効性を確認して以来 10 年以上の時を経て先駆け審査指定制度の対象品目に選定され、エクソン 53 スキップ薬ビルトラルセンは 2020 年 5 月 20 日ついに発売に至りました。また、物質ベースの治療薬開発だけでなく、システム神経科学の研究からは音などの「環境情報」を活用した新しい非薬物治療の開発も進んでいます。本年度は NCNP が世界をリードする貴重な霊長類リソースであるマーモセットを用いた自閉スペクトラム症モデルが確立され、治療法確立に向けての今後の応用が期待されています。

2021 年度の代表的成果

代表的成果を図示しました。

<2021 年度>

神経研究所員が中心となった主な研究業績

- 自閉スペクトラム症マーモセットの開発 (Nature Communications 2021)
- ノンコーディング RNA のシナプス形成に対する効果 (J Cell Biol 2021)
- OLRP12 反復配列延長による眼咽頭遠位型ミオパチーの臨床病理 (JAMA Neurology 2021)
- 多発性硬化症の血漿交換反応性に対する Th1-CD11c⁺B 細胞系の関与 (Ann Neurol 2021)
- 小児悪性脳腫瘍の進行に関わるがんシグナル分子 GLI2 の発見 (Cancer Discovery 2021)

※詳しくは NCNP ホームページのプレスリリース等をご覧ください

これからの展望

生命科学の分野では、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究、すなわち生体機能や疾患を説明できる（単一）分子の同定を目標とするが発展を遂げてきましたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけでは十分でなく、神経ネットワークなどの複雑で巨大なシステムに対するアプローチも必要となります。「人間」や「生命」は脳神経系とともに複雑系の代表例ともいえましょう。今後、情報科学や Artificial Intelligence などの先端的学問を積極的に取り入れ、人間の理解に向けたイノベーションを生み出す必要があります。特筆すべきこととして、2021 年度には、2025 年度に新営される新・研究所 2 号館の 1 階に「脳病態 AI 研究センター」（略称:BAIC）が NCNP の組織として発足することを目指して、神経研究所が中心となって設立準備委員会が発足いたしました。最終的な研究の成果を享受されるべき国民の皆さんとの協創も重要な課題となってゆきます。

NCNP では精神・神経疾患の克服を通して、「しあわせ社会」を実現することをミッションとしています。神経研究所はその実現に向けて、とくに昨今のコロナ禍における責務を再度見直しつつ、NCNP の一員としてふさわしい研究成果を上げてゆく決意です。忌憚のないご意見とご批判、ご要望を引き続きお聞かせ頂きますようお願いいたします。

2022 年 3 月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
所 長 岩坪 威

2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）



令和3年度の計
(R4.3.31 現在)

	職 名	神経研究所
定 員	所 長	1
	部 長	9
	管理室長	3
	室 長	24
	研 究 員	0
	小 計	37
非 常 勤	リサーチフェロー テクニカルフェロー	35
	そ の 他	90
	小 計	125
合 計		162

3. 令和3年度 神経研究所構成員 (表2)

部長	室 長	併任研究員	客員研究員	研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	神経研究員 ○神経研究補助員	神経研究助手 ○神経研究補助員	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第一部 西野 一二	野口 祐 林 晋一郎	飯田 有俊 石山 寧 大矢 成祐 南 桂子 石川 桂子 熊澤 薫 西森 裕佳子 太久保 真理子 (～3.8.31)	大熊 彰 杉江 和馬 鈴木 重明 高橋 雅之 栗原 智哉 中澤 悠理 村上 てるみ 林 由紀子	高橋 良彦 早河 洋介 (～3.8.17) 宇根 隼人	吉岡 和香子 ○加藤 美恵 ○伊藤 ゆり香 ○峯 悦子	○今野 由美		○小川 恵 ○石崎 律子	栗野 宏之 中村 有良 山下 伯明 大原 寛明 小笠原 真志 米永 祐太 江浦 信之 吉岡 和香子 (～3.4.14) 早向 洋介 (3.8.18～) 大久保 真理子 (3.9.1～) Francia Victoria A. De Los Reyes (4.2.1～) Truong Phan Xuan Nguyen (4.2.1～) ○台田 圭佑 (3.7.13～) ○柳爪 里沙 (4.1.4～3.11) ○宮崎 奈桜 (4.1.4～3.11)	
疾病研究第二部 後藤 雄一 (併任)	伊藤 雅之 井上 健	北村 真吾 小牧 宏文 齋藤 綾里 竹下 栄二 中川 立夏 杉本	青木 信一 松島 雄一 三牧 正和 内野 俊平 遠藤 重裕 伊藤 孝 (4.2.1～)	岡部 ちひろ 鈴木 祐史 上田 昌史		李 珩 ○代 紅梅 ○中村 翼子 ○郭 慧佳 (3.5.6～) ○池田 真紀子 (3.12.1～)		○大科 京子 ○伊東 文祥 (3.9.15～)	青木 良則 赤松 智久 秋山 千枝子 大島 拓也 北見 欣一 柳原 崇文 上田 菜穂子 請園 正敏 白川 由佳 田畑 健士郎 (3.4.15～) OTA ELLIOTT, RICARDO SATOSHI (3.4.15～) Nurmila Sari (4.2.1～)	
疾病研究第三部 岩坪 威 (併任)	加藤 功太郎(併任) 惣谷 和広 (～3.6.30) 蓮田 幸人 (～3.7.31) 土肥 栄祐 (4.3.1～)	堀 弘明 小川 真太郎 松尾 淳子 大塚 豪士 (3.10.1～)	功刀 浩 篠山 大明 大橋 一徳 秀瀬 真輔 (3.4.13～) 惣谷 和広 (3.7.1～) 蓮田 幸人 (3.8.1～) 加野 真一 (3.8.3～)	鈴木 仁美					中村 香奈 土瀬 章子 石渡 小白合 石田 一希 古賀 寛恵 渡人 真由美 吉田 冬子 (3.7.1～)	
疾病研究第四部 岩坪 威 (併任) (～3.8.31) 橋本 唯史 (3.9.1～)	保田 智弘	高橋 祐二 向井 達平 齋藤 元一 有賀 光彦 山田 正彦 松田 健一	永井 義隆 武内 敏秀 鈴木 ヨリ 相澤 修 橋本 唯史 (3.7.13～8.31)	保田 千華	○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○志藤 昌子 (～3.10.31) ○村上 美和子 ○原 佳子	○田中 留理子		酒井 了平	大和 悠子 博松 文子 盛夫 千尋 松本 大輔 山田 大輔 高橋 昌幸 Contu Viorica Raluca 國石 洋人 橋本 悠紀 藤原 悠理 竹内 寛一 (3.4.13～) 内上 寛一 岸野 祐也 田中 麻衣子 宮崎 良大 (以上4名 3.11.1～)	
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 柳下 聡介	江野 修一 渡邊 裕平 長野 清一 宮川 剛	新藤 政史 Siew Sote Lee 徳永 慎治		○高崎 陽子 ○古野 暁子 ○柴田 恵	○深井 幸子	○島崎 由美子	氏家 悠佳 ○小澤 裕介	細松 有由佳 加門 正義 長山 建 大野 明輝 加門 啓子 山下 萌 (4.1.25～) ○中久井 桃葉	

部長	室長	併任研究員	各員研究員	研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員学生
疫学研究第六部 星野 幹雄 (併任)	井上 高良 大木 伸司		吉川 貴子		井上 田紀子	平賀 礼 (3.12.1～12.28) ○小池 絵里子 ○浅見 淳子 (3.6.1～)				堀田 真由子 (～3.11.30, 4.3.1～) 芳之内 翔成 (3.10.1～)
疫学研究第七部 本田 孝	山下 裕一 加藤 孝一 (～3.9.30)		河合 順 宮本 智雄 前川 英章 小嶋 貴史 須藤		黒瀬 純子 山口 博行 ○上野 修	小島 大樹 ○宗田 卓史 (3.6.1～)		赤田 こすえ	鈴木(松本) 結	高橋 充憲 宿里 香泉恵 鈴木 智昭 中村 幸 堀本 佑樹 笠原 和也 鯉端 郁也 森 圭史 内田 裕輝 (3.4.13～) 押山 千秋 (3.4.27～) 出井 勇人 (3.7.13～) 遠山 朝子 (3.8.14～) 飯田 朝嗣 (3.12.1～) ○東林 駿 ○村田 寛真 (3.4.27～) ○鈴木 隆太郎 (3.7.13～) ○城々崎 小都 (3.11.9～)
疫学研究第八部 星野 幹雄	田谷 真一郎 堀 啓 川内 大輔	佐野 龍典 山田 光彦 三輪 秀樹 古賀 安樹 山田 美佐子 小林 榛志 (3.5.1～)	菅野 康太 込村 啓太		黒岡 可純 有村 奈穂子 橋詰 晃一	大嶋 智雄 良吉 透真 ○都築 明子 (～3.8.31) ○坂本 亜沙美 ○飯見 真紀 ○清田 三夏子 (3.9.17～) ○安田 直美 (4.3.1～)	○柴田 陽子 ○望月 彩			白石 那比古 (～3.6.30) ○藤 研太郎 藤山 知之 吉屋 真美 早瀬 万寿子 主 林 えりか 紀井 洋子 中武 佳奈 石橋 京香 宮下 健一 陶山 健一 (3.4.13～) 青知剛 (3.10.1～) 小松 奏子 (3.11.9～) ○村松 浩美 ○松谷 真由美 ○大野 優雄 ○田部 直央 (4.2.1～)
疫学研究第九部 一戸 紀孝	鈴木 航 野口 潤	住吉 太幹 松元 まどか 飯島 和樹	利根 伸幸 谷 三佐子 川合 央 小松 真悟 阿部 高久 松田 哲也 宮川 友規 佐々木 明子 佐柳 和彦 中柳 和彦 山口 享 黒谷 卓 (～3.9.30) 中垣 慶子 中村 月香 (3.10.1～)		源達 草 黒谷 中 中村 月香 (3.10.1～)	中村 月香 (～3.9.30) ○土屋 靖子 ○桑島 李紗 ○磯田 李紗	○浅井 ひちり	○境 和久		安江 みゆき 代田 哲朗 三嶋 品 佐藤 知子
疫学研究第十部 山村 隆 (兼任研究部長)	佐藤 和重 大木 伸司	林 幼輝	佐藤 雅一 高橋 和也 宮本 朝子 田川 祐行 尾上 啓子 佐久間 大介 三宅 木村 能登 公渡 荒木 庭阳		山口 広美 葉 奈波 Shantappa Manu Mallabali	Benjamin J. Kaveney 竹尾 明子 ○佐々木 剛世 ○古藤 千春 ○古藤 千春	○荒井 朋子		佐藤 裕 門脇 大貴 竹脇 雅子 ○古澤 桐 ○井上 桐	松岡 貴子 金澤 智美 寶手 美彩子 土居 芳充 高橋 文緒 矢野 水一朗 堀内 碧

部長	室長	併任研究員	各員研究員	研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務補助手	○セラー研究補助手 セラー研究助手	センター事務助手	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員学生
道広子菊池清澄研究室 青木 吉嗣	今村 道博 鈴木 友子 本橋 紀夫	森 まどか 本橋 裕子	谷端 淳 Joel Nordin 石井 亜紀子 尾方 克久 中村 昭則 越後谷 裕介 齊藤 崇 植田 全規 笠原 優子 (～3.7.31) 岡田 尚己 倉岡 隆季 瀬田 俊文 澤田 泰弘 堀田 欽弘 喜納 悠美 土住 公幸 関口 正幸 Nana Tsunpra 小林 正樹 ZHU JIN (4.1.12～)		藤岸 かづら William Jennings Valentine Chaitra Sathyaprakash (3.6.1～)	竹村 英子 Sufullah (3.10.1～) ○寺田 裕子 ○久保 陽子 ○白鳥 美佳 (3.7.1～) ○森 智子 (3.8.1～)	○寺村 葉津子 ○藤本 直美 (3.8.1～)	○森 智子 (～3.7.31)	藤本 直美 (～3.7.31)	戸根 悠一郎 嶋馬 泰明 渡辺 直樹 徳嶺 裕幸 藤田 幸正 藤田 昂樹 藤本 泰昌 岡田 直樹 (3.8.3～) 松原 拓真 (3.8.3～)	細川 元清 まや スエカキジ・dt 丸山 友輔 松延 道生 吉高 清輝 清部 邦武 佐藤 充人 福島 雄大 DU Xuan (3.5.1～) 野上 健一郎 (3.11.1～) ○大越 一輝 (3.11.1～) ○石井 知奈 (3.11.9～)
神経薬理研究室 村松 重夫子	北條 浩彦 田辺 卓悟				清水 英雄 植田 亮子 全 麗麗	○沢通 薫 (3.9.1～)			大澤 友香	○沼尾 湖弥生	菅野 彩佳 細川 京香 杉村 孝彰 村松 泰志 丸山 聡美 上仲 聡美 近尾 佳子 米津 好力 中野 勝香 (3.4.13～) 菅林 慶太郎 (3.9.14～) ○山岸 浩 (3.9.1～) ○木村 智也 (4.1.25～) ○細田 真有 (4.1.25～) ○渡辺 竜輝 (4.3.1～)
モデル動物動物研究室 岡 和彦	大屋 知徹 (～3.4.30) 窪田 哲治	吉田 純一郎 (3.9.16～)	伊藤 翔一 井上 裕彦 石味 昌彦 高田 智彦 武井 智彦 富岡 彩花 戸松 亘 荒木 達也 梅田 友紀 齊藤 祐子 皆川 知徹 (3.5.1～) 大屋 昌司 小泉 昌司 (3.10.1～) YARON Amit (3.11.1～)		小杉 亮人 YARON Amit (～3.10.31) 菊田 里美 (3.11.1～) ○小倉 淳 ○山藤 もゐこ	中谷 輝基 小泉 昌司 (～3.9.30) 菊田 久美子 PHILIPP Roland 菊田 里美 (～3.10.31) ○中村 泰子 ○金子原 敏子	○三村 京子		大谷 暢子	宮崎 将行 ○山野 悠 ○宮本 絵美	那 七海 (3.4.13～) 池上 加代子 (3.4.13～) 江川 史朗 (3.7.13～) ○太田 直二 (3.5.1～)
実験動物管理室	山本 和弘				刈 金沙	○伊達 真由美					
施設管理室	齋藤 亮一								岡村 幹工		
ラボ・ソフトウェア管理室 (併任) (～3.9.30) 加藤 孝一 (3.10.1～)	名澤 威 (併任) (～3.9.30) 加藤 孝一 (3.10.1～)			梅戸 相夫	八代 龍	○石田 浩子 ○林 良盛					
神経発生学研究室	藤井 秀太										
所長室：笹 和成											

4. 令和3年度 神経研究所セミナー及び講演会（表3）

年月日	講師・所属	演 題	担 当
	開催実績なし		

国際セミナー 0件（講師 0名）

年月日	講師・所属	演 題	担 当
R3.10.5 16:00～ 17:00	秋本 崇之 先生 早稲田大学スポーツ科学学術院 教授	骨格筋におけるマイクロ RNA の生成と機能の解析	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R3.11.22 11:00～ 12:00	上住 聡芳 先生 東京都健康長寿医療センター 研究所 研究副部長	間葉系前駆細胞が制御する筋組 織の維持メカニズム	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R4.3.15 15:00～ 16:00	紀 嘉浩 先生 明治薬科大学 薬学部 准教授	神経疾患病態復飾因子としての RNA 結合たんぱく質	神経薬理研究部 村松 里衣子

所内セミナー 3件（講師 3名）

5. 令和三年度（第43回）国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

The 43rd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Tuesday, March 22, 13:00 - 18:20 Wednesday, March 23, 9:10 - 12:20

Day 1

13:00 13:10 **Opening Remarks** Kazuyuki Nakagome, *President*

Oral Session 1

- | | | | |
|-----|-------|-------|--|
| O01 | 13:10 | 13:35 | Wakako Yoshioka (Department of Neuromuscular Research)
Multi-dimensional analyses of the pathomechanism of GNE myopathy with non-catalytic site variant, <i>GNE</i> : c.620A>T |
| O02 | 13:35 | 14:00 | Hiroyuki Yamaguchi (Department of Information Medicine)
Application of Self-Supervised Deep Learning to Neuroimaging of Psychiatric and Neurological Disorders |
| O03 | 14:00 | 14:25 | Kazumi Shimaoka (Department of Biochemistry and Cellular Biology)
AUTS2 is required for the neurogenesis in developing cerebral cortex |
| O04 | 14:25 | 14:50 | Shogo Tanabe (Department of Molecular Pharmacology)
Pathological mechanism of neurodevelopmental disease by inflammatory immune cells |

14:50 15:10 **Break**

Oral Session 2

- | | | | |
|-----|-------|-------|---|
| O05 | 15:10 | 15:35 | Daiki Takewaki (Department of Immunology)
SPMS patient-derived Gut Microbial Strain Accelerates Chronic Neuroinflammation via T helper 17 cells |
| O06 | 15:35 | 16:00 | Satoshi Watanabe (Department of Ultrastructural Research)
Transcriptome of autism model marmoset reveals three subtypes of human autism spectrum disorder |
| O07 | 16:00 | 16:25 | Shinji Kubota (Department of Neurophysiology)
Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement |
| O08 | 16:25 | 16:50 | Sosuke Yagishita (Department of Peripheral Nervous System Research)
Neuronal activity-dependent alteration of tau phosphorylation |

16:50 17:00 **Best Paper Award** Takeshi Iwatsubo, *Director General*

Poster Session

17:10 18:20 Poster Presentation

18:30 19:30 **Get-together party (online)**

Day 2

Oral Session 3

O09	9:10	9:35	Yasumasa Hashimoto (Department of Molecular Therapy) Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behavior in Duchenne muscular dystrophy mouse model
O10	9:35	10:00	Yoshikazu Kitami (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research) Clinical and genetic distribution of Joubert syndrome-related disorders, a neurodevelopmental disease group of ciliopathy
O11	10:00	10:25	Yukiko U. Inoue (Department of Demyelinating Disease and Aging) Targeting neurons with functional oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for oxytocin receptor visualization and manipulation.
O12	10:25	10:50	Yuya Kishino (Department of Degenerative Neurological Diseases) Dissection of molecular mechanisms underlying neurodegeneration caused by fused-in-sarcoma (FUS)
	11:00	12:00	Special Lecture Kenji Doya , <i>Professor</i> Neural Computation Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University Canonical Cortical Circuits and the Duality of Inference and Control
	12:00	12:10	Best Poster Award Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>
	12:10	12:20	Closing Remarks Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>

Instructions

Oral Presentation

1. The oral session will be conducted in a hybrid format both onsite and online.

Onsite: Universal hall 1 and 2, Library and Conference Center

Online: [Zoom](#) (Meeting ID: 841 7521 2429, Passcode: 750752)

2. The oral presentation will be allocated **25** minutes time slot, including an **18** min Presentation (in English), **6** min Discussion (in English or Japanese), and **1** min the transition to the next presentation.

1 min before the end of Presentation time	1 bell
End of Presentation time	2 bells
End of Discussion time	3 bells

3. The chairperson for each presentation should be the director (or Section Chief) of that department.
4. The presenters should upload your presentation file (PPTX file) to SharePoint (the following link) by 23:59, March 21, 2022.

Upload site (SharePoint): <https://ncnpmail.sharepoint.com/sites/poster2>

The filename should contain the following information: Presentation number, Department, Family name (e.g. O02_疾病七部_Yamaguchi.pptx).

Poster Presentation

1. The research posters will be displayed in a hybrid both onsite and online (SharePoint), and the poster session (presentation and Q&A) will be conducted onsite.

The introduction poster of each department will be displayed online.

Onsight: Seminar Room of building 3

Online (SharePoint): <https://ncnpmail.sharepoint.com/sites/2021meeting2/>

2. All poster presentations will be scored by a panel of judges. One Grand Prize and two Excellence Awards will be selected. Awards will be presented at the awards ceremony (March 23, 12:10 p.m. before the closing remarks).
3. The posters (A0 size, vertical orientation) must be hung on the morning of March 22 and removed on the afternoon of March 23.
4. The presenters should upload your poster file (PDF file) to SharePoint (the following link) by noon, March 18, 2022

Upload site (SharePoint): <https://ncnpmail.sharepoint.com/sites/poster2>

The filename should contain the following information: Presentation number, Department, Family name (e.g. P11_疾病七部_Kojima.pdf).

Poster Judges

1. The judges will evaluate each poster. They will choose and submit the three best presenters via the following form by 9:00, March 23.

Judge form: <https://forms.gle/7jsTw6TDocQv3ZtGA>

Get-together party

1. Get-together Party will be held in a virtual space (oVice). More details will be announced at a later date.

Secretariat

Department of Information Medicine

E-mail: nanabu@fbr-ncnp.net

Ⅱ 研 究 業 績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、筋ジストロフィー、ミオパチー、筋炎など各種筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に遺伝性筋疾患はその殆どに根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものも多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作製したものを含む）を対象とし、分子遺伝学・生化学・細胞生物学・生理学・薬理学・筋病理学等の幅広い手法を駆使してマルチオミックスによる遺伝子型から表現型に至る包括的な病態解析するとともに、明らかとなった病態に基づいて新たな治療法を考案し、さらにその効果を検討することで、治療法開発を目指すものである。

筋疾患は全て希少疾病であり、専門家が少ない。このような状況を踏まえて、研究に加えて、診断支援・筋レポジトリ発展・専門家育成も我々の重要な使命と考えている。MGCゲノム診療開発部と共同で、各地（本邦全域および一部海外）の医療機関に向けて筋病理診断・遺伝学的診断を提供することで、筋疾患臨床を後方支援することを目指している。診断後の検体は、被験者の同意を得て「筋レポジトリ」として保管し、神経・筋疾患研究に活用しており、この研究資源の発展の更なる発展を目指している。特にアジア域を中心とする筋疾患医療発展途上域からの若手医師を受け入れて育成し、将来的に当該国での中心的メンバーとなり当該地域での筋疾患学水準向上に寄与することを目指している。

研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、シームレスに部員同士の交流を積極的に行うように務めている。またMGCおよび病院と有機的に連携を行うよう努めている。

2) 研究者の構成

- （部 長） 西野一三
- （室 長） 野口 悟、林晋一郎
- （併 任 研 究 員） 飯田有俊、石山昭彦、大矢 寧、西森裕佳子、南 成祐、
館澤 薫、石川桂子、大久保真理子（～8.31）
- （客 員 研 究 員） 大熊 彩、杉江和馬、鈴木重明、高橋正紀、中森雅之、
林由起子、平澤恵理、村上てるみ、栗屋智就
- （リサーチフェロー） 斎藤良彦、宇根隼人、平向洋介（～8.17）
- （科 研 費 研 究 員） 吉岡和香子（4.15～）
- （科研費研究補助員） 加藤美恵、峯 悦子、伊藤ゆり香
- （科研費事務助手） 今野由美
- （外来研究補助員） 小川 恵、石崎律子
- （研 究 生） 小笠原真志、江浦信之、栗野宏之、大原寛明、山下由莉、
中村寿良、吉岡和香子（～4.14）、末永祐太（7.1～）、
平向洋介（8.18～）、大久保真理子（9.1～）
- （研 究 見 習 生） 合田圭佑（7.13～）、橋爪里沙（1.4～3.11）、宮崎奈桜（1.4～3.11）

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遺伝性筋疾患研究

- (a) *ACTN2* の両アレル性変異によりコアミオパチーを来すことを世界で初めて見だし報告した (Inoue et al. *Acta Neuropathol.* 2021 Oct;142(4):785-788).
- (b) 東京大学・石浦博士との共同研究により眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) の新規原因遺伝子である *LRP12* を発見 (Ishiura et al. *Nat Genet.* 51: 1222-1232, 2019) したことを契機として, 59 家系 65 例の OPDM_LRP12 例を同定し, 本邦では OPDM_LRP12 が最も頻度の高い OPDM であることを明らかにするとともに, その臨床病理学的特徴を明らかにした (Kumutpongpanich et al. *JAMA Neurol.* 2021 Jul 1;78(7):853-863). これは世界最大の OPDM コホートである.
- (c) *TNNI7* 遺伝子変異により常染色体顕性の近位関節拘縮症を来すことを明らかにした (Nishimori Y et al. *Neurol Genet.* 2021 Dec 17;8(1):e649).
- (d) 筋生検検体の切片を用いた Pompe 病悉皆スクリーニングを実施し, 本邦では極めて希であること, また, 乾燥濾紙血によるスクリーニングが開始されてからは筋生検を実施される患者の中には Pompe 病が存在しなくなっていることを明らかにした (Saito Y et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *in press*).
- (e) 患者骨格筋のヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いてディープ・ラーニングによるアルゴリズムのトレーニングを行い, 筋病理専門家よりも高い正答率を誇るシステムの開発を行った (Kabeya Y et al. *Lab Invest.* 2022 Mar;102(3):220-226).
- (f) 共同研究により *LIG3* (Bonora et al. *Brain.* 2021 Jun 22;144(5):1451-1466), *JAG2* (Coopens et al. *Am J Hum Genet.* 2021 Jun 3;108(6):1164), MLIP (Lopes Abath Neto O et al. *Brain.* 2021 Oct 22;144(9):2722-2731) がそれぞれ遺伝性筋疾患の新規原因遺伝子であることを明らかにした.

2) 筋炎に関する研究

筋レポジトリ内の筋炎症例検体を活用し, 特に陽性自己抗体に注目した研究を進めている. 皮膚筋炎症例では筋線維内にI型インターフェロン下流分子であるMxAが発現していることを明らかにし, これが診断に有用であることを示すとともに, 近年皮膚筋炎に関する一連の論文を出版してきた. これを総仕上げするべく, 要請自己抗体ごとに皮膚筋炎の筋病理所見が異なることを明らかにした (Tanboon et al. *Neurology.* 2022 Feb 15;98(7):e739-e749). これは皮膚筋炎筋病理例の世界最大のコホートである.

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

先天性ミオパチー, 筋原線維性ミオパチー, 先天性筋ジストロフィー, コラーゲン異常による筋ジストロフィー, 代謝性ミオパチー, 筋炎など幅広い神経・筋疾患を対象として, 様々な角度から病因・病態研究を進め, 治療法の開発を目指すとともに, 国内外の研究機関との共同研究を幅広く進めている.

III. 社会活動

1) 筋疾患診断後方支援

疾病研究第一部では, MGC ゲノム診療開発部を窓口として, 特に筋病理診断ならびに各種筋疾患の遺伝子診断を初めとする神経・筋疾患の各種診断サービスを行うことにより, 筋疾患医療を後方支援している. 筋病理診断件数は, 年々増加しており, 2017 年以降は毎年 1000 検体を上回っている (2017 年 1039 検体, 2018 年 1093 検体, 2019 年 1145 検体, 2020 年 1103 検体, 2021 年 1103 検体[暦年]). 2020

年および2021年の検体数減少は、コロナ禍によるものであるが、減少分は海外からの検体であり、国内検体数は寧ろ微増していた。この結果は、本邦筋疾患医療における我々の活動の重要性を表すものと考ええる。2022年3月末現在の総検体数は凍結筋22619、培養筋2179となり、名実ともに世界最大規模の筋レポジトリである。遺伝学的診断件数は上記の既知遺伝子変異スクリーニングパネルによる解析が年間約500検体である。更に日本人でこれまでに2家系以上に患者が見いだされている115筋疾患原因遺伝子をカバーするHMパネルを作成し、2022年1月より原則として筋病理診断実施例全例を対象とした悉皆スクリーニングを実施している。このようなサービスを通じて集められた検体は、ヒト筋レポジトリとして大切に保管している。患者の自由意思により研究使用を認められた検体については、その一部を、一日も早い治療法の開発を目指した神経・筋疾患の研究に用いている。

2) 専門教育活動

病院との協力により、毎年夏に1週間に及ぶ筋病理セミナーを2回開催し、若手神経内科医・小児神経科医への教育活動を行っている（西野は日本神経学会および日本神経病理学会指導医）。また、アジアを中心とする諸外国からの留学生の受け入れも積極的に行い、当該地域での神経・筋疾患医学研究の核となる人材の育成に尽力している。タイ・バンコクのマヒドン大学シリラート病院で予定していたNCNP・シリラート病院共催による国際筋病理セミナーはコロナ禍により中止せざるを得なかったが、月一回の筋病理カンファレンスをオンライン化することにより、アジア圏を中心とする諸外国の医師への筋病理修得機会を提供している。

3) 学会・学術活動

日本神経学会の代議員・国際対応委員会委員長・各種委員会委員、日本筋学会理事、世界筋学会（World Muscle Society）のExecutive Board、Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) のVice Presidentを務めるとともに、American Academy of NeurologyおよびAmerican Neurological AssociationのCorresponding Fellowのタイトルを有する（西野）。とともに、厚生労働省「精神・神経疾患研究開発費」筋ジストロフィー研究班において班長・分担研究者を担当している（西野、野口、林）。また、ヨーロッパ神経筋センター（European Neuromuscular Centre）、日仏国際シンポジウム等において、積極的役割を果たしている。

4) 国際協力

筋疾患専門家の少ない地域の支援も重要な責務と考え診断援助や専門家育成などの支援活動を行っている。覚書を締結しているタイ・マヒドン大学シリラート病院およびプラサート神経学研究所等を初めとして、筋疾患の専門的診断を支援した。シリラート病院と共同で作成し昨年度公開した筋生検・標本固定・検体輸送に関する解説ビデオは世界118カ国（2022年3月31日現在）からのアクセスを集めるに至っている。

5) 市民および患者向け活動

遠位型ミオパチー患者会の学術顧問を務めている。

6) その他

国際学術誌Neuromuscular Disorders（西野）、Neurology and Clinical Neuroscience（西野）のAssociate

Editor, Journal of the Neurological Sciences (西野), Therapeutic Advances in Neurological Disorders (西野), Skeletal Muscle (西野), Expert Reviews in Molecular Medicine (西野), Experimental and Therapeutic Medicine (野口) などのEditorial Boardを務め、当該分野の発展に寄与している。また、多くの国際学術誌から投稿論文の査読を依頼されている。さらに、国内のみならず米国・英国・フランス・イスラエル等の諸外国から、多数のグラント審査を委嘱されている。更に、国内外の客員教授（山梨大学、マヒドン大学シリラート病院（タイ）、北京大学（中国）高雄醫學大學（台湾）、輔仁大學（台湾））や非常勤講師（京都大学、徳島大学、岡山大学）を務め、筋疾患学の裾野拡大に寄与している。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ichimura Y, Konishi R, Shobo M, Inoue S, Okune M, Maeda A, Tanaka R, Kubota N, Matsumoto I, Ishii A, Tamaoka A, Shimbo A, Mori M, Morio T, Kishi T, Miyamae T, Tanboon J, Inoue M, Nishino I, Fujimoto M, Nomura T, Okiyama N: Anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive inflammatory myopathies represent extensive myositis without dermatomyositis-specific rash. Rheumatology (Oxford). 61(3):1222-1227. Mar, 2022
- 2) Kabeya Y, Okubo M, Yonezawa S, Nakano H, Inoue M, Ogasawara M, Saito Y, Tanboon J, Indrawati LA, Kumutpongpanich T, Chen YL, Yoshioka W, Hayashi S, Iwamori T, Takeuchi Y, Tokumasu R, Takano A, Matsuda F, Nishino I: Deep convolutional neural network-based algorithm for muscle biopsy diagnosis. Lab Invest. 102(3):220-226. Mar, 2022
- 3) Mori-Yoshimura M, Kimura A, Tsuru A, Yajima H, Segawa K, Mizuno K, Oya Y, Noguchi S, Nishino I, Takahashi Y: Assessment of thrombocytopenia, sleep apnea, and cardiac involvement in GNE myopathy patients. Muscle Nerve. 65(3):284-290. Mar, 2022
- 4) Oda S, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Sato N, Nishino I, Takahashi Y: A case of delayed diagnosis of Becker muscular dystrophy due to underlying developmental disorders. Brain Dev. 44(3):259-262. Mar, 2022
- 5) Vengalil S, Polavarapu K, Preethish-Kumar V, Nashi S, Arunachal G, Chawla T, Bardhan M, Mohan D, Christopher R, Bevinahalli N, Kulanthaivelu K, Nishino I, Faruq M, Nalini A: Mutation Spectrum of Primary Lipid Storage Myopathies. Ann Indian Acad Neurol. 25(1):106-113. Jan-Feb, 2022
- 6) Fujise K, Okubo M, Abe T, Yamada H, Takei K, Nishino I, Takeda T, Noguchi S: Imaging-based evaluation of pathogenicity by novel DNM2 variants associated with centronuclear myopathy. Hum Mutat. 43(2):169-179. Feb, 2022
- 7) Kawazoe T, Tobisawa S, Sugaya K, Uruha A, Miyamoto K, Komori T, Goto YI, Nishino I, Yoshihashi H, Mizuguchi T, Matsumoto N, Egawa N, Kawata A, Isozaki E: Myoclonic Epilepsy with Ragged-red Fibers with Intranuclear Inclusions. Intern Med. 61(4):547-552. Feb, 2022
- 8) Munot P, McCrea N, Torelli S, Manzur A, Sewry C, Chambers D, Feng L, Ala P, Zaharieva I, Ragge N, Roper H, Marton T, Cox P, Milev MP, Liang WC, Maruyama S, Nishino I, Sacher M, Phadke R, Muntoni F: TRAPPC11-related muscular dystrophy with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan in skeletal muscle and brain. Neuropathol Appl Neurobiol. 48(2):e12771. Feb, 2022
- 9) Tanboon J, Inoue M, Saito Y, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino

- I: Dermatomyositis: Muscle Pathology According to Antibody Subtypes. *Neurology*. 98(7):e739-e749. Feb, 2022
- 10) Nishimori Y, Iida A, Ogasawara M, Okubo M, Yonenobu Y, Kinoshita M, Sugie K, Noguchi S, Nishino I: *TNNI1* Mutated in Autosomal Dominant Proximal Arthrogryposis. *Neurol Genet*. 8(1):e649. eCollection. Feb, 2022
 - 11) Masuzawa R, Takahashi K, Takano K, Nishino I, Sakai T, Endo T: DA-Raf and the MEK inhibitor trametinib reverse skeletal myocyte differentiation inhibition or muscle atrophy caused by myostatin and GDF11 through the non-Smad Ras-ERK pathway. *J Biochem*. 171(1):109-122. Jan, 2022
 - 12) Crowe KE, Zygmunt DA, Heller K, Rodino-Klapac L, Noguchi S, Nishino I, Martin PT: Visualizing Muscle Sialic Acid Expression in the GNED207VTgGne^{-/-} Cmah^{-/-} Model of GNE Myopathy: A Comparison of Dietary and Gene Therapy Approaches. *J Neuromuscul Dis*. 9(1):53-71. Jan, 2022
 - 13) Miyahara H, Okiyama N, Okune M, Konishi R, Miyamoto M, Hara M, Iwabuchi A, Takada H, Nishino I, Nomura T: Case of anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive juvenile dermatomyositis preceded by linear cutaneous lupus erythematosus on the face. *J Dermatol*. 49(1):e18-e19. Jan, 2022
 - 14) Yoshioka W, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Yoshida S, Ishihara N, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M: Extra-muscular manifestations in GNE myopathy patients: A nationwide repository questionnaire survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. 212:107057. Jan, 2022
 - 15) Saito M, Ogasawara M, Inaba Y, Osawa Y, Nishioka M, Yamauchi S, Atsumi K, Takeuchi S, Imai K, Motobayashi M, Misawa Y, Iida A, Nishino I: Successful treatment of congenital myasthenic syndrome caused by a novel compound heterozygous variant in RAPSN. *Brain Dev*. 44(1):50-55. Jan, 2022
 - 16) Matsumura T, Inoue K, Toyooka K, Inoue M, Iida A, Saito Y, Nishikawa T, Moriuchi K, Beck G, Nishino I, Fujimura H: Clinical trajectory of a patient with filaminopathy who developed arrhythmogenic cardiomyopathy, myofibrillar myopathy, and multiorgan tumors. *Neuromuscul Disord*. (12):1282-1286. Dec, 2021
 - 17) Motoda A, Takahashi T, Watanabe C, Tachiyama Y, Ochi K, Saito Y, Iida A, Nishino I, Maruyama H: An autopsied case of ADSSL1 myopathy. *Neuromuscul Disord*. (11):1220-1225. Nov, 2021
 - 18) Yasui T, Nagaoka U, Oya Y, Uruha A, Karashima J, Funai A, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Takahashi K, Inoue M, Okubo M, Sugie K, Nishino I: Mild form of Danon disease: two case reports. *Neuromuscul Disord*. (11):1207-1211. Nov, 2021
 - 19) Harada A, Goto M, Kato A, Takenaka-Ninagawa N, Tanaka A, Noguchi S, Ikeya M, Sakurai H: Systemic Supplementation of Collagen VI by Neonatal Transplantation of iPSC-Derived MSCs Improves Histological Phenotype and Function of Col6-Deficient Model Mice. *Front Cell Dev Biol*. 9:790341. eCollection. Nov, 2021
 - 20) Lopes Abath Neto O, Medne L, Donkervoort S, Rodríguez-García ME, Bolduc V, Hu Y, Guadagnin E, Foley AR, Brandsema JF, Glanzman AM, Tennekoon GI, Santi M, Berger JH, Megeney LA, Komaki H, Inoue M, Cotrina-Vinagre FJ, Hernández-Lain A, Martin-Hernández E, Williams L, Borell S, Schorling D, Lin K, Kolokotronis K, Lichter-Konecki U, Kirschner J, Nishino I, Banwell B, Martínez-Azorín F, Burgon PG, Bönnemann CG: MLIP causes recessive myopathy with

- rhabdomyolysis, myalgia and baseline elevated serum creatine kinase. *Brain*. 144(9):2722-2731. Oct, 2021
- 21) Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y: A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet*. 66(10):965-972. Oct, 2021
 - 22) Inoue M, Noguchi S, Sonehara K, Nakamura-Shindo K, Taniguchi A, Kajikawa H, Nakamura H, Ishikawa K, Ogawa M, Hayashi S, Okada Y, Kuru S, Iida A, Nishino I: A recurrent homozygous ACTN2 variant associated with core myopathy. *Acta Neuropathol*. 142(4):785-788. Oct, 2021
 - 23) Awano H, Saito Y, Shimizu M, Sekiguchi K, Nijima S, Matsuo M, Maegaki Y, Izumi I, Kikuchi C, Ishibashi M, Okazaki T, Komaki H, Iijima K, Nishino I: FKRP mutations cause congenital muscular dystrophy 1C and limb-girdle muscular dystrophy 2I in Asian patients. *J Clin Neurosci*. 92: 215-221. Oct, 2021
 - 24) Matsubara T, Saito Y, Kurashige T, Higashihara M, Hasegawa F, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Adachi T, Kubota A, Murayama S: Neuropathy/intranuclear inclusion bodies in oculopharyngodistal myopathy: A case report. *eNeurologicalSci*. 24:100348. eCollection. Sep, 2021
 - 25) Liu L, Koike H, Ono T, Hayashi S, Kudo F, Kaneda A, Kagechika H, Manabe I, Nakashima T, Oishi Y: Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 118(35):e2102895118. Aug, 2021
 - 26) Takenaka-Ninagawa N, Kim J, Zhao M, Sato M, Jonouchi T, Goto M, Yoshioka CKB, Ikeda R, Harada A, Sato T, Ikeya M, Uezumi A, Nakatani M, Noguchi S, Sakurai H: Collagen-VI supplementation by cell transplantation improves muscle regeneration in Ullrich congenital muscular dystrophy model mice. *Stem Cell Res Ther*. 12(1):446. Aug, 2021
 - 27) Sugiyama A, Onishi Y, Ito K, Shibuya K, Nakamura K, Oda F, Nishino I, Suzuki S, Kuwabara S: Marked Respiratory Failure in an Ambulant Patient with Immune-mediated Necrotizing Myopathy and Anti-Kv1.4 and Anti-titin Antibodies. *Intern Med*. 60(16):2671-2675. Aug, 2021
 - 28) Bardhan M, Polavarapu K, Bevinahalli NN, Veeramani PK, Anjanappa RM, Arunachal G, Shingavi L, Vengalil S, Nashi S, Chawla T, Nagabushana D, Mohan D, Horvath R, Nishino I, Atchayaram N: Megaconial congenital muscular dystrophy secondary to novel CHKB mutations resemble atypical Rett syndrome. *J Hum Genet*. 66(8):813-823. Aug, 2021
 - 29) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y: Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 148(2):639-644. Aug, 2021
 - 30) Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Misaki M, Shimomura H, Nishino I, Itoh K, Takeshima Y: Underlying diseases in sporadic presentation of high creatine kinase levels in girls. *Clin Chim Acta*. 519:198-203. Aug, 2021
 - 31) Takizawa H, Mori-Yoshimura M, Minami N, Murakami N, Yatabe K, Taira K, Hashimoto Y, Aoki Y, Nishino I, Takahashi Y: A symptomatic male carrier of Duchenne muscular dystrophy with Klinefelter's syndrome mimicking Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. (7):666-672. Jul,

- 32) Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I; OPDM_LRP12 Study Group: Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes. *JAMA Neurol.* 78(7):853-863. Jul, 2021
- 33) Matsuzono K, Kumutpongpanich T, Kubota K, Okuyama T, Furuya K, Yagisawa T, Horikiri A, Igarashi T, Miura K, Ozawa T, Mashiko T, Shimazaki H, Koide R, Tanaka R, Shimizu H, Imai Y, Kario K, Nishino I, Fujimoto S: Noteworthy Cardiovascular Involvement with Sporadic Late-onset Nemaline Myopathy. *Intern Med.* 60(14):2327-2332. Jul, 2021
- 34) Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Mori S, Inuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR, Liu X, Diggle C, Allen PD, Kakizawa S, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa S, Sakurai T, Murayama T: A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. *Nat Commun.* 12(1):4293. Jul, 2021
- 35) Nishii YS, Noto YI, Yasuda R, Kitaoji T, Ashida S, Tanaka E, Minami N, Nishino I, Mizuno T: A Japanese case of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) with PABPN1 c.35G > C; p.Gly12Ala point mutation. *BMC Neurol.* 21(1):265. Jul, 2021
- 36) Fujise K, Okubo M, Abe T, Yamada H, Nishino I, Noguchi S, Takei K, Takeda T: Mutant BIN1-Dynamin 2 complexes dysregulate membrane remodeling in the pathogenesis of centronuclear myopathy. *J Biol Chem.* 296:100077. Jan-Jun, 2021
- 37) Inoue M, Saito Y, Yonekawa T, Ogawa M, Iida A, Nishino I, Noguchi S: Causative variant profile of collagen VI-related dystrophy in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1):284. Jun, 2021
- 38) Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardi N, Cratere MG, Boschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherini I, Fato R, Raiola G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y, Nakamura H, Mishra SK, Yeh YS, Kato T, Nozu K, Tanboon J, Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto YI, Ohtake A, Kosaki K, Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M, De Giorgio R: Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain.* 144(5):1451-1466. Jun, 2021
- 39) Asaoka K, Watanabe Y, Itoh K, Hosono N, Hirota T, Ikawa M, Yamaguchi T, Hatta S, Imamura Y, Nishino I, Yamauchi T, Iwasaki H: A case of eosinophilic fasciitis without skin manifestations: A case report in a patient with lupus and literature review. *Clin Rheumatol.* 40(6):2477-2483. Jun, 2021
- 40) Coppens S, Barnard AM, Puusepp S, Pajusalu S, Öunap K, Vargas-Franco D, Bruels CC, Donkervoort S, Pais L, Chao KR, Goodrich JK, England EM, Weisburd B, Ganesh VS, Gudmundsson S, O'Donnell-Luria A, Nigul M, Ilves P, Mohassel P, Siddique T, Milone M, Nicolau S, Maroofian R, Houlden H, Hanna MG, Quinlivan R, Beiraghi Toosi M, Ghayoor Karimiani E, Costagliola S, Deconinck N, Kadhim H, Macke E, Lanpher BC, Klee EW, Łusakowska A, Kostera-Pruszczyk A,

- Hahn A, Schrank B, Nishino I, Ogasawara M, El Sherif R, Stojkovic T, Nelson I, Bonne G, Cohen E, Boland-Augé A, Deleuze JF, Meng Y, Töpf A, Vilain C, Pacak CA, Rivera-Zengotita ML, Bönemann CG, Straub V, Handford PA, Draper I, Walter GA, Kang PB: A form of muscular dystrophy associated with pathogenic variants in JAG2. *Am J Hum Genet.* 108(5):840-856. May, 2021
- 41) Nogami K, Maruyama Y, Sakai-Takemura F, Motohashi N, Elhussieny A, Imamura M, Miyashita S, Ogawa M, Noguchi S, Tamura Y, Kira JI, Aoki Y, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Pharmacological activation of SERCA ameliorates dystrophic phenotypes in dystrophin-deficient mdx mice. *Hum Mol Genet.* 30(11):1006-1019. May, 2021
- 42) Tanboon J, Uruha A, Arahata Y, Dittmayer C, Schweizer L, Goebel HH, Nishino I, Stenzel W: Inflammatory features in sporadic late-onset nemaline myopathy are independent from monoclonal gammopathy. *Brain Pathol.* (3):e12962. May, 2021
- 43) Takahashi F, Sawada J, Minoshima A, Sakamoto N, Ono T, Akasaka K, Takei H, Nishino I, Hasebe N: Antimitochondrial Antibody-associated Myopathy with Slowly Progressive Cardiac Dysfunction. *Intern Med.* 60(7):1035-1041. Apr, 2021
- 44) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M: The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging.* 100:120.e1-120.e6. Apr, 2021
- 45) 大垣圭太郎, 藤田裕明, 国分則人, 濱口真衣, 西野一三, 鈴木圭輔: 心不全と心伝導障害が先行した抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の 69 歳男性例. *臨床神経学.* 62(2):135-139. Feb, 2022
- 46) 富田祐輝, 松屋合歓, 成田智子, 斎藤良彦, 西野一三, 福留隆泰: 常染色体劣性遺伝型肢帯型筋ジストロフィータイプ 14 (LGMDR14) の一家系. *臨床神経学.* 61(6):378-384. Jun, 2021
- 47) 岩渕洋平, 梅田麻衣子, 山田友美, 小笠原真志, 西野一三, 藤田信也: 高齢発症の II 型呼吸不全を契機に診断された selenoprotein 関連ミオパチーの 1 例. *臨床神経学.* 61(4):258-261. Apr, 2021
- 48) 菊地史織, 澤田 潤, 齋藤 司, 片山隆行, 藤代大介, 西野一三, 長谷部直幸: 間質性肺炎と筋症状を合併した抗 Th/To 抗体陽性全身性強皮症の 1 例. *臨床神経学.* 61(4):228-233. Apr, 2021
- 49) 竹内恵里子, 廣澤太輔, 沖山奈緒子, 井上道雄, 西野一三, 須貝文宣: 皮膚所見を欠いた抗 nuclear matrix protein (NXP) -2 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例. *臨床心理学.* 61(4):258-261. Apr, 2021

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 井上道雄, 西野一三: 免疫介在性壊死性ミオパチー, 抗合成酵素抗体症候群. *脳神経内科診断ハンドブック.* 469-474, Jan, 2022
- 2) 西森裕佳子, 西野一三: 自己免疫性筋炎—新たな疾患概念と分類. *生体の科学.* 72(6):542-548, Dec, 2021
- 3) Ogasawara M, Nishino I: A review of core myopathy: Central core disease, multiminicore disease, dusty core disease, and core-rod myopathy. *Neuromuscul Disord.* (10):968-977. Oct, 2021
- 4) 西野一三: 巻頭言 変わりゆく筋疾患診療. *BIO Clinica.* 36(9):1, Aug, 2021

- 5) 大久保真理子, 西野一三: 筋疾患診療における筋レポジトリー. *BIO Clinica*. 36(9):6-10, Aug, 2021
- 6) 井上道雄, 西野一三: 筋炎の筋病理. *皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る*. 281-284, Apr, 2021
- 7) 井上道雄, 西野一三: 炎症性筋疾患の自己抗体と臨床所見. *リウマチ科*. 65(4): 378-387, Apr, 2021
- 8) 尾崎文美, 井上道雄, 西野一三: 皮膚筋炎の高感度バイオマーカーMxA. *Clinical Neuroscience*. 39(4): 504-505, Apr, 2021

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Recent update on dermatomyositis. XXI Congresso Nazionale, Italy (Online), 12.3, 2021(12.1-12.4)
- 2) Nishino I: Role of muscle imaging in myopathy. The 8th Scientific Annual Meeting of Thai neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine Society, Thailand (Online), 11.19, 2021 (11.18-11.19)
- 3) Nishino I: GNE Myopathy and Other Distal Myopathies. 2021 TNS-PNS Autumn Symposium: Muscle Disorders, Taiwan (Online), 10.30, 2021
- 4) 西野一三, 吉岡和香子, 野口 悟: 遠位型ミオパチーの治療法開発. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 (パシフィコ横浜会議センター), 横浜市, 10.16, 2021 (10.13-10.16)
- 5) Nishino I: Advances in X-linked Myotubular Myopathy. 2021 Beijing Pediatric Neuromuscular Disease International Summit Forum, Beijing, China (Online), 8.8, 2021
- 6) 西野一三: 本シンポジウム開催の主旨. 第 62 回日本神経学会学術大会 (国立京都国際会館), 京都市, 5.21, 2021 (5.19-5.22)
- 7) 小笠原真志: 遺伝学的診断が確定した眼咽頭遠位型ミオパチーの臨床病理学的特徴. 第 62 回日本神経学会学術大会 (国立京都国際会館), 京都市, 5.20, 2021 (5.19-5.22)
- 8) 西野一三: 筋レポジトリーと筋疾患研究. 第 62 回日本神経学会学術大会 (国立京都国際会館), 京都市, 5.19, 2021 (5.19-5.22)
- 9) Nishino I: Autoimmune Myositis. 27th National Neurology Conference 2021, Quetta, Pakistan (Online), 4.4, 2021 (4.3-4.4)

(2) 国際学会

- 1) Taniguchi-Ikeda M, Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tanboon J, Nishino I, Toda T, Goto Y, Nonaka I, Katsanis N, Duijkers FAM, De Giorgio R: Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.24, 2021(9.20-9.24)
- 2) Hayashi S, Inoue Y, Kosako H, Inoue T, Noguchi S, Nishino I: Generation and characterization of a Pax7-HA knock-in mouse line. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 3) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Mutation profiling and immunohistochemical characterization of Japanese patients with sarcoglycanopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 4) Tabata K, Takeshita E, Komaki H, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Ishiyama A, Nakagawa E, Nishino I, Sasaki M: Longitudinal clinical course of early onset facioscapulohumeral

muscular dystrophy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)

- 5) Matsumura T, Nakamura H, Nishino I, Sasaki-Honda M, Suzuki T, Komaki H: Launch of a national registry for facioscapulohumeral muscular dystrophy in Japan. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 6) Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Komaki H, Nishino I: RNA-seq analysis for Dystrophinopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 7) Yoshioka W, Sonehara K, Iida A, Oya Y, Kurashige T, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Mori-Yoshimura M, Nakamura H, Hayashi S, Okada Y, Noguchi S, Nishino I: GNE pathogenic variant p.D207V rarely leads to myopathy in homozygotes; GNE might not be the only pathogenic determinant of GNE myopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 8) Mori-Yoshimura M, Yajima Y, Kimura A, Segawa K, Oya Y, Mizuno K, Noguchi S, Nishino I, Takahashi Y: Long-term evaluation parameters and complications in GNE myopathy: a five-year observational follow-up natural history study. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 9) Tanboon J, Uruha A, Arahata Y, Dittmayer C, Schweizer L, Goebel H, Nishino I, Stenzel W: Inflammatory features in sporadic late onset nemaline myopathy. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 10) Tanboon J, Inoue M, Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino I: Dermatomyositis: muscle pathology according to antibody subtypes. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 11) Nishimori Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Clinicopathological findings of anti-mitochondrial antibody associated myositis. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)
- 12) Schiava M, Ikenaga C, Stojkovic T, Caballero M, Nishino I, Paradas C, Alonso-Jimenez A, Kostera-Pruszczyk A, Miralles Morell F, De Bleecker J, Domínguez-Gonzalez C, Papadimas G, Claeys K, Laforet P, Toscano A, Pál E, Farrugia M, Tasca G, Wehl C, Diaz Manera J: Genotype-phenotype correlations in valosin containing protein disease: an international multicentric audit, the VCP International Study Group. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.23, 2021(9.20-9.24)

(3) 一般学会

- 1) 西森裕佳子: 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の検討. 第7回日本筋学会学術集会(京都大学), 京都市, 12.11, 2021(12.11-12.12)
- 2) 市村裕輝, 小西里沙, 正保美和子, 井上紗恵, 田中亮多, 久保田典子, 松本 功, 石井亜紀子, 玉岡 晃, 真保麻実, 森 雅亮, 森尾友宏, 岸 崇之, 宮前多佳子, Jantima Tanboon, 井上道雄, 西野一三, 藤本 学, 乃村俊史, 沖山奈緒子: 抗 nuclear matrix protein 2 (NXP2)抗体陽性特発性炎症性筋疾患は皮膚筋炎特異疹が乏しい. 第49回日本臨床免疫学会総会(京王プラザホテル), 新宿区, 2021(10.28-

- 3) 西森裕佳子, 飯田有俊, 小笠原真志, 大久保真理子, 米延友希, 木下 允, 杉江和馬, 野口 悟, 西野一三: 常染色体優性遺伝形式を呈する近位型関節拘縮症の新規原因遺伝子 TNNI1. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 (パシフィコ横浜会議センター), 横浜市, 10.16, 2021 (10.13-10.16)
 - 4) Taniguchi-Ikeda M, Tsutsumi M, Uchino S, Kato T, Nozu K, Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto Y, Ohtake A, Kosaki K, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H: Mutations in LIG3 cause mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by mtDNA depletion. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 (パシフィコ横浜会議センター), 横浜市, 10.16, 2021 (10.13-10.16)
 - 5) Ogasawara M, Kumutpongpanich T, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I: Clinicopathologic features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 (パシフィコ横浜会議センター), 横浜市, 10.15, 2021 (10.13-10.16)
 - 6) Saito Y: Clinicopathological features of children with laminopathy. 第 63 回日本小児神経学会学術集会 (福岡国際会議場), 福岡市, 5.27, 2021 (5.27-5.29)
 - 7) Yoshioka W, Miyasaka N, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Yoshida S, Ishihara N, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M: Complications and pregnancy in GNE myopathy patients: A nationwide repository survey in Japan. 第 62 回日本神経学会学術大会 (国立京都国際会館), 京都市, 5.19, 2021 (5.19-5.22)
 - 8) 相澤一貴, 森まどか, 石原奈保子, 重本蓉子, 佐藤典子, 吉田寿美子, 南 成祐, 西野一三, 高橋祐二: Duchenne 型筋ジストロフィーの頭部画像の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会 (国立京都国際会館), 京都市, 5.19, 2021 (5.19-22)
- (4) その他 (講演等)
- 1) 林晋一郎: 骨格筋幹細胞の分化制御機構の解析と筋疾患治療への応用. 第 102 回糖尿病臨床・研究開発センターWEB 講演会 (Online), 7.27, 2021.
- (5) その他 (研究成果発表会, 研究所発表会)
- 1) Yoshioka W, Iida A, Sonehara K, Yamamoto K, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kurashige T, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Hayashi S, Nakamura H, Sekijima M, Okada Y, Noguchi S, Nishino I: Multi-dimensional analyses of the pathomechanism of GNE myopathy with non-catalytic site variant, GNE: c.620A>T. The 43rd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry (Online), 3.22, 2022 (3.22-3.23)
 - 2) Nishimori Y, Iida A, Ogasawara M, Okubo M, Yonenobu Y, Kinoshita M, Sugie K, Noguchi S, Nishino I: TNNI1, novel causative gene for autosomal dominant proximal arthrogryposis. The 43rd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry (Online), 3.22, 2022 (3.22-3.23)
 - 3) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Innervation defect: new pathomechanism of centronuclear myopathy? The 43rd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry (Online), 3.22, 2022 (3.22-3.23)
 - 4) Eura N, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Intra-myonuclear inclusions differentiate

oculopharyngeal muscular dystrophy from oculopharyngodistal myopathy. The 43rd Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry (Online), 3.22, 2022 (3.22-3.23)

3. 班会議発表

- 1) 江浦信之, 小笠原真志, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 眼咽頭型筋ジストロフィーと眼咽頭遠位型ミオパチーの鑑別における核内封入体の有用性. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」(20FC1036)(研究代表者:青木正志)令和3年度班会議 (Online), 2.4, 2022.
- 2) 斎藤良彦, 井上道雄, 米川貴博, 小川 恵, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: 日本人コラーゲン VI 関連筋ジストロフィー患者における病因性バリエーションプロファイル. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」(20FC1036)(研究代表者:青木正志)令和3年度班会議 (Online), 2.4, 2022.
- 3) 大久保真理子, 野口 悟, 斎藤良彦, 吉岡和香子, 西野一三: 遺伝学的に未解決なジストロフィノパチーに対するアプローチ. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進, ならびにエビデンス構築を目指した研究」(主任研究者:小牧宏文) 令和3年度班会議 (Online), 12.3, 2021.
- 4) 林晋一郎: Pax7-HA タグノックインマウスを用いた筋幹細胞の未分化性維持機構の解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」(主任研究者:西野一三) 令和3年度班会議 (Online), 11.29, 2021.
- 5) 土田邦博, 常陸圭介, 永岡唯宏, 竹中一希, 上田洋司, 山口央輝, 中谷直史, 宇根隼人, 西野一三: 骨格筋分化と筋萎縮を標的とした筋疾患の病態解明と治療法開発. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」(主任研究者:西野一三) 令和3年度班会議 (Online), 11.29, 2021.
- 6) 飯田有俊: 統合的ゲノム解析による遺伝性筋疾患原因遺伝子の探索. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」(主任研究者:西野一三) 令和3年度班会議 (Online), 11.29, 2021.
- 7) 井上道雄, 野口 悟, 曾根原究人, 中村桂子, 谷口 彰, 梶川博之, 中村寿良, 石川桂子, 小川 恵, 林晋一郎, 岡田随象, 久留 聡, 飯田有俊, 西野一三: .ホモ接合性の ACTN2 バリエーションはコアミオパチーを引き起こす. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」(主任研究者:西野一三) 令和3年度班会議 (Online), 11.29, 2021.
- 8) 関 和彦, 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 川野邊哲代, 中谷輝実, 斎藤良彦, 野口 悟: ポリグルタミン病モデルマウスの筋萎縮評価. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした 筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:青木吉嗣) 令和3年度班会議 (Online), 11.28, 2021 (11.27-11.28)
- 9) 森まどか, 相澤一貴, 石原奈保子, 佐藤典子, 重本蓉子, 吉田寿美子, 南 成祐, 西野一三, 高橋祐二:

Duchenne 型筋ジストロフィーの脳萎縮・血流低下と中枢神経機能. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした 筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:青木吉嗣) 令和3年度班会議 (Online), 11.28, 2021 (11.27-11.28)

- 10) 林晋一郎: 骨格筋幹細胞の分化制御機構の解明と筋ジストロフィー治療への応用. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした 筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:青木吉嗣) 令和3年度班会議 (Online), 11.27, 2021 (11.27-11.28)
- 11) 野口 悟, 井上道雄, 小川 恵, 飯田有俊, 林晋一郎, 井上由紀子, 井上高良, 西野一三: 分子シャペロン遺伝子変異によるミオパチーの病態解析. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした 筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:青木吉嗣) 令和3年度班会議 (Online), 11.27, 2021 (11.27-11.28)

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」主任研究者:西野一三 分担研究者:林晋一郎
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発推進, ならびにエビデンス構築を目指した研究」分担研究者:西野一三 (研究代表者:小牧宏文)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」分担研究者:野口 悟, 林晋一郎 (研究代表者:青木吉嗣)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」分担研究者:野口 悟 (研究代表者:星野幹雄)
- 5) 日本医療研究開発機構委託研究開発費(難治性疾患実用化研究事業)「マルチオミックスによる筋疾患病態の全容解明」研究代表者:西野一三 研究分担者:野口 悟, 林晋一郎
- 6) 日本医療研究開発機構委託研究開発費(難治性疾患実用化研究事業)「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」研究分担者:西野一三 (研究代表者:國土典宏)
- 7) 日本医療研究開発機構委託研究開発費(免疫アレルギー疾患実用化研究事業)「自己免疫性疾患の臓器病変局所におけるシングルセル RNA シークエンスを用いたマルチオミックス解析による病態解明基盤の構築」研究分担者:西野一三 (研究代表者:藤尾圭志)
- 8) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「希少難治性筋疾患に関する調査研究」研究分担者:西野一三 (研究代表者:青木正志)
- 9) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」研究分担者:西野一三 (研究代表者:松村 剛)
- 10) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「筋衛星細胞の未分化性維持メカニズムの解明と筋ジストロフィー治療への応用」研究代表者:林晋一郎
- 11) 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「抗横紋筋抗体の病因論的自己抗体としての意義と PD-1 ミオパチーの疾患概念の確立」研究分担者:西野一三 (研究代表者:鈴木重明)
- 12) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「壊死性ミオパチー発症メカニズムに関与する遺伝子の探索」研究分担者:西野一三 (研究代表者:大貫優子)
- 13) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「スポーツ医学に於ける全身冷却療法の確立を目指して」研究分担者:西野一三 (研究代表者:額田 均)

- 14) 科学研究費助成事業 若手研究「ADSSL1 ミオパチーの多症例解析と疾患モデルマウス解析による病態の解明」研究代表者：斎藤良彦

➤ 受賞

- 1) Yoshioka W: Elsevier for Best Oral Presentation. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.20-9.24, 2021
- 2) Okubo M: Runner-up Prize. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.20-9.24, 2021
- 3) Tanboon J: Runner-up Prize. 26th International Congress of the World Muscle Society, Prague, Czech Republic (Online), 9.20-9.24, 2021
- 4) 斎藤良彦: Best English Session Award. 第 63 回日本小児神経学会学術集会（福岡国際会議場），福岡市, 5.27-5.29, 2021
- 5) 吉岡和香子: 一般演題優秀口演賞. 第 62 回日本神経学会学術大会（国立京都国際会館），京都市, 5.19-5.22, 2021

2. 疾病研究第二部

I. 研究部の概要

疾病研究第二部においては、知的障害、周産期障害その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている精神保健研究所知的発達障害部、及び病院の関係する診療部と連携し、当センターの4つの柱の一つである脳発達障害研究を担っている。

参加している主な研究プロジェクトとしては、ゲノム医療実現化プロジェクト関連、バイオリソースを用いた研究、AMED 難治性疾患実用化研究事業などである。

さらに、後藤は、メディカル・ゲノムセンター（MGC）のセンター長として、ゲノム関連研究事業、6ナショナルセンター連携のバイオバンク事業を担当し、同時に、国立国際医療研究センター中央バイオバンク・アドバイザーとして（クロスアポイントメント）、産官学連携の大型 AMED 事業の代表を努めている。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア病に関する研究

担当者：後藤雄一、遠海重裕、上田菜穂子、竹下絵里（併任）、小牧宏文（併任）、松島雄一（客員）、内野俊平（客員）、三牧正和（客員）

ミトコンドリア病は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。当研究部は、MGC ゲノム臨床開発部や病院臨床検査部遺伝子検査診断室と共同して、ミトコンドリア病の診断拠点として機能している。次世代シーケンサーを用いたパネル解析・エクソーム解析を進め、新規の原因遺伝子の同定作業を継続している。ミトコンドリア病の患者レジストリーを Remudy の仕様に合わせて構築し、2020 年 11 月より本格的な登録し、2022 年 3 月現在で 20 名に達した。

2) レット症候群、MECP2 重複症候群、ジュベール症候群関連疾患の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、上田昌史、代紅梅、竹下絵里（併任）、北見欣一

伊藤らは、レット症候群のジストニアや振戦、不安症状に対する治療法開発をめざし、モデルマウス（*mecp2*欠損マウス）へ L-dopa と tandspiron の投与を行ない、その薬剤感受性は GABA 及び NMDAR 系統の分子動態の変動を確認した。レット症候群患者データベース登録を開始し 180 例に達した。ジュベール症候群関連疾患の 51 例の原因遺伝子探索を行い、12 個の新規原因遺伝子候補を発見した。そのうち 3 遺伝子については、この病因性を明らかにした。

3) 先天性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上 健、李コウ、鈴木禎史、田畑健士郎

Pelizaeus-Merzbacher 病や PCWH などの先天性大脳白質形成不全症について、iPS 細胞等の患者由来培養細胞、モデルマウスなどを用いて、病態解析と治療法開発を目指した研究を行っている。既存薬ライブラリーを用いたドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、ゲノム編集による変異の修復、幹細胞移植治療などの研究課題に取り組んでいる。臨床研究として先天性大脳白質形成不全症の然歴を明らかにする国際的患者レジストリに参画しており、また我が国の疫学調査を実施するとともに、診断と検査に関するコンサルテーションを行った（本年度 21 件）。

4) 遺伝性知的障害の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一，井上健，阿部ちひろ，中村葉子，中川栄二（併任），竹下絵里（併任）

知的障害の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝学的検査を行うとともに，その試料を将来の研究に活用するための保存システムを当センターに構築し，NCNP バイオバンクとの統合を完了した．共同研究で行われた全ゲノム解析研究の成果を論文として報告した．また当センター病院小児神経科からの依頼により 15 例のアレイ CGH 解析を行い，主治医に検査結果の報告を行なった．陽性所見が得られた 1 家系について論文報告を行なった．

5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之，赤松智久，大島拓也，斎藤貴志（併任），水口雅（客員）

周産期低酸素性脳症のモデル動物を用いた研究成果から発展し，新生児低酸素性虚血性脳症の生物マーカー候補および治療標的候補として，LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor 1) の臨床的有用性を検証する研究を伸展させた．AMED 研究費を得て，多施設共同研究（東京大学医学部附属病院，埼玉県立小児医療センターなど 25 施設，191 名）で soluble LOX-1 (sLOX-1) 値による重症度診断と予後予測の検証研究を継続している．またこの分子の簡易測定装置の開発にも着手した．

6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一，井上健，竹下絵里（併任），杉本立夏（併任）

病院遺伝カウンセリング室の運営をしながら，具体的な遺伝カウンセリングに対応した研究と研修を行っている．令和 2 年度はコロナ禍で，病院での実習は中止とした．また，遺伝勉強会（毎週月曜）をウェブ開催し，センター内外からの参加者を得た．

Ⅲ. 社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は，ミトコンドリア病患者家族の会の顧問，NPO 法人「こいのぼり」のアドバイザーとして，ミトコンドリア病の治療プロジェクトに関わっている．伊藤は，レット症候群家族会，ジュベール症候群の家族会及びシンポジウム，井上は先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催し，患者会活動を支援した．

2) 専門教育面における貢献

後藤は，東邦大学医学部の客員教授として，また横浜市立大学医学部，東京大学医学部，お茶の水女子大学等の非常勤講師として，学生もしくは大学院生の講義を行った．伊藤は，山梨大学の客員准教授として学生の指導にあたり，東京都保健医療公社多摩北部医療センターの非常勤病理医として活動し，井上は，国立看護大学校の学生の講義を行った．

3) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査，委員会への貢献

後藤は，厚生労働省薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会委員として，年 4 回の審議会に参加した．井上は東村山市の介護認定の審査・判定を行い，地域行政に貢献している．

4) センター内における臨床的活動

後藤と井上は，病院併任医師として定期的に患者を診療している．遺伝カウンセリング外来において，後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として，杉本（認定遺伝カウンセラー）とともに遺伝カウンセリング及び遺伝学的検査前後のカウンセリングを行った．井上は，センター病院精神科医師として外来を担当した．

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Tabata K, Ishiyama A, Nakamura Y, Sasaki M, Inoue K, Goto YI. A familial 2p14 microdeletion disrupting actin-related protein 2 and Ras-related protein Rab-1A genes with intellectual disability and language impairment. *Eur J Med Genet* 65(3): 104446. 2022 Mar. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104446. Epub 2022 Feb 5. PMID:35134569.
- 2) Higashihara E, Nutahara K, Itoh M, Okegawa T, Tambo M, Yamaguchi T, Nakamura Y, Taguchi S, Kaname S, Yokoyama K, Yoshioka T, Fukuhara H.: Long-term outcomes of longitudinal efficacy study with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep* 7(2): 270-281, 2022.
- 3) Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi JI, Kure S, Inoue K. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic *HPDL* variants treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep* 29: 100800. 2021 Sep 4 doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100800. PMID: 34522618; PMCID: PMC8427265.
- 4) Shigemori K, Higashihara E, Itoh M, Yoshida H, Yamamoto K, Nutahara K, Shiokawa Y, Kaname S, Tambo M, Yamaguchi T, Taguchi S, Yoshioka T, Yokoyama K, Fukuhara H.: PKD1-Associated Arachnoid Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30(9): 105943, 2021. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105943. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34175641.
- 5) Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardi N, Cratere MG, Boschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherini I, Fato R, Raiola G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y, Nakamura H, Mishra SK, Yeh YS, Kato T, Nozu K, Tanboon J, Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto YI, Ohtake A, Kosaki K, Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M, De Giorgio R: Biallelic variants in *LIG3* cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 144(5):1451-1466, 2021 June.
- 6) Akamatsu T, Sugiyama T, Oshima T, Mizukami A, Goishi K, Shichino H, Kato N, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M.: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 related microglial activation and proliferation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: microglial morphology considerations. *Am J Pathol* 191:1303-1313, 2021.
- 7) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.: Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 422:117321, 2021.
- 8) Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with

intellectual disability. *Am J Med Genet A* 185(5): 1468-1480, 2021 May doi: 10.1002/ajmg.a.62138. PMID: 33624935.

- 9) Ibayashi K, Fujino Y, Mimaki M, Fujimoto K, Matsuda S, Goto YI: Estimation of the number of patients with mitochondrial diseases: A descriptive study using a nationwide database in Japan. *J Epidemiol*. doi: 10.2188/jea.JE20200577. Online ahead of print. 2021 Apr.
- 10) Tarasaki A, Nakamura M, Urata Y, Hiwatahi H, Yokoyama I, Yasuda T, Onuma T, Wada K, Kaneko S, Kan R, Niwa S, Hashimoto O, Komure O, Goto Y, Yamagishi Y, Nakano M, Furusawa Y, Sano A. DNA analysis of benign adult familial myoclonic epilepsy reveals associations between the pathogenic TTTCA repeat insertion in SAMD12 and the nonpathogenic TTTTA repeat expansion in TNRC6A. *J Hum Genet* 66: 419-429, 2021 Apr doi: 10.1038/s10038-020-00855-0

(2) 著書

- 1) 後藤雄一: 先天性ミオパチー. 矢崎義雄, 小室一成 総編集: 内科学 第 12 版、朝倉書店, 東京, ppV 452 -V 454, 2022 Mar
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 矢崎義雄, 小室一成 総編集: 内科学 第 12 版、朝倉書店, 東京, ppV 453 -V 457, 2022 Mar
- 3) 後藤雄一: 核ゲノムに存在するミトコンドリアではたらく遺伝子. 斎藤成也 編: ヒトゲノム事典, 一色出版, 東京, pp202-204, 2021 Nov
- 4) 伊藤雅之: 病理解剖検査. 小児神経科診断・治療マニュアル (改訂第 4 版), 診断と治療社, 東京, pp 236-240, 2021
- 5) 伊藤雅之: MECP2 Rett 症候群. 小児遺伝子疾患辞典. 小児科診療特集 vol.84 (11), 診断と治療社. 東京. pp1484-1486, 2021.
- 6) 竹下絵里: DMD のエクソン 53 スキッピング治療における取り組み. MD Frontier—筋ジストロフィー診療の今を考える—, メディカルビュー社, 東京, pp22-25, 2021
- 7) 竹下絵里, 小牧宏文: DMD (関連疾患: Duchenne 型・Becker 型筋、ジストロフィー). 小児遺伝子疾患事典, 小児科診療特集 vol.84 (11), 診断と治療社, 東京, pp1472-1474, 2021
- 8) 竹下絵里: てんかんと遺伝カウンセリング. てんかん—知識のアップデート: 基本から最新のトピックスまで, 小児内科増刊号, 診断と治療社, 東京, pp1606-1610, 2021
- 9) 三牧正和: ミトコンドリア病. 臨床遺伝専門医テキスト 3 各論II 臨床遺伝学小児領域 (臨床遺伝専門医制度委員会監修). 診断と治療社, 東京, pp100-105, 2021 Nov

(3) 総説

- 1) 荻島創一, 村上善則, 後藤雄一, 高木利久: 国内外のバイオバンクとバイオバンク・ネットワーク. 実験医学増刊 39: 1014-1019, 2021
- 2) 後藤雄一: ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク. 実験医学増刊 39: 1033-1039, 2021
- 3) 伊藤雅之: Rett 症候群. 遺伝子医学 37: 112-119, 2021.
- 4) 井上健: ペリツェウス・メルツバッハ病の分子病態に基づく新たな治療法開発の現場. 遺伝子医学 11(3): 94-99, 2021
- 5) 中川栄二, 田沼直之. 小児神経と遠隔医療. 社会保険・薬事委員会社会保険小委員会主催セミナー. 脳と発達 53(3): 195-198, 2021

- 6) 中川栄二, 吉永治美. 使用に制限のある薬剤の実態と問題点. 社会保険・薬事委員会薬事小委員会主催セミナー. 脳と発達 53(3): 199-202, 2021
- 7) 岩崎真樹, 飯島圭哉, 高山裕太郎, 木村唯子, 金子裕, 住友典子, 齋藤貴志, 中川栄二, 佐々木征行. 小児てんかんの外科治療. 脳と発達 54(1): 5-10, 2022

(4) 研究報告書

(5) 翻訳

(6) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症の最新情報. 第 37 回小児神経筋疾患懇話会, オンライン, 2021.8.28.
- 2) Goto Y: Topics on therapeutics for mitochondrial diseases. Symposium 1AS-03 “Mitochondria link higher-ordered biological functions and medical sciences”, 第 44 回日本分子生物学会, 横浜, 2021.12.1.
- 3) 太田善浩, 菅沼芳樹, 後藤雄一: 膜電位イメージングによる電子伝達系複合体活性の単一細胞計測. 第 20 回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 2021.12.10.
- 4) 伊藤雅之: レット症候群 Overview -これまでとこれから- シンポジウム 7 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状. 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 福岡, 2021.5.27.
- 5) 中川栄二: 遺伝子治療薬の開発状況と問題点. 薬事小委員会主催セミナー. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. オンライン, 2021.5.28.
- 6) 中川栄二: てんかん地域診療連携体制整備事業における遠隔診療の役割. Role of telemedicine and telecare in the epilepsy community medical organization development project. シンポジウム 7 「遠隔診療連携の実践と今後」 第 54 回日本てんかん学会学術集会, 名古屋国際会議場, 2021.9.23.
- 7) 中川栄二. 希少疾患の治療の展望. Prospect of the treatment of rare disease. シンポジウム 13 「てんかんの希少疾患」 第 54 回日本てんかん学会学術集会. 名古屋国際会議場, 2021.9.24.

(2) 国際学会

- 1) Taniguchi-ikeda M, Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tanboon J, Nishino I, Toda T, Goto Y, Nonaka I, Katsanis N, Duijkers FAM, DeGiorgio R. Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. World Muscle Society 2021, オンライン, 2021.9.24.
- 2) Morita M, Inoue Y, Iwane M, Kamikawa K, Kurata M, Kohara A, Sumita Y, Takeuchi T, Nishihara H, Hinomura A, Morisaki T, Imoto S, Matsuda K, Hirata M, Yokota H, Suzuki K, Ohneda K, Nagami F, Nagaie S, Miyamoto Y, Hattori K, Tomita T, Noiri E, Matsumura R, Miyahara R, Kitajima K, Shiraishi K, Kawano S, Nakae H, Yoshida M, Kohbata H, Muto M, Matsumoto S, Inazawa J, Tanaka T, Takemoto A, Nishiyama H, Takagi T, Murakami Y, Goto Y, Ogishima S. Challenges in utilizing biobanks and efforts to solve them in Japan. European Biobank Week 2021, オンライン,

2021.11.08-10.

- 3) Hashimoto K, Nakagawa E, Baba S, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Ishikawa K, Momozawa Y, Kosugi S, Kubo M, Sasaki M, Goto Y. The time-course changes of electroencephalogram findings in a girl with loss-of-function mutations of *SMC1A*. (ポスター), The 22nd Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Taipei International Convention Center (TICC) Taipei, Taiwan. オンライン, 2021.10.22-24.
- 4) Nakagawa E, Yamamoto H. Effect of methylphenidate and atomoxetine on electroencephalogram sleep studies in children with attention deficit hyperactivity disorder. 13th Asian & Oceania Epilepsy Congress (AOEC) 第13回アジアオセアニアてんかん学会. オンライン, 2021.10.10-13..
- 5) Nakagawa E, Fukumura S, T. Language dominance in children with epilepsy using near-infrared spectroscopy. 34th International Epilepsy Congress, オンライン, 2021.8.28-9.1.

(3) 一般学会

- 1) 遠山潤, 長崎啓祐, 小林悠, 赤坂紀幸, 大橋伯, 入月浩美, 中川栄二, 西野一三, 後藤雄一, 齋藤伸治: 父親由来 MAGEL2 バリエーションによる Schaaf-Yang 症候群兄弟例の遺伝カウンセリングの経験. オンライン, 2021.11.12-14.
- 2) 赤松智久, 水上愛弓, 五石圭司, 七野浩之, 高橋尚人, 岡明, 伊藤雅之: 新生児低酸素性虚血性脳症において LOX-1 がミクログリアの活性化に関与している. 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会. 宮崎, 7.11, 2021
- 3) 田畑健士郎, 石山昭彦, 本橋裕子, 竹下絵里, 齋藤貴志, 中川栄二, 佐々木征行, 後藤雄一, 井上健: A family with intellectual and language impairment having a 2p14 microdeletion disrupting *ACTR2* and *RAB1A*. (ポスター) 第63回日本小児神経学会, オンライン, 2021.5.28.
- 4) 木許恭宏, 前田謙一, 池田俊郎, 井上健, 盛武浩: A case of PCWH with a novel missense mutation in the *SOX10* gene. (ポスター) 第63回日本小児神経学会, オンライン, 2021.5.28.
- 5) 檜木仁, 李コウ, 宮本祥子, 上野弘恵, 鶴崎美德, 池田ちづる, 藏田洋文, 岡田拓巳, 島津智之, 今村穂積, 榎本友美, 高梨潤一, 黒澤健司, 才津浩智, 井上健: *POLRIC* variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy. (口演) 第63回日本小児神経学会, オンライン, 2021.5.28.
- 6) 井上健, 植松有里佳, 黒澤健司, 才津浩智, 高梨潤一, 山本俊至, 小坂仁: Diagnostic support for hypomyelinating leukodystrophies: through the consultation consortium. (口演) 第63回日本小児神経学会, オンライン, 2021.5.28.
- 7) 中川 栄二: 神経発達症におけるメラトニンの睡眠障害とてんかんに対する効果. 第126回日本小児精神神経学会. オンライン. 2021.10.16-17.
- 8) Hashimoto K, Takeshita E, Sumitomo N, Baba S, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Inoue K, Sasaki M, Goto Y: A case of a boy with abnormal craniofacial features and motor developmental delay and who was diagnosed a microdeletion of chromosome 10 by chromosomal microarray analysis. 第76回日本小児神経学会関東地方会. オンライン, 2022.3.12.

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 私のミトコンドリア病研究 ―患者と出会い、患者とともに―. 第20回日本ミトコンドリア学会年会, 学習院大学, 東京, 2021.12.10.

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費補助金倫理的・法社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」(主任研究者:小杉真司) 班会議, オンライン, 2021.5.12, 2021.7.14, 2021.10.10.
- 2) 後藤雄一: AMED 産学連携共同臨床情報利活用創薬プロジェクト (GAPFREE) 「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究」(研究代表者:後藤雄一) 全体会議, 2021.7.8, 2021.10.21, 2022.1.13.
- 3) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究」(主任研究者:後藤雄一) 班会議, オンライン, 2021.10.29.
- 4) 後藤雄一: 精神・神経疾患におけるバイオバンクの効率的運用の研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(主任研究者:後藤雄一) 令和3年度班会議, オンライン, 2021.11.29.
- 5) 伊藤雅之: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」(主任研究者:伊藤雅之) 班会議, 小平, 2021.12.9.
- 6) 伊藤雅之: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 (1-4) 「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発」班 (主任研究者:中川栄二), 令和3年度 第2回研究班会議, 小平, 2021.11.21.
- 7) 伊藤雅之: AMED 難治性疾患実用化研究事業. 「レット症候群の病因・病態に基づいた治療法開発のための基盤研究」(主任研究者:伊藤雅之)班会議, 東京, 2021.11.4.
- 8) 伊藤雅之: AMED 成育疾患克服等総合研究事業. 「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの実用化に向けた臨床研究」(主任研究者:伊藤雅之) 班会議, 2021.10.5.
- 9) 伊藤雅之: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 (1-4) 「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発」班 (主任研究者:中川栄二) 令和3年度 第1回研究班会議, 小平, 2021.7.4.
- 10) 伊藤雅之: DB の構築と運用について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「MECP2 重複症候群及び FOXG1 症候群、CDKL5 症候群の臨床調査研究」(主任研究者:伊藤雅之) 班会議, 小平, 2021.6.13.
- 11) 伊藤雅之: レット症候群. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究」(主任研究者:後藤雄一) 班会議, 福岡, 2021.5.28.
- 12) 井上健: 人工 miRNA を用いた PMD 遺伝子発現抑制治療法開発の現状 AMED 難治性疾患実用化研究事業「人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発」(主任研究者:井上健) 第2回班会議, オンライン, 2022.2.24.
- 13) 井上健, 鈴木禎史, 田畑健士郎, 佐々木征行: 小児期発症不随意運動症の病態解明と治療法開発に向けた研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究」(主任研究者:佐々木征行) 令和3年度班会議, 国立精神・神経医療研究センター, 2022.12.19.
- 14) 井上健, 田畑健士郎: 発達障害を伴う知的障害児の遺伝学的多様性に関する研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(主任研究者:一戸紀孝) 令和3年度班会議, オンライン, 2021.12.16.
- 15) 井上健, 田畑健士郎, 出口貴美子, 山本俊至, 植松有里佳, 黒澤健司, 高梨潤一, 才津浩智, 小坂 仁:

先天性大脳白質形成不全症の診断コンサルテーションと疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」(主任研究者:小坂 仁) 令和3年度第二回班会議, オンライン, 2021.12.5.

- 16) 井上健、中村葉子、竹下絵里、中川栄二、後藤雄一: 知的障害バイオバンクの試料を用いたアレイ CGH による網羅的ゲノム構造解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経医療研究センターにおけるバイオバンクの統合的管理と利活用拡大のための基盤研究」(主任研究者:後藤雄一) 令和3年度班会議, オンライン, 2021.11.29.
- 17) 井上健: 研究の概要と方向性について. AMED 難治性疾患実用化研究事業「人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発」(主任研究者:井上健) 第1回班会議, オンライン, 2021.8.26.
- 18) 井上健: AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」(主任研究者:小坂仁) 令和3年度スタートアップ班会議・第一回トランスレーショナルリサーチ (TR) 会議, オンライン, 2021.7.21.

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第三部は、統合失調症や気分障害などの機能性精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、バイオマーカー研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とする臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の通りである。

(部長) 岩坪 威 (併任)

(室長) 土肥栄祐 (3.1～), 服部功太郎(併任), 蓬田幸人 (～7.31), 惣谷和広 (～6.30)

(リサーチフェロー) 鈴木仁美 (松野仁美)

(外来研究員) -

(科研費研究員) -

(客員研究員) 功刀 浩, 篠山大明, 大橋一徳, 秀瀬真輔 (4.13～), 惣谷和広 (7.1～),
蓬田幸人 (8.1～), 加野真一 (8.3～)

(併任研究員) 堀 弘明, 小川真太郎, 松尾淳子, 大塚豪士 (10.1～)

(科研費研究補助員) -

(研究生/研究見習生) 中村杏奈, 土嶺章子, 石渡小百合, 石田一希, 古賀賀恵,
漢人真由美, 吉田冬子 (7.1～)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の生物学的指標やエンドフェノタイプに関する臨床研究 (脳画像研究を含む)

機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、主に面接によって行われており、生物学的・客観的指標が殆どないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、病院との共同研究を行っている。国立精神・神経医療研究センター病院の吉田寿美子精神リハビリテーション部長、藤井猛医長ほか多数の先生の協力を得て、患者様の血液・脳脊髄液等試料を収集し、ゲノムDNA や脳脊髄液、末梢血などのバイオリソースの構築も行っている。臨床心理士による認知機能検査や気質・性格検査、情報処理過程をみるプレパルス抑制テスト、MRI を用いた構造画像や拡散テンソル画像、血中タンパクや mRNA 濃度など多次元の解析を行っている。服部室長 (メディカルゲノムセンター・バイオリソース部長と併任) が中心になって脳脊髄液検体を収集し、これまでにおよそ 1392 検体を収集することができ、この貴重なバイオリソースを用いて AMED 創薬基盤研究事業などの資金により多層的オミックス研究を行っている。また、ウェアラブルモニターを用いたうつ病の活動量や自律神経活動に関する検討も行っている。

2) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患やその中間表現型のリスク遺伝子を見出すために、SNPs 解析を行っている。

3) 精神疾患の栄養学的研究

うつ病、双極性障害、統合失調症患者の栄養学的データを総計およそ 800 人収集し精神疾患における栄養学的問題について検討している。なお腸内細菌の役割に関する検討も行っている。

4) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境（ストレス）による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析、分子生物学的解析、薬理学的実験を行った（鈴木仁美が中心）。

5) 細胞生物学的研究

新規抗うつ薬の作用メカニズム、栄養素がニューロンやグリアに与える影響などについて解析している。

Ⅲ. 社会活動

2) 専門教育への貢献

1. 教育活動

1) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導（服部）

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hori H, Izawa S, Yoshida F, Kunugi H, Kim Y, Mizukami S, Inoue Y, Tagaya H, Hakamata Y : Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun*. 101 : 377-382. Mar, 2022
- 2) Gomi C, Yokota Y, Yoshida S, Kunugi H : Relationship of food allergy with quality of life and sleep in psychiatric patients. *Neuropsychopharmacol Rep*. 42(1) : 84-91, Mar, 2022
- 3) Ishida I, Ogura J, Aizawa E, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, Matsuo J, Yoshida S, Kunugi H : Gut permeability and its clinical relevance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep*. 42(1) : 70-76, Mar, 2022
- 4) Shoji H, Kunugi H, Miyakawa T : Acute and chronic effects of oral administration of a medium-chain fatty acid, capric acid, on locomotor activity and anxiety-like and depression-related behaviors in adult male C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacol Rep*. 42(1) : 59-69, Mar, 2022
- 5) Sasayama D, Chijiwa M, Nogawa S, Saito K, Kunugi H : Psychological Distress and Personality Dimensions Associated with Romantic Orientation Among Japanese Adults. *LGBT Health*. 9(2) : 131-141. Feb-Mar, 2022
- 6) Ali AM, Hori H, Kim Y, Kunugi H : Predictors of Nutritional Status, Depression, Internet Addiction, Facebook Addiction, and Tobacco Smoking Among Women With Eating Disorders in Spain. *Front Psychiatry*. 12 : 735109, Nov 26, 2021
- 7) Ali AM, Hendawy AO, Almarwani AM, Alzahrani N, Ibrahim N, Alkamees AA, Kunugi H : The Six-Item Version of the Internet Addiction Test : Its Development, Psychometric Properties, and

- Measurement Invariance among Women with Eating Disorders and Healthy School and University Students. *Int J Environ Res Public Health*. 18(23) : 12341, Nov 24, 2021
- 8) Omori W, Kano K, Hattori K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Boku S, Kunugi H, Aoki J, Takebayashi M : Reduced Cerebrospinal Fluid Levels of Lysophosphatidic Acid Docosahexaenoic Acid in Patients With Major Depressive Disorder and Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 24(12) : 948-955, Dec 8, 2021
 - 9) Yomogida Y, Matsuo J, Ishida I, Ota M, Nakamura K, Ashida K, Kunugi H : An fMRI Investigation into the Effects of Ketogenic Medium-Chain Triglycerides on Cognitive Function in Elderly Adults : A Pilot Study. *Nutrients*. 13(7) : 2134, Jun 22, 2021
 - 10) Merritt K, McGuire PK, Egerton A, 1H-MRS in Schizophrenia Investigators, Aleman A, Block W, Bloemen OJN, Borgan F, Bustillo JR, Capizzano AA, Coughlin JM, De la Fuente-Sandoval C, Demjaha A, Dempster K, Do KQ, Du F, Falkai P, Galinska-Skok B, Gallinat J, Gasparovic C, Ginestet CE, Goto N, Graff-Guerrero A, Ho BC, Howes OD, Jauhar S, Jeon P, Kato T, Kaufmann CA, Kegeles LS, Keshavan M, Kim SY, Kunugi H, Lauriello J, Liemburg EJ, McIlwain ME, Modinos G, Mouchlianitis ED, Nakamura J, Nenadic I, Öngür D, Ota M, Palaniyappan L, Pantelis C, Plitman E, Posporelis S, Purdon SE, Reichenbach JR, Renshaw PF, Russell BR, Sawa A, Schaefer M, Shungu DC, Smesny S, Stanley JA, Stone JM, Szulc A, Taylor R, Thakkar K, Théberge J, Tibbo PG, van Amelsvoort T, Walecki J, Williamson PC, Wood SJ, Xin L, Yamasue H : Association of Age, Antipsychotic Medication, and Symptom Severity in Schizophrenia With Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Brain Glutamate Level : A Mega-analysis of Individual Participant- Level Data. *JAMA Psychiatry*. 78(6) : 667-681, Jun 1, 2021
 - 11) Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Matsuda H, Kunugi H : Structural brain network differences in bipolar disorder using with similarity-based approach. *Acta Neuropsychiatr*. 33(3) : 121-125, Jun, 2021
 - 12) Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, Ishikawa H, Yomogida Y, Ota M, Hidese S, Ishida I, Aida M, Matsuda K, Kawai M, Yoshida S, Kunugi H : Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. *Microorganisms*. 9(5) : 1026, May 10, 2021
 - 13) Matsuno H, Tsuchimine S, Fukuzato N, O'Hashi K, Kunugi H, Sohya K : Sirtuin 6 is a regulator of dendrite morphogenesis in rat hippocampal neurons. *Neurochem Int*. 145 : 104959, May, 2021
 - 14) Saito K, Hattori K, Hidese S, Sasayama D, Miyakawa T, Matsumura R, Tatsumi M, Yokota Y, Ota M, Hori H, Kunugi H : Profiling of Cerebrospinal Fluid Lipids and Their Relationship with Plasma Lipids in Healthy Humans. *Metabolites*. 11(5) : 268, Apr 24, 2021
 - 15) Matsuo J, Hori H, Ishida I, Hiraishi M, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, Kunugi H : Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) in Japanese patients with bipolar and major depressive disorders in euthymic and depressed states. *Psychiatry Clin Neurosci*. 75(4) : 128-137, Apr, 2021
 - 16) Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H : Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokine Levels in Patients With Major Psychiatric Disorders: A Multiplex Immunoassay Study. *Front Pharmacol*.

2021; 11:594394.

- 17) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Yokota Y, Hattori K, Yomogida Y, Kunugi H: Association between obesity and white matter microstructure impairments in patients with schizophrenia: A whole-brain magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res.* 2021; 230:108-110.

(2) 著書

なし

(3) 総説

なし

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

なし

(2) 国際学会

なし

(3) 一般学会

- 1) 松野仁美, 土嶺章子, 大橋一徳, 境和久, 服部功太郎, 秀瀬真輔, 中島進吾, 千葉秀一, 吉村文, 譜久里紀子, 漢人真由美, 辰巳めぐみ, 一戸紀孝, 惣谷和広, 功刀浩: 慢性拘束うつ病モデルマウスにおける脳血液関門の機能変化と発症機序の解明, 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会, 京都, 2021.7.16(7.14-16)
- 2) 古賀賀恵, 小松陽子, 漢人真由美, 譜久里紀子, 石渡小百合, 石田一希, 吉田冬子, 篠崎亮, 蓬田幸人, 清水祐輔, 功刀浩: 職場におけるうつ状態と自律神経系機能の検討-メンタルヘルスの観点から, 第 43 回日本生物学的精神医学会, 2021.7.16 (7.14-16)
- 3) 松尾淳子, 松田勇紀, 山崎龍一, 繁田雅弘, 鬼頭伸輔: rTMS 療法の心的準備性を高める心理教育プログラムの開発に向けて ～1 患者インタビューから見てきたこと～. 第 3 回日本ステイミュレーションセラピー学会, 三重(web), 2021.10.21
- 4) 松尾淳子, 石田一希, 太田深秀, 秀瀬真輔, 堀弘明, 蓬田幸人, 神尾陽子, 功刀浩: 健常成人における自閉症スペクトラム傾向と WAIS-III のプロフィール. 第 117 回日本精神神経学会, 京都 (web), 2021. 9.19
- 5) 松尾淳子, 秀瀬真輔, 服部功太郎, 篠山 大明, 横田 悠季, 松村 亮, 石田一希, 太田 深秀, 堀 弘明, 蓬田 幸人, 功刀 浩: Association between sensorimotor gating and cerebrospinal fluid

inflammatory cytokine levels in patients with major depressive disorder: a pilot study. 第44回日本神経科学大会, 神戸 (web), 2021. 7.30

- 6) 松尾淳子, 服部 功太郎, 秀瀬真輔, 篠山 大明, 横田 悠季, 松村 亮, 石田一希, 太田深秀, 堀弘明, 蓬田幸人, 功刀浩: 気分障害患者の脳脊髄液中のフィブリノーゲン: 健常者との比較および症状・服薬との関連. 第43回日本生物学的精神医学会, 京都 (web), 2021. 7. 16
- 7) 松尾淳子, 石田一希, 太田深秀, 秀瀬真輔, 堀弘明, 蓬田幸人, 功刀浩: 双極性障害患者の BMI, 握力と認知機能. 第43回日本生物学的精神医学会, 京都 (web), 2021. 7. 16
- 8) 松尾淳子, 石田一希, 太田深秀, 秀瀬真輔, 堀弘明, 蓬田幸人, 功刀浩: 健常成人における感覚ゲーティングと認知機能. 第43回日本生物学的精神医学会, 京都 (web), 2021. 7. 14
- 9) 松尾淳子, 服部 功太郎, 秀瀬真輔, 篠山 大明, 横田 悠季, 松村 亮, 石田一希, 太田深秀, 堀弘明, 蓬田幸人, 功刀浩: 統合失調症の脳脊髄液中のフィブリノーゲン: 健常者との比較および症状・服薬との関連. 第43回日本生物学的精神医学会, 京都 (web), 2021. 7. 15

(4) その他

なし

2. 班会議発表

松野仁美, 土嶺章子, 大橋一徳, 境和久, 服部功太郎, 秀瀬真輔, 中島進吾, 千葉秀一, 吉村文, 譜久里紀子, 漢人真由美, 辰巳めぐみ, 一戸紀孝, 惣谷和広, 功刀浩: 慢性拘束うつ病モデルマウスにおける脳血液関門の機能変化と発症機序の解明. 「バイオマーカーにもとづく精神疾患治療法の研究開発基盤構築」(精神・神経疾患開発研究・山田班). 2021.10.19

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究奨励「脳可塑性における抑制回路と覚醒機構の役割」(研究代表者: 惣谷和広)
- 2) 科学研究費補助金(基盤研究(C))「脳血管周囲スカベンジャー細胞の脳内恒常性維持における機能解析」(研究代表者: 松野仁美)
- 3) 科学研究費補助金(基盤研究(C))「うつ病患者の信念更新におけるネガティブバイアスの神経病態の脳画像研究による解明」(研究代表者: 蓬田幸人)
- 4) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金(若手研究)「プラズマローゲンを新たな軸とした精神疾患の前臨床研究—治療・病態・バイオマーカー」(研究代表者: 小川真太郎)
- 5) 科学研究費補助金(基盤研究(C))「Sensorimotor gating 障害の分子基盤と脳基盤の解明」(研究代表者: 松尾淳子)

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

研究目的

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的予防・治療法を開発することを目標に研究を行っている。神経変性疾患については細胞死だけでなく神経機能不全の重要性が指摘されている。神経機能不全の成立には、神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性、連動性の破綻が関わり、酸化ストレスをはじめとする外的要因や生体内環境要因がその破綻に重大に関与すると考えられている。末梢神経系、さらには代謝・内分泌、免疫など血管系を介した液性・細胞性情報の関与も多いと考えられ、神経変性疾患の克服には、脳を生体情報の統合器官としてとらえ、脳・臓器間ネットワークなど幅広い視野からその病態を理解することが重要である。当部ではこのような観点から多角的な研究アプローチを取り入れた研究運営がなされているのが特色である。目標達成に向けて連携大学院制度や新潟大学脳研との共同研究制度なども利用するなど、医学・生物学のみならず数学、工学、物理学など多くの他分野との連携による融合的研究を実施している。

研究者の構成

(部長) 橋本唯史 (9.1～), 岩坪威 (4.1～8.31)
(室長) 株田智弘
(併任研究員) 有賀元, 齊藤勇二, 高橋祐二, 富山健一, 船田正彦, 向井洋平, 山田光彦
(客員研究員) 相澤修, 鈴木マリ, 武内敏秀, 永井義隆
(リサーチフェロー) 株田千華
(科研費研究補助員) 菊地寿枝, 志鎌昌子 (～10.31), 原佳子, 藤田寛美, 村上美和子
(科研費事務助手) 田中留理子
(外来研究員) 酒井了平
(研究生) 大和滋, 樽松文子, 上山盛夫, 高橋昌幸, 松本千尋, 山田大輔,
コンツォヴィオリカルカ, 國石洋, 橋本興人, 藤原悠紀, 竹内絵理, 内上寛一
(11.1～), 岸野祐也 (11.1～), 宮崎良太 (11.1～), 田中麻衣子 (11.1～)

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究開発費のほか、文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究、基盤研究）、日本医療研究開発機構（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）など競争的原理に基づく外部研究資金を部長、室長、あるいは研究者複数が申請・獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな研究分野の開拓も実施した。

1) 神経変性疾患の病態解明に関する研究：

神経細胞が進行性に変性して発症に至る神経変性疾患において、病因タンパク質の異常性獲得は疾患発症のトリガーとなると考えられる。これまでにアルツハイマー病脳老人斑の構成タンパク質 amyloid β peptide ($A\beta$)の脳内代謝機序を研究し、老人斑が蓄積した患者脳やアルツハイマー病モデル APP トランスジェニックマウス脳において可溶性高分子量 $A\beta$ オリゴマー (peak1 $A\beta$)が出現し、老人斑形成に関与することを明らかにした。さらにアルツハイマー病発症最大の遺伝的危険因子 *APOE* がコードする apoE タンパク質は peak1 $A\beta$ による老人斑形成に抑制的に働くことを見出した。これらの発見はアルツハイマー病病因タンパク質 $A\beta$ が異常性を獲得する一端を明らかにするものである。これらは

NCNP も参加する日本ブレインバンクネット、及び Massachusetts Alzheimer's Disease Research Center との国際共同研究よりご供与頂いた剖検脳を用いて解析した研究結果である。

また、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症の病因タンパク質 TDP-43 や FUS についても培養細胞、モデルショウジョウバエを用いて研究を進め、CK1 δ/ϵ による low complexity 領域のリン酸化が FUS の神経毒性を軽減すること、カルボキシ末端領域のアルギニンのメチル化が FUS のオリゴマー化及び神経細胞間伝播に関与することを明らかにし、病因タンパク質の異常化を翻訳後修飾によって制御しうる可能性を見出した。

2) 細胞内分解系機序解明と神経変性疾患発症への寄与に関する研究：

パーキンソン病、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患について、核酸、蛋白質を中心とした分子レベルの研究を展開した。核酸については、当研究部が発見した新規核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy の選択性やメカニズムに関する研究を展開し、リソソームにおける核酸トランスポーターSIDT2 の核酸輸送機構、輸送制御機構の解明、RNautophagy の細胞内基質の解析を行った。蛋白質については、 α -synuclein, Tau, TDP-43 など原因蛋白質、病態関連タンパク質のリソソームにおける分解機構解明を目指す研究を展開し、「ATP 依存的に直接タンパク質がリソソーム内に取り込まれ分解される」という新たな細胞内分解経路を発見した。この経路においても SIDT2 がリソソームへの基質取り込みを仲介することを見だし、SIDT2 を介した分解経路の生理・病態生理学的意義の研究を進めた。これまでに、ニューロパチーおよび緑取り空胞をともなうミオパチーの家系において原因として SIDT2 遺伝子の変異を見だし、この変異を有する SIDT2 ノックインマウスを新たに作出し解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。

3) 神経変性疾患の予防・治療法開発に関する研究：

予防・治療法開発について、細胞生物学・構造生物学的研究を展開し、さらに既に医薬品認可を受けている予防・治療法について疾患モデルマウスに対する有効性の実証及び作用機序研究を製薬企業との共同研究として行っている。今後さらに新規研究分野や疾患概念の開拓を視野に入れ日々研究を続けている。

疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性、研究概念のユニーク性は多くの認めるところである。独自の研究に加えて、内外研究者との共同研究も多方面にわたり、国際的貢献も大きい。また、部長・室長以外のメンバーが研究費獲得を達成するなど活気溢れた雰囲気形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に、内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることにあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

III. 社会的活動

ホームページ、新聞報道などを通し社会的に国立精神・神経センターの紹介や我々の研究活動の紹介に努め、一般市民へのアウトリーチ活動を行うとともに、脳科学研究者を対象にしたシンポジウムなどで講演した（詳細は IV. 参照）。専門教育面、研修に関しても、学会シンポジウム等での招待講演（IV. 参照）、派遣大学院生の教育を行った。さらに、科学コミュニティ全般への貢献として、橋本は東京大学医学部客員研究員、日本認知症学会代議員、株田は東京農工大学客員准教授、日本神経化学会評議員を務めた。また

国内外との共同研究を多数実施した。

専門教育への貢献

- ・ 株田智弘：「神経変性疾患と細胞内分解システム」東京農工大学講義 20210526
- ・ 株田智弘：「細胞内分解メカニズムの解明」東京農工大学大学院講義 20210714

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, Hashimoto T, Nishida I, Abe Y, Yasui M, Iwatsubo T: Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. J Exp Med 219(3): e20211275, Mar, 2022
- 2) Kaneshiro N, Komai M, Imaoka R, Ikeda A, Kamikubo Y, Saito T, Saido TC, Tomita T, Hashimoto T, Iwatsubo T, Sakurai T, Uehara T, Takasugi N: Lipid flippase dysfunction as a therapeutic target for endosomal anomalies in Alzheimer's disease. iScience 25(3): 103869, Mar, 2022
- 3) An H, Litscher G, Watanabe N, Wei W, Hashimoto T, Iwatsubo T, Buchman VL, Shelkovernikova TA: ALS-linked cytoplasmic FUS assemblies are compositionally different from physiological stress granules and sequester hnRNPA3, a novel modifier of FUS toxicity: Neurobiol Dis, 162: 105585, Jan, 2022
- 4) Matsukawa K, Kukharsky MS, Park SK, Park S, Watanabe N, Iwatsubo T, Hashimoto T, Liebman SW, Shelkovernikova TA: Long non-coding RNA NEAT1_1 ameliorates TDP-43 toxicity in in vivo models of TDP-43 proteinopathy. RNA Biol, 18(11): 1546-1554, Nov, 2021
- 5) Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T: Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. Neurochem Int 2022 Jan;152:105243.
- 6) Takahashi M, Seki M, Nashimoto M, Kabuta T. Perturbing the normal level of SIDT1 suppresses the naked ASO effect. J Nucleic Acids 2021 Nov;2021:2458470.

(2) 著書

該当なし

(3) 総説

該当なし

(4) その他

該当なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 橋本唯史: FUS の多量体化と神経毒性・伝播. 第 40 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム, 東京, 20211127

- 2) 株田智弘: 新規の膜透過型オートファジーと神経変性疾患. 第 40 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム, 東京, 20211126

(2) 国際学会

- 1) Hashimoto T, Kokawa A, Tanaka M, Ohno Y, Kashiwagi-Hakozaki M, Iwatsubo T: Isoform- and dose-dependent effects of apolipoprotein E in the deposition of A β in the brain of APP transgenic mice. Neuroscience2021, Poster P216, Online 20211111

(3) 一般学会

- 1) 箱崎真結, 牛久哲男, 橋本唯史, 岩坪威: アルツハイマー病患者脳由来 A β seed 分子の in vivo における A β 蓄積誘発効果の検討. 第 40 回日本認知症学会学術集会 ポスター, 東京, 20211126
- 2) 宮崎良太, 松川浩二, 橋本唯史, 岩坪威: ULK1 が TDP-43 の生理学的及び病的機能に与える役割の検討. 第 40 回日本認知症学会学術集会 ポスター, 東京, 20211126
- 3) 田中麻衣子, 粉川明日香, 橋本唯史, 岩坪威: ヒト apoE が A β の蓄積過程に与える影響の検討. 第 40 回日本認知症学会学術集会 ポスター, 東京, 20211126
- 4) 藤原悠紀, 西野一三, 和田圭司, 野口悟, 株田智弘: リソソームを介した新たな細胞内分解システム DUMP の破綻を原因とする進行性神経・筋疾患. 第 30 回日本病態生理学会大会 福岡 20220108

(4) その他

- 1) 橋本唯史: アルツハイマー病基礎研究の最前線. 東京農工大―国立精神・神経医療研究センター 第 6 回合同シンポジウム, オンライン, 20220215

3. 班会議発表

- 1) 株田智弘, 松本千尋, 高橋祐二: ErbB4 を基軸とした筋萎縮性側索硬化症の病態解明. 精神・神経疾患研究開発費「疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析を基盤とした神経変性疾患の融合的・双方向性研究」班 令和 3 年度班会議, web 開催, 20220328
- 2) 株田智弘: リソソーム分解系の分子機構と疾患との関連. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」班 令和 3 年度班会議, web 開催, 20220224
- 3) 株田智弘: 神経変性疾患関連 RNA・タンパク質の細胞内分解機構. 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」班 令和 3 年度 班会議, web 開催, 20211130
- 4) 株田智弘: 筋疾患に関わる細胞内分解経路の分子機構. 令和 3 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」, web 開催, 20211129
- 5) 株田智弘: リソソームによる lipid droplet の直接的な分解機構. 第 3 回新学術「マルチモードオートファジー」班会議, 神奈川, 20211025 - 20211027
- 6) 株田智弘: リソソーム分解系の分子機構と疾患との関連. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」班 令和 3 年度キックオフミーティング, web 開催, 20210701

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構 「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」 研究課題名「アルツハイマー病における $A\beta$ 誘導性タウ凝集病態伝播・神経回路変容機構の解明」(研究分担者 橋本唯史)
- 2) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(A) 研究課題名「神経変性疾患におけるストレス依存的な凝集タンパク質の生成・放出機構」(研究分担者 橋本唯史)
- 3) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(C) 研究課題名「ALS 病因タンパク質 FUS の多量体化機構及び病態形成に与える役割の解明」(研究代表者 橋本唯史)
- 4) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(C) 研究課題名「小胞輸送障害の定量的・網羅的解析法の確立によるアルツハイマー病治療薬の探索」(研究分担者 橋本唯史)
- 5) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)新学術領域研究 研究課題名「膜透過型オートファジーの制御機構」(研究代表者 株田智弘)
- 6) 武田科学振興財団 特定研究助成 研究課題名「新規膜透過型オートファジーに基づく神経・筋疾患の病態解明と治療法開発基盤」(研究代表者 株田智弘)
- 7) 武田科学振興財団 医学系研究継続助成 研究課題名「核酸を標的とした新規膜透過型オートファジーの制御機構およびその病態生理的意義の解明」(研究代表者 藤原悠紀)
- 8) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費) 研究課題名「オートファジー系新規脂質分解システムの分子メカニズム及び生体機能の解明」(研究代表者 酒井了平)

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

疾病研究第五部は、神経軸索変性を中心に神経変性の進行を制御する細胞内シグナルに関する研究、末梢神経の変性・再生過程における Schwann 細胞の分化・脱分化の制御機構に関する研究とその応用としての末梢脱髄疾患に対する髄鞘化促進法開発に関する研究、認知症・筋萎縮性側索硬化症をはじめとする神経変性疾患の発症機序と治療法開発に関する研究、更に、自閉症類縁疾患をはじめとする発達障害の発症機序、また、人工多能性幹細胞(iPS 細胞)技術を用いた神経疾患・筋疾患の病因・病態ならびに治療法開発に関する研究などを行ない、神経変性メカニズムの解析を通して、疾患治療法の開発に寄与することを目指している。

神経軸索変性過程の研究をきっかけに、我々は、神経変性の病態の一部として観察される現象が、発生・分化・老化の各プロセスをはじめ、学習・記憶などの可塑性の分子機序の一部など多様な神経の活動に関与していること、更に、エネルギー代謝システムや酸化還元状態が神経系を構成する各細胞に多様な影響を与えていることに注目するに至った。また、神経系に対するストレスや侵害刺激が神経の変性開始をどのように惹起するのか、という、いわば「病気の最初」の部分のメカニズムを明らかにすることは、疾患の予防・治療法開発に不可欠と考え、病態を制御する最初期の細胞内シグナルの同定を目指した研究を行っている。当研究部では、このような研究を発展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深め、また疾患の治療法開発につなげたいと考えている。

近年、神経疾患の多くの発症機序やリスク因子として、炎症や免疫的機序の関与が注目されている。免疫的機序による神経細胞突起構造の変化は神経変性過程として起こるのみならず、発達過程の神経回路形成においても不可欠なプロセスであり、そのメカニズムを明らかにすることは神経疾患の理解に不可欠である。我々は、無菌動物施設を用いたモデル動物のフェノタイプ解析体制の構築などを通して、腸内細菌叢をはじめとする微生物叢の影響評価体制を当センターにおいても確立することにより、神経疾患・発達障害発症機序の新たなパラダイム構築に寄与したいと考えている。

幹細胞技術を用いた研究は、社会的にも注目を集めている分野であるが、神経疾患研究・治療分野での応用には多くの課題がある。我々は、当センターの「病院と研究所が一体となった研究センター」としての位置づけと当センターが保有する貴重なバイオリソースを生かし、神経疾患研究を専門とする立場から iPS 細胞技術による研究に寄与し、特に創薬への応用を目指している。

2021 年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

2) 研究者の構成

- (部 長) 荒木敏之
- (室 長) 若月修二, 柳下聡介
- (客 員 研 究 員) 辻野精一, 渡邊将平, 長野清一, 宮川剛
- (リサーチフェロー) 船越政史, Siew Soke Lee, 徳永慎治
- (外 来 研 究 員) 氏家悠佳
- (外来研究補助員) 小澤裕介
- (科研費研究補助員) 古野暁子, 高橋陽子, 柴田恵
- (科研費事務助手) 深井幸子
- (センター研究補助員) 島崎由美子

(研 究 生) 植松有里佳, 加門正義, 長山建, 大野萌馨, 加門啓子, 山下萌(R4.1.25~)

(研 究 見 習 生) 津久井桃菜

II. 研究活動及び研究紹介

1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

神経軸索の変性は、中枢・末梢神経系における幅広い神経変性疾患の発症・進展機序や症状の形成に重要な役割を果たしている。軸索変性過程は典型的なアポトーシスとは独立した細胞内反応によって進行していると考えられているが、アポトーシスの制御系の一部と重複も見られる。神経変性を制御するこれらの細胞内シグナル経路を十分に理解し、適切な方法で介入することによって、神経変性の進行を遅延・停止させ、従来治療法のなかった神経疾患に対する治療効果が得ることを目指して研究を行っている。

2021年度には、主として下記の研究を行った。

① 神経変性を進行させる細胞内反応機序の最初期反応を制御するメカニズムの解析、神経の変性過程において観察されるオートファジー活性化の生理的・病理的役割とその活性化機序に関する検討を継続し、傷害後軸索変性モデルにおける細胞内シグナルメディエーターとして作用する酸化ストレスの産生調節機序に関する論文を発表した(Wakatsuki et al. Exp Neurol 2022)。

② ニコチンアミド誘導体による軸索変性抑制のメカニズムを明らかにし、治療効果の高い化合物による疾患治療モデルを構築するため、東京薬科大学ならびに企業との共同研究を継続した。さらに、このコンセプトによる神経保護的疾患治療法の実用化に向けた準備を行った。

2) 発達障害の発症機序

上記1の研究から派生し、神経細胞における蛋白分解反応系による神経回路形成制御機序、ならびにその異常としての自閉症類縁疾患発症機序に関する検討を行った。特にヒト疾患の病因・病態との関連についての研究を継続した。また発達障害モデルマウスを活用し、腸内細菌叢の変化が疾患フェノタイプの発症・進行に与える影響に関する研究を継続した。

3) 神経変性疾患の発症機序と治療法開発に関する研究

① 間欠的低酸素負荷など生理的状況に類似したストレスモデルを用いた認知症及びその類縁疾患の病因・病態に関する研究を継続した。

② 神経変性疾患モデルマウスを活用し、腸内細菌叢の変化が疾患フェノタイプの発症・進行に与える影響に関する研究を継続した。

4) 末梢神経髄鞘化制御機構に関する研究

アスコルビン酸による末梢神経髄鞘化誘導機序の詳細を明らかにするための研究において、末梢神経髄鞘化制御関連蛋白の機能解析を引き続き行った。また、Charcot Marie Tooth病1型モデルマウスを用い、疾患フェノタイプ改善化合物の効果検討を継続した。

5) iPS細胞技術を用いた研究

① 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムで、平成29年度に採択・開始された「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」に分担研究機関として参画し、研究を継続した。本研究は、平成28年度まで実施した疾患特異的iPS細胞技術を活用した

筋疾患研究プロジェクトの後継事業であり、前事業と同様に、疾患特異的iPS細胞を活用した疾患モデルの構築と、それを活用した製薬企業への導出を行うものである。これまでに、筋強直性ジストロフィー疾患特異的iPS細胞におけるCTGリピート伸長機序に関連する遺伝子を同定した。また iPS細胞から分化させた細胞を用いた神経筋共培養モデルの最適化を行い、定量的再現性のある神経筋接合部形成モデル作出に成功した。また、当センターが中心となって行っている筋疾患レジストリの情報との連携を行い、樹立したiPS細胞に関する臨床情報が前向きに蓄積される体制の構築を進めている。

- ② ヒトiPS細胞から分化させた末梢神経系細胞による、末梢神経髄鞘化培養モデルの作出を行い、この技術を用いた製薬企業との共同研究を継続した。

これらの研究に加え、これまでに発表した研究に関連した総説・書籍の出版を行った。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 荒木は、東京農工大学工学部生命工学科、早稲田大学理工学部との連携大学院制度に基づき、それぞれ客員教授、非常勤講師としてそれぞれの大学で講義を行った。2021年度は、東京農工大学工学部生命工学科修士2年1名、学部4年1名を当研究室にそれぞれ研究生・研究見習生として受け入れて研究の指導を実施し、両学生はそれぞれ修士、学士を取得した。また大阪大学大学院医学系研究科の非常勤講師を勤め、大学院生への講義を行った。
- 2) 荒木は、当センターと東京農工大学との連携の窓口担当者として、COVID-19 感染拡大下における講義の進め方に関し、東京農工大学工学部生命工学科長ら担当者とのやり取りを行い、担当科目講義シリーズの円滑な実施に寄与した。また NCNP-農工大合同シンポジウム(2022年2月15日開催)の企画・運営を主導した。さらに、東京農工大生命工学科の卒業研究・大学院セミナー・修士論文発表会の審査を行った。
- 3) 若月は、東京薬科大学生命科学部客員教員、東京大学農学生命科学研究科非常勤教員、京都大学ウィルス・再生医科学研究所非常勤教員として、学生の指導を行った。
- 4) 荒木は、精神・神経疾患研究開発費「神経変性の病態解明に基づく神経保護的疾患治療法開発研究」の研究代表者、「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」(研究代表者 水澤英洋)の分担研究者として、若月は精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(研究代表者 星野幹雄)の分担研究者として、それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。また、日本医療研究開発機構(AMED)の慢性の痛み解明研究事業における「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」の研究代表者、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムのなかの、疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究(疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発)」、AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」の研究開発分担者として、研究の遂行に寄与した。
- 5) 荒木は AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム(国際脳)の中核的拠点の分担担当者として、人を対象とする脳画像診断装置を用いた研究における倫理的課題の検討・国内関連研究機関への助言等の活動に参画した。2021年度には、本事業として策定したデータシェアリングポリシーに基づき、個々の参画研究機関への助言を実施した。
- 6) 荒木をはじめ研究室員は、多数の専門分野の論文雑誌における査読、欧州など海外の公的研究費運営機関からの依頼による研究費申請の審査を行なった。荒木は、日本神経科学学会の Neuroscience Research 誌の編

集委員をつとめた。

- 7) 荒木は、日本神経化学会理事、日本生化学会、日本ミトコンドリア学会の学会評議員として大会開催等運営への協力をおこなった。
- 8) 疾病研究第五部は、神経研究所における年報委員として、2020 年度神経研究所年報作成を行った。また、NCNP が開催する 2021 年度世界脳週間イベント(2022 年 2 月 26 日)に参加し、研究紹介・学生の交流を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Wakatsuki S, Takahashi Y, Shibata M, Araki T: Selective phosphorylation of serine 345 on p47-phox serves as a priming signal of ROS-mediated axonal degeneration. *Exp Neurol.* 352:11402, 2022
- 2) Funakoshi M, Araki T: Mechanism of initiation and regulation of axonal degeneration with special reference to NMNATs and Sarm1. *Neurosci Res.*, 2022
- 3) Wakatsuki S, Araki T: Novel molecular basis for synapse formation: small non-coding vault RNA functions as a riboregulator of MEK1 to modulate synaptogenesis. *Front Mol Neurosci.* 14:748721, 2021
- 4) Nagano S, Araki T: Axonal Transport and Local Translation of mRNA in Neurodegenerative Diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 14:697973, 2021
- 5) Wakatsuki S, Ohno M, Araki T: Human vault RNA1-1, but not vault RNA2-1, modulates synaptogenesis. *Communicative & Integrative Biology.* 14:1, 2021
- 6) Koike S, Tanaka SC, Okada T, Aso T, Yamashita A, Yamashita O, Asano M, Maikusa N, Morita K, Okada N, Fukunaga M, Uematsu A, Togo H, Miyazaki A, Murata K, Urushibata Y, Autio J, Ose T, Yoshimoto J, Araki T, Glasser MF, Van Essen DC, Maruyama M, Sadato N, Kawato M, Kasai K, Okamoto Y, Hanakawa T, Hayashi T: Brain/MINDS beyond human brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. *NeuroImage: Clinical* 30: 102600 2021

(2) 著書

- 1) Araki T: Preface. Amyotrophic lateral sclerosis. Exon publication, Brisbane, pp ix-x, 2021
- 2) Nagano S, Araki T: Axonal transport and local translation of mRNA in amyotrophic lateral sclerosis.: Amyotrophic lateral sclerosis. Exon publication, Brisbane, pp95-103, 2021

(3) 総説

- 1) 荒木敏之: 細胞のメカニズムと神経疾患: ALS における軸索輸送障害. *Clin Neurosci.* 39(5): 524-525, 2021
- 2) 若月修二: Small non-coding vault RNA によるシナプス形成の調節機構. *生化学.* 94(1): 78-81, 2022

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Araki T: Initiation of axonal degeneration signaling by ROS-dependent activation of ZNRF1 ubiquitin

ligase. OIST Axonal Degeneration and Regeneration Workshop. Online, 10-11-12, 2021

- 2) 若月修二, 松本弦: ワークショップ: 神経生物学的プロテオスタシスについて考える. 第44回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.1-3, 2021

(2) 国際学会

- 1) Hagihara H, Shoji H, International Brain pH Project Consortium, Miyakawa T: Systematic analysis of brain lactate and pH levels in 73 animal models related to neuropsychiatric conditions. ACNP 60th Annual Meeting, Puerto Rico, 12.5-8, 2021
- 2) Araki T, Wakatsuki S: Selective phosphorylation of serine 345 on p47-phox serves as a priming signal of ROS-mediated axonal degeneration. 50th Annual Meeting Society for Neuroscience, Chicago. 11.8-11, 2021
- 3) Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Xuan Du, Yamashiro K, Hori K, Motohashi N, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y: Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in Duchenne muscular dystrophy mouse model. 26th International Annual Congress of the World Muscle Society, Prague, 9.21-25, 2021
- 4) Ujiie-Kobayashi Y, Wakatsuki S, Araki T: Hypoxia-inducible factor 1 alpha promotes peripheral nerve myelination. XV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Marseille, 7.5-9, 2021

(3) 一般学会

- 1) 氏家(小林)悠佳, 若月修二, 荒木敏之: 低酸素誘導因子 HIF1 α は末梢神経においてシュワン細胞の分化を制御する. 第95回日本薬理学会年会, 福岡, 3.7-9, 2022
- 2) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之: オートファジー機能低下を伴う ASD モデルマウスの電気生理学的解析. 第31回神経行動薬理若手研究者の集い. 福岡. 3.6, 2022
- 3) 荒木敏之, 氏家悠佳, 若月修二: 低酸素応答機構による末梢神経髄鞘化制御. 第6回日本ミエリン研究会発表会. Online, 2.12, 2022
- 4) 氏家悠佳, 若月修二, 柴田恵, 荒木敏之: 低酸素応答因子 HIF による末梢神経髄鞘化制御. 第43回日本疼痛学会. Online, 12.10-11, 2021
- 5) Ujiie Y, Wakatsuki S, Araki T: HIF1 α regulates Schwann Cell differentiation in peripheral nerves. 第25回グリア研究会 Online, 12.4.2021
- 6) 若月修二, 大野萌馨, 荒木敏之: 酸化ストレスを神経変性に変換する仕組み. 第44回日本分子生物学会年会. 横浜, 12.1-3, 2021
- 7) 柳下聡介, 荒木敏之: バンコマイシン投与による腸内細菌の除去は神経活動依存的な c-fos タンパク質の増加に影響を及ぼす. 第44回日本神経科学大会, Online, 7.28-31, 2021.
- 8) 柳下聡介, 荒木敏之: 抗生物質投与による腸内細菌の除去が神経活動に与える影響. 第25回腸内細菌学会学術集会, Online, 6.1-2, 2021

(4) その他

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之：腸内細菌による神経細胞の構造・機能の変化の分子機序に関する検討. AMED ユニットタイプ「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」研究開発領域「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」班(主任研究者：山村隆)2021 年度班会議, Online, 2.4-5, 2022
- 2) 荒木敏之：技術開発研究成果報告「神経筋接合部誘導」／病態解析研究成果報告「DM1」. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」班(研究代表者：櫻井英俊)2021 年度拠点運営会議, Online, 2.1.2022
- 3) 若月修二, Soke Lee Siew, 加門正義, 荒木敏之：疾患 iPS 細胞を利活用した神経筋疾患の病態解明. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費令和 3 年度筋ジストロフィー研究班合同班会議, Online, 1.14.2022
- 4) 荒木敏之, 若月修二：自己免疫性脳炎・神経炎の発症機序の解析と抹消神経疾患モデル化に関する研究. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 1-5「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」班(主任研究者：山村隆) 2021 年度班会議, Online, 12.16, 2021
- 5) 若月修二, Soke Lee Siew, 加門正義, 荒木敏之：疾患 iPS 細胞を利活用した神経筋疾患の病態解明. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 2-6「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班(主任研究者：青木吉嗣) 2021 年度班会議, Online, 11.27-28, 2021
- 6) 鍋倉淳一, 荒木敏之：国際脳の体制とこれまでの活動について. 第 3 回国際脳プロジェクト推進会議, Online, 11.11, 2021
- 7) 荒木敏之：これまでの研究の流れ. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」(研究代表者：荒木敏之) 2021 年度班会議, Online, 10.15, 2021
- 8) 荒木敏之：神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究. 令和 3 年度厚生労働科学研究費慢性の痛み政策研究班-AMED 慢性の痛み解明研究班合同報告会, Online, 9.26, 2021
- 9) 荒木敏之：DM1 の病態解明. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者：櫻井英俊) 2021 年度疾患別ミーティング後半＜DND・DM1・3D 筋線維形成・ゲノム編集＞, Online, 7.15, 2021
- 10) 荒木敏之：NMJ 形成誘導. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者：櫻井英俊) 2021 年度疾患別ミーティング前半＜FSHD・CMS・先天性ミオパチー・NMJ 形成・生理学解析＞, Online, 7.1, 2021
- 11) 荒木敏之：国際脳データシェアリングポリシー. AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発(研究開発代表者：鍋島淳一) 2021 年度 春の分科会, Online, 6.12, 2021
- 12) 鍋倉淳一, 荒木敏之：中核的組織からの報告. AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発(研究開発代表者：鍋島淳一) 2021 年度春の分科会, Online, 6.11, 2021
- 13) 若月修二：神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 3-5「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」班(主任研究者：荒木敏之) 2021 年度班会議, Online, 11.18, 2021
- 14) 若月修二：イオン恒常性の破綻による神経疾患発病機構の解明. 令和 3 年度精神・神経疾患研究開発費 3-9

「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班(主任研究者：星野幹雄) 2021 年度班会議, Online, 7.1, 2021

15) 船越政史：ニコチンアミド類縁化合物の評価. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」(研究代表者：荒木敏之) 2021 年度班会議, Online, 10.15, 2021

16) 徳永慎治：ニコチンアミド類縁化合物の作用機序解析. AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」(研究代表者：荒木敏之) 2021 年度班会議, Online, 10.15, 2021

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」 主任研究者：荒木敏之
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」 分担研究者：荒木敏之
- 3) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発」 研究開発代表者：荒木敏之
- 4) AMED 革新的先端研究開発支援事業 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」 研究開発分担者：荒木敏之
- 5) AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム 脳科学研究の統合的推進と国際対応に関する事業開発「倫理相談窓口の設置と運用」 研究開発分担者：荒木敏之
- 6) AMED 慢性の痛み解明研究事業「神経軸索保護剤による神経傷害性疼痛治療法開発研究」 研究開発代表者：荒木敏之
- 7) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」 分担研究者：若月修二
- 8) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」 分担研究者：若月修二
- 9) 科学研究費補助金 基盤研究(B)「脳内 pH ホメオスタシスの変容による神経発達障害の発病メカニズムの解明」 研究代表者：若月修二
- 10) 科学研究費補助金 基盤研究(C)「加齢およびアルツハイマー病の発症過程における神経原線維変化の形成メカニズムの解明」 研究代表者：柳下聡介
- 11) 科学研究費補助金 特別研究員奨励費「末梢神経髄鞘化における新規シュワン細胞分化制御因子の探索」 研究代表者：氏家悠佳

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

ヒトを含む脊椎動物の脳・神経系は、神経板・管の領域化、神経細胞の誕生と固有形質の獲得・移動、神経突起の伸長と経路探索、シナプス形成とその再構成などを経て創出される。当部は、これら諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムの詳細を遺伝子・分子レベルで明らかにし、それら異常によってもたらされる精神・神経疾患に関する理解を深めることを目的として、先進的ゲノム操作・編集技術の開発と、それら先端技術体系を最大限に活用した基盤研究を推進している。

2) 研究者の構成

令和2年3月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

(部	長)	星野 幹雄 (併任)
(室	長)	井上 高良
(リサーチフェロー)		井上 由紀子
(科研費研究員)		平賀 孔 (R3.12.1~R4.2.28)
(科研費研究補助員)		浅見 淳子, 小池 絵里子
(研究生)		堀田 真由子, 平賀 孔 (R3.4.1~R3.11.30; R4.3.1~)
(客員研究員)		吉川 貴子

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 大脳皮質は哺乳類に特異的な脳領域であり、ヒトでは言語コミュニケーションを含むきわめて高次な脳機能発動の中枢を成すに至っている。大脳皮質の組織学的特徴としては、放射軸方向に神経細胞が層状に積み重なっていること、それら層構造が接線軸方向に機能と密接に関連した様式で多様に変化し、『領野』と呼ばれるユニットに細分化されていること、等が挙げられる。このように特徴的な大脳皮質の組織構築パターンの発生や進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質の発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等、発達障害の病因解明にもつながる研究課題である。とりわけ哺乳類発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られている一方で、それ以後、機能領野がどのように形成されるのかについては未だ不明な点が多い。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にする上で、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は必須と考え、マウス大脳皮質発生過程で領域特異的に発現する細胞間・シナプス接着分子であるカドヘリン 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Tbr1, Tbr2, Btbd3 などの転写因子群に注目し、それら発現調節領域を特定すべく細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) 特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統作出系を用いて研究している。その結果、これら遺伝子の領野特異性を決めているエンハンサーが多数同定され、遺伝子発現の時期、組織特異性を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつあるとともに、これらモジュールを足掛かりとしてコンパートメント境界や大脳皮質に特徴的な組織構築様式を産み出す細胞、分子機序に迫る解析が進行中である (井上高, 平賀, 井上由, 浅見, 小池)。
- 2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発

につなげる研究はきわめて重要である。この観点から ASD 関連遺伝子であるオキシトシン受容体や AUTS2, SHANK3 遺伝子座から産出されるさまざまなスプライスバリエント,あるいは ASD 患者間で最も共有されている遺伝的リスク因子 (i.e. intergenic SNPs) 等の発現特異性の違いについて, BAC を解析単位とした体系的探索が進行中である (井上高, 井上由, 浅見, 小池)。とりわけ本年度はオキシトシン受容体の発現可視化や機能操作を可能とする新規マウス系統の樹立に成功し, 今後の研究展開の加速が期待される (井上高, 井上由, 浅見, 小池)。

- 3) ゲノム編集技術は近年の研究体系に必須のツールとなりつつある。我々はマウス受精卵において CRISPR/Cas9 システムに基づく迅速, 高効率かつ安価なゲノム編集技術の確立を試み, これまでに数多くのノックアウト, ノックイン動物個体の作出に成功している (井上由, 井上高, 平賀, 小池, 吉川)。現在これら有用技術体系を最新のものに更新しつつ, NCNP 内外で共有できるゲノム編集マウス作出プラットフォームの整備を行っている (井上由, 小池, 井上高)。本年度は同ゲノム編集技術の適用によって初めて作出が可能となった同一染色体上でクラスターをなす細胞間・シナプス接着分子カドヘリンの多重ノックアウトマウスの表現型解析や, 様々なタグノックインによる複数サブクラス蛋白質の発現動態可視化を行い, 興味深い知見が蓄積されつつある (平賀, 井上由, 浅見, 堀田)。また同技術の応用により, 新たにヒト由来の BAC を用いて特定のマウス染色体領域を広範囲にわたって完全ヒト化する技術開発が進行中である (井上由)。さらには Base editor を用いてゲノム編集 (治療) を行う基盤構築を開始し, 培養系のみならず, 生体内での編集が期待できるデータが得られている (井上, 浅見)。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 井上高は東京農工大学の客員准教授として脳神経科学の学部向け及び大学院向けの講義を担当するとともに大学院博士課程の学生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった。
- 2) 井上高は第 7 回 NCNP メディア塾 (2021.8.20 開催) で講演を行い, NHK や共同通信社, 新聞各社の科学担当者に対し, ゲノム編集の最前線についてオンライン解説した。
- 3) 井上高は世界脳週間 2021 (2022.2.26 開催) で講演を行い, 高校生に向けてゲノム編集の最前線について解説した。
- 4) 井上高と井上由は国際学術誌への投稿論文査読を行った。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Inoue YU, Miwa H, Hori K, Kenko R, Morimoto Y, Koike E, Asami J, Kamijo S, Yamada M, Hoshino M, Inoue T: Targeting neurons with functional Oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for Oxytocin receptor visualization and manipulation. eNeuro. 9(1): ENEURO.0423-21. 2022, Feb, 2022
- 2) Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto S, Konishi K, Miyata S, Matsuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T: A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9 mediated genomic editing. Dis Model Mech. 14(12): dmm048963, Dec, 2021
- 3) Nitahara-Kasahara Y, Posadas-Herrera G, Mizumoto S, Nakamura-Takahashi A, Inoue YU, Inoue T,

Nomura Y, Takeda S, Yamada S, Kosho T, Okada T: Myopathy associated with dermatan sulfate-deficient Decorin and Myostatin in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome: A mouse model investigation. *Front Cell Dev Biol.* 9: 695021, Oct, 2021

- 4) Kimura R, Inoue YU, Kikkawa T, Tatehana M, Morimoto Y, Inada H, Oki K, Inoue T, Osumi N: Detection of REST expression in the testis using epitope-tag knock-in mice generated by genome editing. *Dev Dyn.* 251(3): 525-535, Mar, 2022
- 5) Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S, Inoue T, Inoue YU, Nishino I, Mori S, Iinuma H, Manaka N, Kagechika H, Uryash A, Adams J, Lopez JR, Liu X, Diggle C, Allen PD, Kakizawa S, Ikeda K, Lin B, Ikemi Y, Nunomura K, Nakagawa S, Sakurai T, Murayama T: A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. *Nat Commun.* 12(1): 4293, Jul, 2021
- 6) Inoue YU, Morimoto Y, Yamada M, Kaneko R, Shimaoka K, Oki S, Hotta M, Asami J, Koike E, Hori K, Hoshino M, Imayoshi I, Inoue T: An optimized preparation method for long ssDNA donors to facilitate quick knock-in mouse generation. *Cells.* 10(5): 1076, Apr, 2021

(2) 著書

なし

(3) 総説

- 1) 井上（上野）由紀子, 早瀬ヨネ子, 星野幹雄, 佐藤大気, 河田雅圭, 佐久間哲史, 山本卓, 井上高良: ヒト化マウスを用いて脳神経系の多様性を読み解く. 月刊 細胞. 53(7): 448-452, Jul, 2021

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Inoue T: Redundant expression of type II classic cadherins supports cytoarchitectonic robustness during development and evolution. 東北大学 特別講演（英語）, オンライン, 5.27, 2021.
- 2) 井上高良: 脳の設計図を読み解く「ゲノム編集やトランスジェニック技術を用いた脳発生研究の最先端」. 北里大学 特別講演（日本語）, 東京, 7.15, 2021.
- 3) 井上（上野）由紀子: ゲノム編集によるオキシトシン受容体発現細胞の可視化・操作ツールの開発. 東京慈恵会医科大学 医学研究の基礎を語り合う集い第468回 シリーズ・神経機能研究の最前線 No.65, オンライン, 10.27, 2021.
- 4) Nakatake Y, Fruie H, Inoue YU, Inoue T, Yoshizawa K, Hoshino M, Yamada M: A psychosocial stress model using witnessing defeat scenes. 第95回日本薬理学会年会 シンポジウム「新規うつ病動物モデルの発展と今後の課題」, 福岡, 3.7, 2022.

(2) 国際学会

なし

(3) 一般学会

- 1) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Inoue T, Osumi N: Transport mechanisms of Cyclin D2 mRNA and protein along the basal process of neural stem/progenitor cells of developing brain. 第 44 回日本神経科学大会 Hybrid 開催, 神戸, 7.28, 2021.
- 2) Kaneko R, Abe M, Takatsuru Y, Inoue YU, Watanabe M, Sakimura K, Yanagawa Y, Yagi K : Visualization of protocadherin neuronal self-recognition code. 第 44 回日本神経科学大会 Hybrid 開催, 神戸, 7.29, 2021.
- 3) 吉川貴子, 若松義雄, 井上-上野由紀子, 鈴木久仁博, 井上高良, 大隅典子:放射状グリア細胞における細胞周期因子 Cyclin D2 の mRNA 輸送機構の解析:有胎盤類の脳皮質拡大に寄与する可能性. 日本解剖学会 第 67 回東北・北海道連合支部学術集会 Web 開催, 9.4, 2021.
- 4) Mains-Sheard J, Tatehana M, Inada H, Kikkawa T, Kimura R, Inoue YU, Morimoto Y, Oki S, Inoue T, Osumi N: Expression changes of REST/NRSF in Spermatogenesis from neonatal to adult murine testis. 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.1, 2021.

3. 班会議発表

- 1) 井上高良: CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いた病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 3-9「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」キックオフミーティング, オンライン, 7.1, 2021.
- 2) 井上高良: CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いた病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 3-9「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」班会議, オンライン, 2.24, 2022.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成: 脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 2) AMED 難治性疾患実用化事業: マルチオミックスによる筋疾患病態の全容解明 (研究分担者 井上高良)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費 30-9: ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明 (研究分担者 井上高良)
- 4) 科学研究費補助金 基盤研究 C: オキシトシン受容体を発現する神経細胞の全容を可視化する新規ラベリング系の構築 (研究代表者 井上由紀子)

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部 (Department of Information Medicine) では、「脳における〈情報〉と〈物質〉の等価性」に着目し、脳の情報処理の側面からさまざまな精神・神経疾患の病態解明と治療法開発にアプローチする〈情報医学・情報医療〉のコンセプトを提唱し、その体系化と研究開発に取り組んでいる。ここではまず、〈情報医学・情報医療〉のコンセプトを簡単に紹介する。

脳における情報処理の素過程を担っているのは化学反応、すなわち物質現象に他ならず、脳の中では物質現象と情報現象とが表裏一体の関係にある。このことを、脳における「〈物質〉と〈情報〉の等価性」と呼ぶ。一方、精神・神経疾患に対するアプローチは、大きく2つのグループに整理することが可能である。一つは、化学反応で駆動される臓器としての脳の特性に着目し、物質次元から病態解明と治療法開発にアプローチする手法である。これを仮に〈物質医学〉と呼ぶことにすると、現代医学の多くは物質医学に属する。もう一つは、体内外の環境情報を捉えて処理し、環境に働きかける情報処理装置としての脳の特性に着目し、情報次元から様々な精神・神経疾患の病態解明と治療法開発にアプローチする手法である。こうしたアプローチを総称して〈情報医学〉と呼び、特に治療法開発に関連した部分を〈情報医療〉と呼ぶ。情報医学・情報医療においては、何らかの生体内化学反応に対応づける可能性をもったパターンを〈情報〉と定義し、情報の処理過程やそれによって得られる効果が、生体内物質現象と対応づけて理解し検証できるものだけを対象とする。このようにして情報現象を物質現象に翻訳することにより、現代医学が物質医学において確立してきた堅牢な科学的客観性や再現性を、情報医学にも導入可能にする。

令和3年度は、以上の〈情報医学・情報医療〉のコンセプトを学会等で積極的に発表するとともに、病態解明と治療法開発の両面から次項以降に述べるさまざまな研究を実施した。

また、年度後半には、加藤孝一室長がRI管理室長として転属となった。

令和3年3月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

(部 長)	本田学
(室 長)	山下祐一, 加藤孝一 (~9.30)
(客 員 研 究 員)	宮本順, 河合徳枝, 前川督雄, 小幡英章, 須藤貴史
(リサーチフェロー)	山口博行, 黒瀬範子
(テクニカルフェロー)	上野修
(科 研 費 研 究 員)	小島大樹
(外 来 研 究 員)	松本結
(科研費研究補助員)	宗田卓史
(センター事務助手)	赤迫こずえ
(研 究 生)	宿里充穂, 笠原和美, 菅井智昭, 橋本侑樹, 沖村宰, 高橋雄太, 鈴木香寿恵, 森 圭史, 鯉淵郁也, 押山千秋 (4.27~), 出井勇人 (7.13~), 遠山朝子(9.14~), 飯田頼嗣 (12.14~)
(研 究 見 習 生)	栗林熙樹, 小林般, 野田寛真 (4.27~), 鈴木隆太郎 (7.13~), 城ヶ崎小都 (11.9~)

Ⅱ. 研究活動及び研究紹介

1. 情報医学に基づく精神・神経疾患の病態解明

a. 脳の計算理論をもちいた精神・神経疾患の研究（計算論的精神医学）

人の柔軟で多様な認知・行動を可能にする脳の情報処理メカニズムを、予測と予測誤差最小化に基づく計算原理(予測情報処理)の観点からニューラルネットワークモデルとして具現化し、シミュレーションやロボットを用いた“神経ロボティクス”実験を通じた検証により、精神・神経疾患の病態に対するシステムレベルの原理的説明を提供することを目指している。令和3年度の研究では、神経活動の興奮/抑制性バランスの異常、および神経回路内の機能的結合の変調が、発達の学習を通じて、予測精度の推定の変調に帰結し、表現型としての感覚刺激に対する過敏性と鈍感性、および情動認知の異常といった発達障害類似の認知・行動の異常を生じうることを明らかにした。本研究の成果は、原著論文2編として出版した。

b. 機械学習・人工知能技術（AI）を用いた精神疾患の評価法開発

脳画像データ(MRI)や認知行動実験データ、精神障害の症状データなどに機械学習・AI 技術をもちいることで、個人の認知・行動特性、精神障害の評価・治療に役立つ特徴量を抽出するための技術の開発を目指している。深層学習を用いた MRI 解析により、構造および、安静時機能的 MRI から統合失調症の症状予測、判別に有用な特徴量抽出手法の開発を行った。本研究の成果は、原著論文2編として出版した。

2. 情報医学に基づく精神・神経疾患の治療法開発

人の可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む音響情報が、中脳・間脳などの脳深部とそこから前頭前野に拡がる報酬系神経回路を活性化する効果（ハイパーソニック・エフェクト）を応用した、精神・神経疾患に対する新規非薬物療法である〈情報環境医療〉の開発を目標として、動物を対象とした基礎研究から、疾患を対象とした臨床研究まで多方面からのアプローチを進めている。

ハイパーソニック・エフェクトが報酬系神経回路を活性化する点に着目し、アルコール依存症に対する治療施設としてはわが国を代表する国立病院機構・久里浜医療センターとの共同研究として実施した。RCT で集まった症例（40 例）の解析により、ハイパーソニック・エフェクトにより、アルコールに対する渴望感が有意に低下することが明らかになり、投稿中である。

ハイパーソニック・エフェクトが持つ不安状態を低減する効果に着目し、認知症の行動・心理症状（BPSD）に対する新たな治療法開発を目的とした臨床研究については、COVID-19 の影響により、一切の臨床研究を中断せざるを得なかった。今後、ワクチン接種の普及などにより、状況が改善した折りに、円滑に研究が再開できるよう、複数の施設と共同研究に向けた打合せを実施している。

ハイパーソニック・エフェクトが自律神経系を介して耐糖能に及ぼす影響についての検討を開始した。

3. データサイエンスと AI を活用した脳病態研究基盤の整備

NCNP 内の各施設やバイオバンクをはじめとするデータベースに蓄積されたリサーチリソースを最大限に活用し、データサイエンス・AI 技術と脳計算理論を融合的に用いて、精神・神経・筋疾患、発達障害の病態解明・診断・治療・予防法の開発に関する先導的研究を推進するための基盤整備は、NCNP として極めて優先性の高い課題である。そのために、臨床データリソースに基づく基礎研究の推進と、データ駆動型研究と理論駆動型研究との融合を大きな特色とする（仮称）脳病態 AI 研究センター（BAIC）設立について検討と準備を進めてきた。当研究部は、この準備において、重要な役割を果たして来た。例えば、2021 年 8 月に、BAIC 設立準備委員会（委員長・本田学部長）を発足させ、NCNP におけるデータサイエンスの現状の把握と BAIC が具えるべき要件についての議論を進めてきた。また、2021 年 11 月から、山下室長が

中心となり、脳病態研究領域における数理・データ科学活用研究（脳計算理論, AI・機械学習技術, ビッグデータ解析）の情報共有とネットワーク構築を期待して、「脳病態数理・データ科学セミナーシリーズ」を開始し、年度内に3回の研究会を開催した。

Ⅲ. 社会活動

本田は、日本神経科学学会の産学連携推進委員会委員を務めるとともに、NPO 法人脳の世紀推進会議の監事として、同 NPO が主催する脳の世紀シンポジウムの企画立案や、世界脳週間イベントの実施に協力し、脳科学の産学連携およびアウトリーチに貢献した。また各種競争的研究資金の審査委員を務めた。山下は、富士フイルム株式会社、株式会社デロイトアナリティクス社からの受託共同研究を実施し、産学連携活動に努めた。また早稲田大学産学連携アドバイザーとして、同学の大学院生の研究活動支援を行った。また競争的研究資金の審査員を務めた。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Hashimoto Y, Ogata Y, Honda M, Yamashita Y: Deep Feature Extraction for Resting-State Functional MRI by Self-Supervised Learning and Application to Schizophrenia Diagnosis. *Front. Neurosci.* 15: 696853, Aug, 2021
- 2) Yamaguchi H, Hashimoto Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H, Honda M, Hishimoto A, Yamashita Y: Three-Dimensional Convolutional Autoencoder Extracts Features of Structural Brain Images With a “Diagnostic Label-Free” Approach: Application to Schizophrenia Datasets. *Front. Neurosci.* 15: 652987, Jul, 2021
- 3) Mizutani R, Noguchi S, Saiga R, Yamashita Y, Miyashita M, Arai M, Itokawa M: Schizophrenia-mimicking layers outperform conventional neural network layers. *Front. Neurobot.* 16: 851471, Mar, 2022
- 4) Idei H, Ohata W, Yamashita Y, Ogata T, Tani J: Sensory attenuation develops as a result of sensorimotor experience. *arXiv.* 1–36, Dec, 2021
- 5) Takahashi Y, Murata S, Idei H, Tomita H, Yamashita Y: Neural network modeling of altered facial expression recognition in autism spectrum disorders based on predictive processing framework. *Sci Rep.* 11(1): 14684, Jul, 2021
- 6) Idei H, Murata S, Yamashita Y, Ogata T: Paradoxical sensory reactivity induced by functional disconnection in a robot model of neurodevelopmental disorder. *Neural Networks.* 138: 150–163, Jun, 2021
- 7) Suzuki S, Yamashita Y, Katahira K: Psychiatric symptoms influence reward - seeking and loss - avoidance decision - making through common and distinct computational processes. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 75(9): 277–285, Jun, 2021
- 8) Uchida Y, Hikida T, Yamashita Y: Computational mechanisms of osmoregulation: a reinforcement learning model for sodium appetite. *bioRxiv.* Apr, 2021.
- 9) Zhang C, Clough SJ, Adamah - Biassi EB, Sveinsson MH, Hutchinson AJ, Miura I, Furuse T, Wakana S, Matsumoto YK, Okanoya K, Hudson RL, Kato T, Dubocovich ML, Kasahara T: Impact

of endogenous melatonin on rhythmic behaviors, reproduction, and survival revealed in melatonin - proficient C57BL/6J congenic mice. Journal of Pineal Research. 71(2): e12748, Jul, 2021

(2) 著 書

- 1) 本田学：「情報医学・情報医療の可能性」. 人間情報学 (板生清監修. 人間情報学会編), 近代科学社 Digital, 東京, pp74-82, 12 月, 2021

(3) 総 説

- 1) 本田学：情報医学・情報医療が拓く新たな地平. Nature Interface. 83:02-05, 12 月, 2021
- 2) 国里愛彦, 片平健太郎, 沖村宰, 山下祐一：認知行動療法に対する計算論的アプローチ. 認知行動療法研究, 48(1): 1-10, 1 月, 2022
- 3) 山下祐一：計算論的精神医学. 脳科学辞典, 9 月, 2021

(4) その他

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 本田学：「救急集中治療における Effective Medical Creation(EMC)の実践」. 日本蘇生学会第 40 回大会, 奈良, (ホテル日航奈良), 11.12, 2021.
- 2) 本田学：「脳から考える情報医学・情報医療」. 応用脳科学コンソーシアム 2021 年度キックオフシンポジウム, 千代田区 (JA 共済ビル), 6.8, 2021
- 3) 山下祐一：「スマートロボットにおける AI に関する数理的アプローチ」. 情報処理学会連続セミナー2021 第 8 回, WEB 開催, 10.14, 2021
- 4) 山下祐一：「計算論的精神医学入門」. 応用脳科学コンソーシアム・ブレイン・ヘルスケア & インフォメーション・メディスン研究会, WEB 開催, 9.24, 2021
- 5) 山下祐一：「計算論的精神医学による疾病概念の創出. データ駆動・理論駆動の統合的アプローチ」. 第 117 回日本精神神経学会学術総会, 京都(国立京都国際会館), 9.20, 2021(9.19-21)
- 6) 山下祐一：「計算論的精神医学：精神医学における人工知能技術の役割と展望」. 生理研研究会「人工知能技術と科学の協調と展開」, WEB 開催, 7.16, 2021(7.16-17)
- 7) 山下祐一：「計算論的精神医学：脳の計算理論に基づく精神疾患の病態解明」. 千里ライフサイエンスセミナー S2「精神・神経疾患病態解明を切り開く新しい脳機能研究」, WEB 開催, 7.13, 2021

(2) 国際学会

- 1) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Simulating Atypical Development of Hierarchical and Probabilistic Representations. IEEE ICDL 2021 Workshop Spatio-temporal Aspects of Embodied Predictive Processing, Online, 8.22, 2021(8.23-26)
- 2) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Simulating Acquisition of Hierarchical Probabilistic Representations: Implication for Neurodevelopmental Disorders. Society of Biological Psychiatry 2021 Annual Meeting, Online, 4.30, 2021(4.29-5.1)

- 3) Kotani S, Nakanishi K, Hirose S, Yamashita Y, Katahira K, Suzuki S, Fukushima M: Characterizing individual difference in decision-making strategy by normative solution from the Markov decision process for a non-stationary Bernoulli bandit task. SfN 2021, Online, 11.9, 2021(11.8-11)
- 4) Nakanishi K, Kotani S, Hirose S, Yamashita Y, Katahira K, Suzuki S, Fukushima M: Inverse reinforcement learning to infer multiple intentions behind decision-making in a bandit task. SfN 2021, Online, 11.9, 2021(11.8-11)
- 5) Idei H, Ohata W, Yamashita Y, Ogata T, Tani J: An account of sensory attenuation by free energy principle. IEEE International Conference on Development and Learning and on Epigenetic Robotics Workshop StEPP'21, Online, 8.22, 2021
- 6) Uchida Y, Hikida T, Yamashita Y: Computational modeling of altered nutrient intake in psychiatric disorders and implication for treatments. 第 44 回日本神経科学大会・CJK 第 1 回国際会議, Kobe(online), 7.31, 2021(7.28.-31)
- 7) Uchida Y, Hikida T, Yamashita Y: Oral perceptions as expected changes in internal states: computational modeling of altered. 2021 Society of Biological Psychiatry annual meeting, Online, 5.1, 2021(4.29-5.1)

(3) 一般学会

- 1) 山口博行, 清水正彬, 杉原玄一, 菱本明豊, 本田学, 山下祐一: 深層学習を用いた統合失調症脳画像の生成. 第 24 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 浜松 (アクトシティ浜松) 2.28, 2022(2.28-3.1)
- 2) 松本結, 本田学: アカネズミの超音波コミュニケーション. 第 40 回日本動物行動学会大会, オンライン, 9.22, 2021(9/21-9/23)
- 3) 宗田卓史, 村田真悟, 本田学, 山下祐一: 精神症状の一般因子と特殊因子に基づく病態プロファイル. 日本発達神経科学会第 10 回学術集会, オンライン, 11.21.2021(11.20-21)
- 4) 吉澤英之, 宮本順, 花川隆, 設楽仁, 本田学, 森山啓司: 臼歯および前歯咬合時における咀嚼筋活動と相関する脳賦活パターンの差異: 機能的磁気共鳴画像法を用いた検討. 第 80 回東京矯正歯科学会記念学術大会, (WEB 開催), 7.15, 2021(7.15-22)
- 5) 清水正彬, 杉原玄一, 山口博行, 山下祐一, 高橋英彦: 深層学習を用いた MRI 画像の施設間差補正. 第 24 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 浜松 (アクトシティ浜松) 2.28, 2022(2.28-3.1)
- 6) 内田裕輝, 疋田貴俊, 山下祐一: 発達障害における栄養ホメオスタシス失調の計算モデル. 第 10 回日本発達神経科学会, オンライン, 11.20, 2021(11.20-21)
- 7) 内田裕輝, 疋田貴俊, 山下祐一: マウスの食塩嗜好性を記述するホメオスタシス強化学習理論の構築. 第 6 回食欲・食嗜好研究会, オンライン, 9.27, 2021(9.27-28)
- 8) 高橋雄太, 村田真悟, 富田博秋, 山下祐一: 脳内領域間機能的結合性の変調が自閉症症状を出現させるメカニズムについての計算論的精神医学研究. 第 43 回日本生物学的精神医学会年会, 京都 (オンライン), 7.16, 2021(7.14-16)
- 9) 内田裕輝, 疋田貴俊, 山下祐一: 精神疾患における栄養摂取の変調とその治療法: 計算論的アプローチからの検討. 第 43 回日本生物学的精神医学会, 京都 (オンライン), 7.15, 2021(7.14-16)
- 10) Matsumoto YK: Ultrasonic communication during male-female interactions in large Japanese field mice. 日本動物心理学会第 81 回大会, オンライン, 10.31, 2021(10.30- 10.31)

(4) その他

- 1) Yamaguchi H, Honda M, Yamashita Y: Application of Self-Supervised Deep Learning to Neuroimaging of Psychiatric and Neurological Disorders. 2021 年度 NCNP 神経研究所発表会, 東京, 3.22, 2022(3.22-23)
- 2) 内田裕輝, 疋田貴俊, 本田学, 山下祐一: Computational model for aberrant appetites in depression. 2021 年度 NCNP 神経研究所発表会, 東京, 3.22, 2022(3.22-23)
- 3) Kojima H, Suzuki K, Honda M, Yamashita Y: Perceptual Distortions generated from the Deep Neural Network based on Hierarchical Predictive Coding. 2021 年度 NCNP 神経研究所発表会, 東京, 3.22, 2022(3.22-23)

3. 班会議発表

なし

V. 競争的研究費獲得状況

研究費種目名 研究課題名 研究代表者または分担者氏名

- 1) 科学研究費補助金 基盤研究 A「情報エンリッチメントによる新たな健康・医療戦略『情報医療』の開発」研究代表者 本田学
- 2) 学術研究助成基金助成金 基盤 C「手術室の音環境改善が医療従事者の健康や認知行動機能に及ぼす効果に関する実証的研究」分担研究者 本田学
- 3) 科学研究費補助金 基盤研究 A「人工知能技術と疾患横断的・次元的アプローチに基づく精神障害の計算論的診断学の創出」研究代表者 山下祐一
- 4) 科学研究費補助金 基盤研究 A「意識変容の現象学——哲学・数学・神経科学・ロボティクスによる学際的アプローチ脳領域野間の機能的断裂症候群の神経力学的メカニズムへの統合神経科学的アプローチ」分担研究者 山下祐一
- 5) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST「知覚と感情を媒介する認知フィーリングの原理解明」主たる共同研究者 山下祐一
- 6) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST「認知ミラーリング：認知過程の自己理解と社会的共有による発達障害者支援」主たる共同研究者 山下祐一
- 7) 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業通常型「スマートロボットにおける知能に関する数理的アプローチ」課題推進者 山下祐一
- 8) 精神・神経疾患研究開発費・「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」分担研究者 山下祐一
- 9) 日本学術振興会 特別研究員奨励費「マウスの音声コミュニケーションにおける行動理解と自他比較」研究代表者 松本結
- 10) 学術研究助成基金助成金 若手研究「次元的アプローチによる精神疾患脳画像への深層学習の応用」研究代表者 山口博行
- 11) 公益財団法人 天田財団一般研究開発助成「ウェアラブル脳磁計開発のためのレーザ誘起ダイヤモンド NV センター作成法の開発」研究代表者 黒瀬範子

8. 病態生化学研究部

I. 研究部の概要

研究部の研究目的

脳・神経系は、神経系の領域化、神経細胞の誕生と固有形質の獲得、移動、神経突起の伸長と経路探索、シナプス形成とその再構成などを経て、作り出される。病態生化学研究部は、これらの諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムを遺伝子・分子レベルで明らかにし、さらにその異常によってもたらされる疾患に関する理解を深めることを目的として、研究を行っている

研究員の構成

- (部長) 星野幹雄
- (室長) 田谷真一郎, 堀 啓, 川内大輔
- (リサーチフェロー) 有村奈利子, 嶋岡可純, 橋詰晃一
- (科研費研究員) 大輪智雄, 足立透真
- (科研費研究補助員) 坂本亜沙美, 都築明子 (～2021.8.31), 蛇見真紀, 清田三夏子 (2021.9.17～), 安田直美 (2022.3.1～)
- (科研費事務助手) 柴田陽子, 望月彩
- (センター研究補助員) 高山明美
- (研究生) 白石椋, 一條研太郎, 王万晨, 藤山知之, 早瀬ヨネ子, 宮下聡, 紀开元, 林えりか, 山城邦比古 (～2021.6.30), 出羽健一 (2021.4.13～), 肖知隴 (2021.10.1～), 小松奏子 (2021.11.9～), 石橋佳奈, 陶山京香
- (研究見習生) 大野優維, 田部直央 (2022.2.1～)
- (客員研究員) 菅野康太, 辻村啓太

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 自閉症や統合失調症、小頭症など様々な精神・神経疾患との関連性が示唆される *AUTS2* 遺伝子の機能について、各脳領域特異的な *Auts2* ノックアウト (KO) マウスを用いて研究を行なっている。終脳特異的 *Auts2* 欠損マウスでは脳が縮小し、小頭症様の表現型を示すことを見出した。その原因として大脳表層神経細胞の産生が低下していること、また、その産生源である中間型神経前駆細胞 (Intermediate progenitor cells: IPCs) の発生に異常があることを突き止めた。FACS によって単離した IPC サンプルを用いた RNA-seq 解析から、*Robo1* や *bhlhb5*, *zic2* など、終脳形成に関わる主要な *AUTS2* の下流遺伝子を多数同定した。さらに、*AUTS2* および各種ヒストン修飾抗体を用いた ChIP-seq 解析によって、*Auts2* 欠損がもたらすエピジェネティック制御障害について分子レベルで明らかにしつつある。現在、この研究成果をまとめている (嶋岡・坂本・堀)。また、上記と同じコンディショナル *Auts2* KO マウスの成体脳を用いた解析から、歯状回において引き起こる成体神経新生 (adult neurogenesis) の産生能も低下していることを見出しており、現在、時期特異的コンディショナル *Auts2* KO マウスを用いて詳細な解析を進めている (堀・坂本)。また、*AUTS2* さらなる詳細な分子機能を明らかにすることを目的に、*AUTS2* タンパク末端に PA ペプチド配列を付加したノックインマウスを CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術を用いて作出した (石橋・堀・坂本)。本マウスの作製にあ

たり、最近開発された i-GONAD 法 (improved-Genome editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) を取り入れており、今後、新たな遺伝子改変マウスの迅速かつ簡便な作出が可能となった。現在、本マウスを用いて各種解析 (生化学・分子生物学的手法) を行っている。

- 2) てんかん自然発症ラットの原因遺伝子として DSCAML1 を同定した。さらに、NCNP のてんかん症例バイオバンクから、DSCAML1 遺伝子にミスセンス変異を見つけた。その中で DSCAML1^{A2105T} 変異体は細胞内に蓄積して機能欠損型であることを見出した。次に、疾病研究第 6 部との共同研究で DSCAML1^{A2105T} 変異マウスを作製した。DSCAML1^{A2105T} KI マウスは、脳波異常が見られた。従って、NCNP の患者型ミスセンス変異はてんかんの発症に関与する可能性が示唆された。さらに、DSCAML1^{A2105T} 変異マウスに化学シャペロンを投与することで、脳波異常の改善を確認した。さらに、形態異常も改善できるか検討している。現在、この研究成果をまとめている (橋詰, 陶山, 田谷)。近年、mTOR シグナルの亢進が、精神・神経疾患患者から多数報告されている。我々は DSCAML1 の発現低下が mTOR シグナルの亢進に繋がる可能性をてんかん手術検体とマウスを用いて解析している (田谷, 橋詰, 陶山, 大野)。今年度は 20 を超える検体の RNA-seq データの取得、遺伝子変異の探索、活性化の測定などを行った。また、DSCAML1 の family 分子である *DSCAM* 欠損マウスは、歩行の不安定、振戦などの錐体外路障害様行動異常が見られた。さらに、*DSCAM* 欠損マウスは特に中脳と小脳に異常が見られた。中脳での機能解析は昨年報告した。現在、小脳での *DSCAM* の機能解析を進めている (有村, 出羽, 清田)。
- 3) 神経前駆細胞が増殖を停止して神経細胞へと分化するしくみについて、小脳顆粒細胞系をモデルとして研究している。そして、顆粒細胞前駆細胞の中で、さらに増殖を続けるものと細胞分化に向かうものがあり、それらが Notch シグナル系で制御されていることを見出した (足立, 宮下, 下田, 川内, 星野ら, eNeuro 2021)。さらに、転写因子 Meis1 が転写因子活性とは別の分子機能によって、顆粒細胞の発生を制御していることを明らかにした (大輪, 足立, 一條)。
- 4) ドイツ小児癌センターとの共同研究により、新規の上皮腫特異的な ZFTA 融合遺伝子を同定し、その発がん性についてもマウスを用いた動物実験で検証に成功し、その下流で腫瘍形成に関与する遺伝子群を網羅的に解析・同定し、ZFTA 融合遺伝子の下流で発癌に機能する治療標的分子として GLI2 を発見した (川内, Cancer Discovery 2021)。一方で、髄芽腫の発達時に起こるエピジェネティックな分子機構を ATAC-seq や RNAseq, ChIP-seq を用いて解析を継続している (川内, 白石, 王)。さらに、国内外での共同研究により、GLI2 を抑制するための核酸治療の探索も開始するとともに、脳腫瘍内に低分子を輸送する高分子ミセルの開発に着手した (川内)。さらに国内共同研究で初のヒト Grp4 髄芽腫 PDX モデルを樹立し、プレクリニカルモデルとして使用中である (川内, 紀)。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 星野は、非常勤講師として新潟大学医学部で講義を行った。
- 2) 星野は、東京医科歯科大学の大学院生 3 名 (同大学の連携教授として)、東邦大学の大学生 1 名 (同大学の客員教授として)、東京大学の大学院生 1 名の研究指導を行った。
- 3) 星野は、Frontiers in Cellular Biochemistry 誌の Reviewing Editor を、Journal of Biochemistry の Associate Editor を務めた。
- 4) 星野は、Nature Communications, Neurochemical Research 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。
- 5) 田谷は、東京医科歯科大学の大学院生 1 名、東邦大学の大学院生 1 名の研究指導を行った。

- 6) 堀は、非常勤講師として東京医科歯科大学大学院で講義を行った。
- 7) 堀は、東京医科歯科大学の大学院生2名の研究指導を行った。
- 8) 堀は、Frontiers in Neuroscience（国際学術誌）投稿論文の論文査読を行なった。
- 9) 川内は、東京医科歯科大学の大学院生一名を副指導者として研究指導を行った。
- 10) 川内は、研究留学生一名を主指導者として研究指導を行った。
- 11) 川内は、Cell Reportsなどの国際学術誌の投稿論文の論文査読を行った。
- 12) 川内は、第44回日本神経科学大会(2021年7月神戸)シンポジスト、座長として参加した。
- 13) 川内は、世界連邦脳腫瘍学会(WFNOS2022)シンポジストとして招待口演を行った。
- 14) 川内は、第79回日本癌学会シンポジストとして招待講演を行った。
- 15) 川内は、第19回国際小児脳腫瘍学会シンポジストとして招待講演を行った。セッション(四つ)で座長を務めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Inoue, Y.U., Morimoto, Y., Yamada, M., Kaneko, R., Shimaoka, K., Oki, S., Hotta, M., Asami, J., Koike, E., Hori, K., Hoshino, M., Imayoshi, I., Inoue, T: An Optimized Preparation Method for Long ssDNA Donors to Facilitate Quick Knock-In Mouse Generation. *Cells*. 10(5): 1076, Apr, 2021
- 2) Adachi T, Miyashita S, Yamashita M, Shimoda M, Okonechnikov K, Chavez L, Kool M, Pfister SM, Inoue T, Kawauchi D, Hoshino M: Notch Signaling between Cerebellar Granule Cell Progenitors. *eNeuro*. 8(3) : 0468-20, May-Jun, 2021
- 3) Arabzade A, Zhao Y, Varadharajan S, Chen HC, Jessa S, Rivas B, Stuckert AJ, Solis M, Kardian A, Tlais D, Golbourn BJ, Stanton AJ, Chan YS, Olson C, Karlin KL, Kong K, Kupp R, Hu B, Injac SG, Ngo M, Wang PR, De Leon LA, Sahm F, Kawauchi D, Pfister SM, Lin CY, Hodges HC, Singh I, Westbrook TF, Chintagumpala MM, Blaney SM, Parsons DW, Pajtler KW, Agnihotri S, Gilbertson RJ, Yi J, Jado N, Kleinman CL, Bertrand KC, Deneen B, Mack SC*: ZFTA-RELA Dictates Oncogenic Transcriptional Programs to Drive Aggressive Supratentorial Ependymoma. *Cancer Discov*. 11(9): 2200-2215, Sep, 2021
- 4) Kupp R, Ruff L, Terranova S, Nathan E, Ballereau S, Stark R, Sekhar Reddy Chilamakuri C, Hoffmann N, Wickham-Rahrmann K, Widdess M, Arabzade A, Zhao Y, Varadharajan S, Zheng T, Murugesan MK, Pfister SM, Kawauchi D, Pajtler KW, Deneen B, Mack SC, Masih KE, Gryder BE, Khan J, Gilbertson RJ*: ZFTA-translocations constitute ependymoma chromatin remodeling and transcription factors. *Cancer Discov*. 11(9): 2216-2229, Sep, 2021
- 5) Zheng T, Ghasemi DR, Okonechnikov K, Korshunov A, Sill M, Maass KK, Benites Goncalves da Silva P, Ryzhova M, Gojo J, Stichel D, Arabzade A, Kupp R, Benzel J, Taya S, Adachi T, Shiraishi R, Gerber NU, Sturm D, Ecker J, Sievers P, Selt F, Chapman R, Haberler C, Figarella-Branger D, Reifenberger G, Fleischhack G, Rutkowski S, Donson AM, Ramaswamy V, Capper D, Ellison DW, Herold-Mende CC, Schüller U, Brandner S, Driever PH, Kros JM, Snuderl M, Milde T, Grundy RG, Hoshino M, Mack SC, Gilbertson RJ, Jones DTW, Kool M, Deimling AV, Pfister SM, Sahm F*, Kawauchi D*, Pajtler KW*: Cross-species genomics reveals oncogenic dependencies in

ZFTA/C11orf95 fusion-positive supratentorial ependymomas. *Cancer Discov.* 11(9): 2230-2247, Sep,2021

- 6) Kilian M, Friedrich M, Sanghvi K, Green E, Pusch S, Kawauchi D, Löwer M, Sonner JK, Krämer C, Zaman J, Jung S, Breckwoldt MO, Willimksy G, Eichmüller SB, von Deimling A, Wick W, Sahm F, Platten M, Bunse L.: T-cell Receptor Therapy Targeting Mutant Capicua Transcriptional Repressor in Experimental Gliomas. *Clin Cancer Res.* 28(2): 378-389,Jan,2022
- 7) Inoue, Y.U., Miwa, H., Hori, K., Kaneko, R., Morimoto Y., Koike, E., Asami, J., Kamijo, S., Yamada, M, Hoshino, M. and Inoue, T.: Targeting Neurons with Functional Oxytocin Receptors: A Novel Set of Simple Knock-In Mouse Lines for Oxytocin Receptor Visualization and Manipulation. *eNeuro.* 9(1): 0423-21, Feb,2022
- 8) Izumi R, Hino M, Nagaoka A, Shishido R, Kakita A, Hoshino M, Kunii Y, Yabe H: Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain. *Neurosci Res.* 175: 73-81, Feb,2022

(3) 総説

- 1) Shiraishi R, Kawauchi D*: Epigenetic regulation in medulloblastoma pathogenesis revealed by genetically engineered mouse models. *Cancer Sci.* 112(8): 2948-2957, Aug,2021
- 2) Hori K*, Shimaoka K, Hoshino M*: AUTS2 Gene: Keys to Understanding the Pathogenesis of Neurodevelopmental Disorders. *Cells.* 11(1): 11, Dec,2022
- 3) Miyashita S, Hoshino M*: Transit Amplifying Progenitors in the Cerebellum: Similarities to and Differences from Transit Amplifying Cells in Other Brain Regions and between Species. *Cells.* 11(4):726, Feb,2022

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Novel function of Down Syndrome Cell Adhesion Molecule in mammalian brain development. Fujihara Seminar, ONLINE, 2021(Aug 30-31)
- 2) Hoshino M, Miyashita S: Regulation of cerebellar neural progenitors and cerebellar evolution. 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/The first CJK international meeting, Symposium "Regulation of neural stem cells and new development of brain evolution study, Kobe, 2021(Jul 28-31)
- 3) Kawauchi D: Epigenetic regulation of SHH-subgroup medulloblastoma (MB_{SHH}) formation. The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/The first CJK international meeting, Symposium "Neurological diseases and cancer resulting from developmental deficiency in the cerebellum, Kobe, 2021(Jul 28-31)
- 4) 星野幹雄: AUTS2 遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患. 日本学術会議子どもの毒性学シンポジウム, ONLINE, 2022, 2, 19
- 5) 川内大輔: がんの動物モデルを利用した脳腫瘍の発がん機序の解明と治療標的分子の探索. i-Seminar, 千葉, 3.11,2022
- 6) 嶋岡可純, 堀 啓, 坂本亜沙美, 井上由紀子, 郷康 弘, 阿部 学, 崎村建司, 井上高良, 星野幹雄: 自

閉症感受性遺伝子 *Auts2* はマウス大脳皮質形成において上層神経細胞の産生を制御する. 第 14 回 CBIR 若手シンポジウム, ONLINE, 2.17, 2022

- 7) 有村奈利子: ダウン症関連因子 *DSCAM* の小脳シナプス形成における機能解析, 日本神経科学学会 ONLINE, 7.29, 2021(7.28-31)
- 8) 有村奈利子: プルキンエ細胞の *DSCAM* はバーグマングリアの *GLAST* のシナプス局在と小脳シナプス発生を制御する, 第 64 回日本神経化学学会大会 ONLINE, 10.1, 2021(9.30-10.1)
- 9) 有村奈利子: 小脳プルキンエ細胞上の *DSCAM* によるグリア細胞上の *GLAST* の局在とシナプス形成制御, 第 94 回日本生化学会大会 ONLINE, 11.4, 2021(11.3-5)
- 10) 有村奈利子 (シンポジウムオーガナイザー): アストロサイトとプルキンエ細胞の分子間相互作用: *GLAST* のシナプス局在化とシナプス形成の制御, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.1, 2021(12.1-3)

(2) 国際学会

- 1) 川内大輔: Discovery and Understanding of Oncogenic Fusion Genes in Ependymoma. WFNOS2022, ONLINE, 2022(Mar 25)

(3) 一般学会

- 1) Hori K: The contribution of *AUTS2* in postnatal cerebellar development and social communication. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸, 2021(7.28-31)
- 2) 有村奈利子: 神経膜分子 *DSCAM* によるグルタミン酸除去制御, 第 43 回神経組織培養研究会 ONLINE, 11.7, 2021(11.6-7)
- 3) 嶋岡可純: 自閉症感受性遺伝子 *Auts2* による大脳皮質神経細胞産生の制御機構の解明. 第 15 回神経発生討論会, ONLINE, 2022(2.19-20)
- 4) Wang W, Shiraishi R, Kawauchi D: A novel CRISPR/Cas9-mediated modeling of *SHH*-type medulloblastoma based on in vivo electroporation to the postnatal cerebellum. 第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021(9.30-10.2)

3. 班会議発表

- 1) 川内大輔, 星野幹雄: 体細胞ゲノム編集による小児脳腫瘍マウスモデルの開発とその発がんメカニズムの解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費(3-9) 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 令和 3 年度班会議, ONLINE, 7.1, 2021
- 2) 川内大輔, 星野幹雄: 神経節腫マウスモデルを用いた小児てんかん発生機序の解明. 精神・神経疾患研究開発費(1-4) 「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方針の開発」中川班(分担研究者 星野幹雄) 令和 3 年度班会議, ONLINE, 7.4, 2021
- 3) 田谷真一郎, 星野幹雄: 手術検体を用いた発達障害・てんかんの脳内細胞内情報伝達機構の把握による発症メカニズムの解析. 精神・神経疾患研究開発費(1-4) 「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方針の開発」中川班(分担研究者 星野幹雄) 令和 3 年度班会議, ONLINE, 11.21, 2021
- 4) 川内大輔: マウスモデルを用いた上衣腫を誘発するがん特異的な融合遺伝子の同定とその発がんメカ

ニズムの解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費(2-6)「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」青木班(分担研究者 川内大輔) 令和3年度班会議, ONLINE, 11.27, 2021

- 5) 嶋岡可純, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 *Auts2* による大脳皮質神経細胞産生の制御機構の解明. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費(3-9)「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 令和3年度班会議, ONLINE, 2.24, 2022

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 脳科学研究戦略推進プログラム「手術検体を用いた発達障害・てんかんの脳内細胞内情報伝達機構の把握による発症メカニズムの解析」(研究代表者 星野幹雄、研究分担者 田谷真一郎)
- 2) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「遺伝子変異に応じたがんシグナルの固定を基盤とした小児脳腫瘍の新規治療法に関する研究開発」(研究代表者 川内大輔、研究分担者 星野幹雄)
- 3) 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「小脳各種神経細胞の個性獲得および分化の分子機構の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集による精神疾患動物モデルの作出とその解明」(主任研究者 星野幹雄)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費 中川班「てんかん病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発」(分担研究者 星野幹雄)
- 6) 国立高度専門医療研究センター 医療研究連携推進本部横断的研究推進費「ライフコースのメンタルヘルス課題についての疾病レジストリを活用した6NCによる共同研究プロジェクト」(分担研究者 星野幹雄)
- 7) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「てんかん発症関連遺伝子 *DSCAML1* による新規 mTOR シグナル活性調節機能の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 8) 公益信託 康本徳守記念結節性硬化症関連神経難病研究基金 2019 年度研究助成「新規 mTOR シグナル抑制因子 *DSCAML1* による結節性硬化症発症機序の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 9) 公益財団法人 母子健康協会 令和2年度小児医学研究助成「疾病モデルマウスを用いた小頭症の病態機序の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 10) 日本学術振興会 国際共同研究加速基金 帰国発展研究「神経発生工学とヒト腫瘍ゲノム学を駆使した脳腫瘍発症の新規メカニズム解明」(研究代表者 川内大輔)
- 11) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした遺伝子疾患の新しい治療法開発」青木班(分担研究者 川内大輔)
- 12) 日本医療研究開発機構研究費(AMED)「細胞-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析」(研究代表者 稲垣直之、研究分担者 川内大輔)
- 13) 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和2年度助成金「マウス発生工学を駆使したエピジェネティックな脳腫瘍形成機構の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 14) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 2020 年助成金「小児脳腫瘍の epigenetic な発がん機構の解明」(研究代表者 川内大輔)

- 15) 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金 令和 2 年度研究助成金「マウス発生工学と腫瘍ゲノム学を駆使したエピジェネティック脳腫瘍形成メカニズムの解明」(研究代表者 川内大輔)
- 16) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 2020 年度持田記念研究助成金「クロマチン制御因子変異体の小児髄芽腫形成における役割の解析」(研究代表者 川内大輔)
- 17) THE BRAIN TUMOUR CHARITY 「Targeting Src as a Driver of CNS Grp 4 Medulloblastoma and Glioma」(研究代表者 川内大輔)
- 18) 公益財団法人 小児医学研究振興財団 令和 2 年度研究助成金「小児悪性脳腫である髄芽腫の進展機序の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 19) 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 令和 2 年度調査研究助成金「マウス発生工学駆使したエピジェネティックな脳腫瘍形成機構の解明」(研究代表者 川内大輔)
- 20) 公益財団法人 ブレインサイエンス振興財団 2020 年度第 35 回研究助成「小脳顆粒細胞の分化におけるエピゲノム制御」(研究代表者 川内大輔)
- 21) 公益財団法人 武田科学振興財団 2021 年度研究助成「小児脳腫瘍における SRC シグナルによる発がん機構の解明とそれを基盤とした新規治療法の開発」(研究代表者 川内大輔)
- 22) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「細胞間相合作用を介したグルタミン酸トランスポーターのシナプス局在制御機構」(研究代表者 有村奈利子)
- 23) 内藤記念科学振興財団 2016 年度内藤記念女性研究者研究助成金「Dscam と神経細胞移動制御」(研究代表者 有村奈利子)
- 24) 公益財団法人 薬理研究会 2020 年度研究助成「てんかん発症脆弱性因子 DSCAML1 を標的にする抗てんかん治療薬の探索」(研究代表者 有村奈利子)
- 25) 科学研究費助成事業 若手研究「細胞間相互作用による mTOR シグナルの新規制御機構の解明」(研究代表者 橋詰晃一)
- 26) 日本学術振興会 研究活動スタート支援「小児脳腫瘍における SRC シグナルによる発がん機構の解明と新規治療法の開発」(研究代表者 足立透真)
- 27) 日本学術振興会 特別研究員 DC 2 「小脳顆粒細胞の新規発生制御機構の解明ー小児がんメデュロブラストーマへの展開ー」(研究代表者 白石椋)

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

微細構造研究部では、ヒトに進化的に近い霊長類のマーマセットを用いて自閉スペクトラム症の研究を行っている。自閉症は、社会性やコミュニケーション能力の低下、こだわりや反復的な行動などを特徴とする発達障害で、現在の有病率は44人に1人とされている。しかし、その中核となる症状に対して承認された治療法はまだない。げっ歯類モデルにおける自閉症の治療法開発のはかばかしくない進展から、よりヒトに近い動物モデルの必要性が強調されてきた。この流れの中で、我々はバルプロ酸を用いた霊長類であるマーマセットによる自閉症モデル動物の開発に成功した。このマーマセットは、予想通り、げっ歯類モデルよりもヒトの自閉症の生物学的脳所見をよく再現することが示された。我々は、この自閉症モデルマーマセットを分子、細胞、システム神経科学、行動レベルで多層的に解析し、自閉症のメカニズムの解明と治療法の開発を目指している。

2) 研究者の構成

(部長)	一戸紀孝
(室長)	鈴木航, 野口潤
(兼任研究員)	住吉太幹, 松元まどか, 飯島和樹
(客員研究員)	谷利樹, 川合伸幸, 肥後剛康, 阿部央, 松田慎吾 小松三佐子, 宮川尚久, 中神明子, 佐々木哲也, 佐柳友規, 山口和彦, 黒谷亨 (10.1~)
(リサーチフェロー)	渡邊恵, 中垣慶子, 黒谷亨 (~9.30), 中村月香 (10.1~)
(科研費研究員)	中村月香 (~9.30)
(科研費研究補助員)	土屋明子, 磯田李紗, 桑島靖子 (~6.30)
(科研費事務助手)	浅井ひぢり
(センター研究補助員)	境和久
(研究生)	安江みゆき, 三嶋晶, 代田惇朗, 佐藤知子

II. 研究活動及び研究紹介

1) 自閉症様マーマセットの作出と高次社会認知機能解明に向けた行動テストの開発と評価

(担当者) 中村月香, 中神明子, 安江みゆき, 佐藤知子, 中垣慶子, 川合伸幸, 一戸紀孝

抗てんかん薬であるバルプロ酸 (VPA) を妊娠中に服用すると、生まれた子どもの自閉症発症のリスクが高まることが報告されている。我々は、ヒトに近縁な霊長類であるコモンマーマセットの母獣に VPA の投与を行い、生まれた仔を VPA 群として、非曝露群と比較した行動試験評価を実施している。過年度の研究から、VPA 群は互惠性などの高次な社会性に障害が認められ、日中の活動量が非曝露群と比べて有意に高いことが示された。本モデル動物が自閉症者にみられる社会性の特性や生体機能リズムの異常を再現していることが明らかとなった。また唾液のコルチゾールレベルの上昇や、仲間から分離された際に出す Phee call を多用することから、モデルマーマセットがヒト自閉症と同様にストレスにさらされた状態にある可能性が示された。また、ヒト臨床治験において自閉症の治療に効果を示すと報告されているオキシトシンが、本モデル動物に対しても社会性障害への有効な治療薬となる可能性が示

唆された。今後、オキシトシンによる治療効果の検討を引き続き実施するとともに、AIを用いた自動的な二頭視線計測法の開発を行う予定である。二頭同時視線計測は、視線が合わないという自閉症の特徴を検知するために重要で、治療効果のアッセイシステムとして重要と考えられる。

2) 社会性などの高次脳機能が生成される神経メカニズムの解明

(担当者) 鈴木航, 松元まどか, 飯島和樹, 境和久, 一戸紀孝

霊長類マーモセットのモデル動物を用いて、自閉症に関連する皮質領域の機能と構造を研究している。in vivo 神経結合イメージング, 多細胞同時記録, 機能イメージング, ECoG, MRI, 神経解剖学的手法を組み合わせ、広範に結合した神経ネットワークにおける情報処理を解明している。

自閉症マーモセットのECoG記録実験を行い、広範囲の皮質領域で脳機能を測定した。定型発達群と自閉症モデル群を比較したところ、他者の行動を視覚的に認識する際の神経反応に変化があることがわかった。また、Diffusion Tensor Imagingによりモデルマーモセットの白質のFA値の減少が見られ、これはヒト自閉症と同様にミエリンの減少と関連していることが示された。

3) マーモセットの脳皮質シナプスの発達と自閉症モデルマーモセットにおけるその破綻の検証

(担当者) 渡邊恵, 黒谷亨, 山口和彦, 野口潤, 中垣慶子, 一戸紀孝

自閉症モデルマーモセットの脳皮質の発達に関して、遺伝子発現解析と電気生理学的解析を行っている。自閉症モデル個体と定型発達個体の脳皮質で発現する遺伝子を、出生直後、3ヶ月齢(幼児期、および6ヶ月齢(思春期)においてマイクロアレイを用いて解析した。自閉症モデル個体で発現が変動する遺伝子は、出生直後に発現が低下する遺伝子、3ヶ月齢で発現が低下する遺伝子、および3ヶ月齢で発現が増加する遺伝子の3種類に分類された。電気生理学的解析では、出生直後における微小シナプス電流頻度の低下や、3ヶ月齢における興奮/抑制比および長期抑圧(LTD)の変化がみられた。電気生理学的データの変動と遺伝子発現変動の間には高い相関が示された。また自閉症モデルマーモセットにおける遺伝子発現変動は、ヒトの自閉症における遺伝子発現変動と高い相関を示した。この相関はさまざまな齧歯類モデルとヒトの自閉症の間の相関より高かった。したがってこのマーモセットはヒトの自閉症をよく再現したモデルと考えられる(Watanabe et al., 2021, Nat Commun)。また、自閉症モデルマーモセットのヒト自閉症との類似性を利用して、ヒト自閉症は遺伝子発現の特徴によって3つのサブタイプに分類される可能性を示した(ASD 3 subtype model)。現在、このモデルの検証の方法を探っている。

4) 自閉症モデルマーモセット樹状突起・軸索の2光子顕微鏡観察

(担当者) 野口潤, 磯田李紗, 中垣慶子, 土屋明子, 渡邊恵, 三嶋晶, 境和久, 一戸紀孝

我々は、生きたマーモセットの脳皮質において、シナプスを受ける構造である樹状突起スパインとシナプス前構造である軸索ブトンを二光子顕微鏡で観察し、シナプスの状態を評価することを試みた。その結果、自閉症マーモセットモデルでは、樹状突起スパインと軸索ブトンの出現・消失速度が速くなることがわかった。また、同時に出現したスパインは、近傍にまとまって出現する傾向(クラスターリング)があった。このことは、モデルマーモセットの新たに形成される神経回路が冗長性を持っている可能性を示している。また、モデルマーモセットでは、出現したスパインが後々まで多く残ることが示された。この傾向は、特にクラスターリングして出現するスパインで顕著であった。これは、モデルマーモセットやヒトの自閉症に見られる高い記憶能力や固執的な行動と関係があると推測された。また、オキシトシンは、このクラスターリング傾向を解消する方向に働くことがわかった。これは、ヒトの自閉症に

おけるオキシトシンの固執性治療効果の背景にあると考えられる。今後、脳組織のホモジナイズにより得られたシナプトソームの抽出・解析条件の検討を開始した。

III. 社会的活動

1) 行政等への貢献

Frontiers in Neuroanatomy, Frontiers in Physiology の Reviewing Editor として多数の論文を review した。また、同様に Neuroscience Research, Cerebral Cortex の review を行った。

2) 専門教育への貢献

部長の一戸は、東京農工大学にて特別講義を行った。早稲田大学の客員教授として講義を行った。室長の野口は、早稲田大学スポーツ科学学術院で「生理学」の講義を担当した。

IV. 研究業績

1 刊行物

(1) 原著

- 1) Takaaki Kaneko, Misako Komatsu, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe & Hideyuki Okano : Cortical neural dynamics unveil the rhythm of natural visual behavior in marmosets. *Communications Biology*, 108, 2022
- 2) Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Yuichi Morimoto, Yusuke Iino, Sho Yagishita, Noriko Takahashi, Haruo Kasai : Mechanical actions of dendritic-spine enlargement on presynaptic exocytosis. *Nature*, 600: 686-689, 2021
- 3) Satoshi Watanabe, Tohru Kurotani, Tomofumi Oga, Jun Noguchi, Risa Isoda, Akiko Nakagami, Kazuhisa Sakai, Keiko Nakagaki, Kayo Sumida, Kohei Hoshino, Koichi Saito, Izuru Miyawaki, Masayuki Sekiguchi, Keiji Wada, Takafumi Minamimoto & Noritaka Ichinohe : Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease. *Nature Communications* 12, 5388 , 2021
- 4) Uyeda A, Quan L, Kato Y, Muramatsu N, Tanabe S, Sakai K, Ichinohe N, Kawahara Y, Suzuki T, Muramatsu R : Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 as a novel regulator of oligodendrocyte differentiation in the central nervous system remyelination. *Glia*. 69(11) : 2591-2604, 2021
- 5) Komatsu H, Nishio A, Ichinohe N, Goda N : Structure and function of neural circuit related to gloss perception in the macaque inferior temporal cortex: a case report.. *Brain Struct Funct*. 226(9):3023-3030, 2021

(2) 著書

(3) 総説

- 1) Hiroshi Mitoma , Shinji Kakei, Kazuhiko Yamaguchi, Mario Manto : Physiology of Cerebellar Reserve: Redundancy and Plasticity of a Modular Machine. *Int. J. Mol. Sci.* (2021) 22, 4777.
- 2) Hiroshi Mitoma, Kazuhiko Yamaguchi, Jerome Honnorat, Mario Manto. The Clinical Concept of LTDpathy: Is Dysregulated LTD Responsible for Prodromal Cerebellar Symptoms? *Brain Sci.* 2022,

(4) その他

2 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 一戸紀孝：自閉症者と自閉症モデルマーモセット大脳皮質ではミクログリア・アストロサイト関連モジュール遺伝子が up-regulation し、ニューロン・ミエリン関連モジュールは down-regulation する. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会, 京都 (オンライン) 2021.7.15
- 2) 一戸紀孝：Social Animal Models: Mouse, Vole and Marmoset Studies Towards Clinical Neuroscience of Autism spectrum disorder(ASD) . 第 44 回日本神経科学大会, 神戸 (オンライン) 2021.7.28-31
- 3) 一戸紀孝：Early in life of a marmoset model of autism spectrum disorder. 東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構のサロン, オンライン, 2021.10.11
- 4) 一戸紀孝：Functional and molecular characterization of an autism model marmoset shows similarity with the human disease. 理研フォーラム, オンライン, 2021.11.19
- 5) 一戸紀孝：自閉症モデルマーモセットから自閉症について学ぶこと. 関西発達支援ネットワーク研究会, オンライン, 2022.1.23

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 一戸紀孝：Neural network for understanding the meaning of the others' actions in the marmoset cortex. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸 (オンライン) 2021.7.28-31
- 2) Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Risa Isoda, Keiko Nakagaki, Kazuhisa Sakai, Eriko Sugano, Hiroshi Tomita, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Hiroaki Mizukami, Noritaka Ichinohe: In vivo two-photon microscopy analysis of dendritic spines and axonal boutons in a marmoset autism model prefrontal cortex. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸, 2021.7.28-31
- 3) Satoshi Watanabe, Tomofumi Oga, Keiko Nakagaki, Noritaka Ichinohe: Replication of transcription modulations in idiopathic autism by valproic acid-induced marmoset model. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸 (オンライン) 2021. 7. 28-31
- 4) Hasan Ucar, Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Yuichi Morimoto, Sho Yagishita, Noriko Takahashi, Haruo Kasai: Presynaptic terminals can sense spine enlargement and mechanical pressure to provide stronger synaptic transmission. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸, 2021.7.28-31
- 5) Madoka Nakamura, Miyuki Yasue, Akiko Nakagami, Keiko Nakagaki, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe : Early attention deficit to others predicts impairment of social cognition in adulthood in common marmosets. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸, 2021.7.28-31
- 6) 代田惇朗, 山口和彦, 一戸紀孝：Bidirectional synaptic plasticity depending on stimulation-number in mouse cerebellar Purkinje cell. 第 44 回日本神経科学大会, 神戸 (オンライン) 2021.7.28-31
- 7) Madoka Nakamura, Tomoko Sato, Keiko Nakagaki, Noritaka Ichinohe, Nobuyuki Kawai : Effects of the presence of conspecifics on alarm vocalizations in common marmosets. The 81st Annual Meeting

of the the Japanese Society for Animal Psychology, 2021.10.30-31

- 8) 渡邊 恵：早期治療介入を目指したマーモセット自閉症モデルの病態解析, 第 13 回自閉症学研究会, オンライン, 2022. 1. 30
- 9) Wataru Suzuki , Misako Komatsu , Kazuki Iijima , Madoka Matsumoto , Noritaka Ichinohe Neuronal responses to other's action in autism model marmoset revealed by whole-cortical recording, 第 11 回マーモセット研究会大会, オンライン, 2022.2.1-2
- 10) 渡邊 恵, 小賀智文, 中垣慶子, 一戸紀孝：バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーモセットによるヒト自閉症病態の再現, 第 11 回マーモセット研究会大会, オンライン, 2022.2.1-2
- 11) 郷 康広, 渡邊 恵, 中垣慶子, 小賀智文, 辰本将司, 石川裕恵, 白井千夏, 一戸紀孝：自閉症モデルマーモセット脳におけるシングルセル遺伝子発現解析, 第 11 回日本マーモセット研究会大会, オンライン, 2022. 2. 1-2

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト「脳科学研究に最適な実験動物としてのコモンマーモセット：繁殖・飼育・供給方法に関する研究」(分担：一戸紀孝)
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(主任研究者：一戸紀孝)
- 3) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉症モデルマーモットによる臍帯血移植治療法の開発」(代表：一戸紀孝)
- 4) 国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 B)「マカク属サル fMRI による高次脳機能制御の全能マッピング神経回路の因果的証明」(分担：一戸紀孝)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」(分担：野口潤)
- 6) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉症モデル霊長類の非侵襲脳イメージを用いる治療薬の探索」(代表：渡邊 恵)
- 7) 精神・神経疾患研究開発費「疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析を基盤とした神経変性疾患の融合的・双方向性研究」(分担：山口和彦)

10. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では神経・精神疾患の背景に存在する免疫性因子の関与を明らかにし、免疫分子・免疫細胞を標的とする治療法を開発することに精力を傾けてきた。多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）や視神経脊髄炎（neuromyelitis optica; NMO）の病態解明と治療法開発は、研究部のメインテーマであるが、臨床と基礎を有機的に連結する Translational research (TR)では国際的にも高い評価を得ている。令和3年度は、MSのTRの開祖とも称される Dale E. McFarlin 博士（故）の名前を冠した国際神経免疫学会（ISNI）の memorial lecture を、山村が日本人として初めて担当し、NMOの新規治療やMSの腸内細菌叢異常について報告した。ISNIの運営への貢献などが認められ、2025年には同会を日本で開催する（Congress Chair 山村）。

主要な研究活動の成果は、Annals of Neurology, Brain, Behav, Immunity, iScience に重要な論文を掲載することが叶い、それぞれについてプレスリリースも行った。バイオマーカーを用いた精密医療（precision medicine）の必要性が実感される中で、Annals of Neurology の論文では、血液浄化療法が有効な MS 症例では、末梢血中の Th1 細胞頻度が高値であることを示し、MS の難治病態における Th1-CD11c+ B 細胞軸の重要性を世界ではじめて証明した。また BBI 論文では、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）患者における B 細胞レパトア（BCR）偏倚について報告し、BCR 解析による ME/CFS 診断の可能性をはじめて提起した。コロナ感染の拡大のなか、オンライン記者会見を実施したところ、朝日新聞など多くのマスコミで研究内容が紹介された。iScience の論文は、大木室長が中心になって進めてきた研究の一つのマイルストーンであり、自己免疫疾患 MS の慢性期でみられる免疫異常（細胞障害性の Eomes 陽性 Th 細胞の増加）が、神経変性疾患 ALS や Alzheimer 病の動物モデルにおいても観察されることや、そのトリガーとしてレトロトランスポゾンである LINE-1 の発現亢進が関連することを示したものである（Takahashi et al. iScience 2022）。

腸内常在細菌叢は免疫系と切り離せない密接な関係があり、腸管内容物に含まれる細菌、ウイルス、真菌などのゲノムや代謝産物などを含んだマイクロバイオームは、神経・精神疾患の病態理解や治療法開発に必須である。AMED-CREST 研究では、脳神経疾患における脳・腸・免疫のネットワークの乱れに焦点を当てる研究を推進し、SPMS の重症度に関連する細菌の分離・培養等の成果が挙げられている。

当部では抗アクアポリン4抗体産生性のプラズマブラストを標的とする治療が NMO において有効であることを推測し（Chihara et al. PNAS 2011）、NCNP 病院で抗 IL-6 受容体抗体治療の有効性を証明した（Araki et al. 2014）。新規抗 IL-6 受容体抗体 Satralizumab の NMO における有効性が国際共同治験で証明され（Yamamura et al. NEJM 2019）、現在では Satralizumab が日本を含む 50 カ国以上で承認されている。もっとも重要な目標（難病の治療薬開発）を達成したから研究が終了したということではなく、これまで蓄積したノウハウや研究資源を次世代に継承するために、引き続き各方面に働きかけて行きたいと考えている。

当研究部では 2001 年に MS の新規治療薬候補として糖脂質 OCH を同定し（Nature 2001）、日本医療研究開発機構（AMED）の支援などを得て OCH の医師主導 First in human 試験（Phase I）を 2018 年に完了したが、令和3年度には再発性 MS 30 例を対象とする phase II 試験も完了した。OCH の実用化に向けて、令和4年には重要な局面が到来すると想像している。

研究のレベルを維持するためには、優秀な若手研究者が充実した研究生活を行えるような体制を維持し、活発な情報交換を進めることが重要である。当部で研究生活を送った研究者2名が現在 Harvard 大学に留

学しているが、当部では留学生の受け入れも進めており、英国、台湾、インドの研究者が活躍している。

当部の研究活動はセンター内外の数多くの方々に支えられている。また研究者以外の技術員、事務支援スタッフの献身的な貢献なしには現在の研究は考えられない。この場を借りて心より御礼を申し上げます。

令和3年度 人事一覧

(部長) 山村 隆
(室長) 大木 伸司, 佐藤 和貴郎
(リサーチフェロー) 山口 広美, Shanthappa Manu Mallahalli, 葉 姿汶
(科研費研究員) Benjamin JE. Raveney, 竹尾 明子
(科研費研究補助員) 佐々木 博世, 古藤 千春
(科研費事務助手) 荒井 朋子
(併任研究員) 林 幼偉 (NCNP 病院)
(客員研究員) 佐藤 準一 (明治薬科大学), 宮本 勝一 (近畿大学),
高橋 和也 (医王病院), 三宅 幸子 (順天堂大学),
田川 朝子 (平塚市民病院), 能登 大介 (順天堂大学),
尾上 祐行 (獨協医科大学埼玉医療センター),
佐久間 啓 (東京都医学総合研究所),
木村 公俊 (Harvard Medical School, Brigham and Women) ,
荒木 学 (河北総合病院), 張 晨阳 (東京医科歯科大学)
(研究生) 松岡 貴子, 金澤 智美, 蓑手 美彩子, 土居 芳充, 高橋 文緒,
天野 永一朗, 堀内 碧
(外来研究員) 門脇 淳, 竹脇 大貴, 佐藤 裕
(外来研究補助員) 古澤 雅子, 井上 桐

II. 研究活動

1) 神経・免疫・内分泌ネットワーク、神経炎症、グリア細胞の免疫機能に関する研究：

大木室長、佐藤室長、MS センターの連携により、Eomes 陽性 T ヘルパー細胞が二次進行型 MS の多数例で増加し、重要なバイオマーカーになることを証明した (Raveney et al. PNAS 2021)。二次進行型 MS では神経変性疾患との異同も問題になっていることから、同細胞の誘導を惹起する神経変性過程が存在する可能性を考えてきた。大木室長のグループは、ALS と Alzheimer 病の動物モデルにおいて病巣部における Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の集簇を確認し、その認識する抗原としてレトロポゾン LINE-1 のコードする ORF-1 および ORF-2 を同定した (Takahashi et al. iScience 2022)。この画期的な発見は、神経変性疾患の新たな理解と治療法開発につながるものである。ヒト神経変性疾患における Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の変化に着目した研究も発展した(金澤研究員)。

2) NKT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究：

NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の医師主導型臨床試験のフェーズ II 試験 (30 例；プラシーボ対照二重盲検試験、バイオマーカー研究を含む)を、NCNP 病院と免疫研究部で完遂した (治験責任医師：岡本智子医長)。

3) NMO および MS 難治例の免疫学的発症機序と治療機序と治療法開発に関する研究:

病院神経内科と共同して視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)の発症機序に関する免疫学的解析を進めている。医科歯科大学から天野医師(大学院生)が研究に参加し, NMOSD の発症に関連する B 細胞異常について新たなプロジェクトを推進した。

4) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究

これまでに服部研(東大-早稲田-理研)との共同研究により, MS 糞便試料では中等度の細菌叢構成異常(dysbiosis)が存在すること, MS で減少している腸内細菌の多くが短鎖脂肪酸を産生するクロストリジウム cluster IV と IVXa に属していることなどを報告した(PLOS ONE 2015)。さらにメタゲノム解析や代謝産物解析により, Eubacterium rectale の顕著な減少, 二次進行型 MS に特徴的な分子ネットワーク pathway の変化などについて報告した(Takewaki et al. PNAS 2020)。二次進行型 MS の重症度と関連する腸内細菌を複数同定し, 一部の菌の患者糞便からの分離・培養にも成功した。AMED-CREST の支援により, NCNP 内で無菌マウスやノトビオートマウスを用いた EAE 研究を実施できる環境を整備し, これを推進した。また MS 患者口腔内細菌叢, 糞便 virome の解析も進め, 画期的な成果が得られつつある。

5) 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS)の免疫病態に関する研究

筋痛性脳脊髄炎(ME/CFS)は, 疲労症状とともに高次脳機能障害, 睡眠障害, 自律神経障害, 光・音過敏, ブレインフォグ, 痛みの症状などを伴う難治性疾患である。最近では COVID-19 感染のあとに ME/CFS を発症する症例が内外で増え, 注目される領域である。当部では佐藤和貴郎室長と山村が, 7 年前から本疾患の病態解明に力を注いできた。300 名以上の患者診療の経験, および MRI 拡散テンソル解析, 免疫解析によって, ME/CFS が神経免疫性疾患であることを明らかにした。佐藤室長が主任を務める AMED 研究班では, BCR レパトア解析によって ME/CFS を客観的に診断できることを明らかにし, 論文発表(Sato et al. Brain, Behav, Immun 2021)とプレスリリースおよびオンライン記者会見を行った。

6) NR4A2 分子の多発性硬化症病態と二次進行型 MS 研究:

当研究部ではオーファン核内受容体である NR4A2 が, 炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であること(PNAS 105: 8381-8386, 2008), NR4A2 が EAE の脳内浸潤 Th17 細胞において特異的に発現する転写因子であることなどを明らかにしてきた。大木室長は NR4A2 が全身性自己免疫疾患モデルで抗体依存性炎症の発症に決定的な分子であることを証明し, 詳細な解析結果をまとめた(論文改訂中)。

7) 血液浄化療法の作用機序と対象疾患に関する研究:

NCNP 病院では神経免疫疾患に対する血液浄化療法が, 林幼偉医師を中心として積極的に実施されている。血液浄化療法の有効例と無効例をあらかじめ同定する方法の開発を目指して, 木村研究員と林医師が共同研究を進め, Th1 細胞頻度がバイオマーカーとして有用であることを証明した(Kimura et al. Ann Neurol 2021)。将来の precision medicine を見据えた重要な研究と考え, プレスリリースを実施した。

Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

スタッフは筑波大学，東京医科歯科大学，埼玉医科大学，東京工業大学の大学院生の研究指導にあたった。山村は千葉大学医学部客員教授を務めた。大木は連携大学院の東京医科歯科大学非常勤講師（連携准教授）を務めた。

2) 医療および社会への貢献

- ・国際多発性硬化症連合（IFMS）医学顧問（山村）
- ・認定NPO法人日本多発性硬化症協会 理事（山村）
- ・認定NPO法人日本多発性硬化症協会医学顧問団 代表（山村）
- ・認定NPO法人日本多発性硬化症協会医学顧問（佐藤）

3) マスコミ関係：

■筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）のバイオマーカー

- ・医療 NEWS. 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群の新規免疫バイオマーカーを発見—NCNP
<http://www.qlifepro.com/news/20210428/me-cfs.html>
- ・朝日新聞. 医療 長びく重い倦怠感 診断難しく.筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）（姫野直之）（2021.5.5）
- ・あかはた. 筋痛性脳脊髄炎 慢性疲労症候群. 診断マーカーを発見.初の啓発イベントで報告.（2021.5.10）
- ・MTJ じほう. ME/CFS の診断，マーカー候補を発見.国立精神・神経医療研究センター（2021.5.11）
- ・科学新聞. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の新たなバイオマーカー発見（2021.5.14）
- ・福祉新聞. 筋痛性脳脊髄炎 治療薬につながる発見. 国立精神・神経医療研究センター山村部長が報告（2021.5.17）
- ・大分合同新聞. 慢性疲労症候群. B細胞解析で診断可能に.（2021.5.24）
- ・神戸新聞.慢性疲労症候群. B細胞解析で診断可能に.（2021.5.24）
- ・東京新聞.感染症後の発症目立つ だるい 痛い 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 コロナ後，症状訴える人も（小林由比）（2021.5.25）

■多発性硬化症研究に関する紹介記事

- ・日経バイオテック. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター，多発性硬化症に対する血液浄化療法の作用機序解明と個別化医療への期待（2021.9.29）
- ・医療 NEWS QLife Pro.多発性硬化症，血液浄化療法のレスポnderに多い血液細胞を同定—NCNPほか（2021.10.1）

■二次進行型MSのバイオマーカー

MULTIPLE SCLEROSIS NEWS TODAY

Helper T-cells drive transition from RRMS to SPMS, Study Suggests

By Margarida Maia

（2021.4.16）

■コロナ後遺症関連記事

- ・日本経済新聞電子版. コロナ後遺症「ブレインフォグ」免疫異常が関与か(出村正彬)(2021.4.23)
- ・日経サイエンス Scientific American 日本版.202106.特別解説 COVID-19 危うい後遺症. 体内で何が起きているのか.(2021.4.25)
- ・朝日新聞 DIGITAL. コロナ後の診断例もある全身倦怠感続く病 免疫異常を発見(姫野直行)(2021.4.27)
- ・毎日新聞くらしナビ. 感染症と闘う 2021 年・コロナ後遺症か.強い倦怠感など継続(2021.4.28)
- ・公明新聞.新型コロナ そこが知りたい! 感染後, 体調不良が続く. ME/CFS の可能性も(2021.6.1)
- ・Yahoo ニュース.[緊急取材] 長びく“コロナ後遺症”若者や無症状でも・・・思考力が低下する「ブレインフォグ」とは?(2021.7.13)
- ・朝日新聞 DIGITAL. 恋人と別れ, 月収は7千円に コロナ後遺症 誰を頼れば(堀之内健史)(2021.7.15)
- ・読売新聞 医療ルネッサンス. コロナ後遺症 頭痛や倦怠感 免疫異常か. 山村コメント(2021.7.15)
- ・産経新聞. コロナ後遺症, 感染時軽症が悪化・・・寝たきりも.山村コメント(三宅陽子)(2021.9.7)
- ・YAHOO! ニュース. コロナ後遺症, 感染時軽症が悪化・・・寝たきりも.山村コメント.(三宅陽子)(2021.9.7)
- ・朝日新聞. 患者を生きる:4199.新型コロナ, 強い疲労感:2 診断つき, 投薬治療開始.山村コメント(姫野直行)(2021.9.15)
- ・朝日新聞. 患者を生きる:4200 新型コロナ, 強い疲労感:3 「クラッシュ」再び悪化.山村コメント(姫野直行)(2021.9.16)
- ・朝日新聞 DIGITAL. 止められた労災の休業給付, 底をついた貯金 コロナ後遺症患者の不安(山本恭介)(2021.10.24)
- ・琉球新聞 コロナ後遺症, 多い慢性疲労.国立精神センター50人診断. 神経と免疫両方に異常(2021.11.10)
- ・京都新聞.コロナ後遺症, 多い慢性疲労. 次々とみつかると慢性疲労症候群(2021.11.16)
- ・東京新聞(夕刊).慢性疲労症候群 次々と.コロナ後遺症の患者(2021.11.25)
- ・朝日新聞(朝刊).コロナ後遺症 労災認定にハードル. 慢性期 理解不足の医師も.コメント山村(2021.12.6)
- ・しんぶん赤旗.筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群.コロナ後遺症の1割か.国立精神・神経医療研究センター病院 山村氏に聞く.治療法を組み合わせ回復も.(西口友紀恵)(2021.12.24)
- ・AERA.オミクロン株の症状「ブレインフォグ」.「頭の霧」を晴らしたい(渡辺豪)(2022.1.24)
- ・YAHOO ニュース.オミクロン株患者, 頭のモヤ状態「ブレインフォグ」の症状も.思考力や集中力が低下<AERA>(渡辺豪)(2022.1.26)
- ・AERAdot.オミクロン株患者, 頭のモヤ状態「ブレインフォグ」の症状も. 思考力や集中力が低下.(渡辺豪)(2022.1.26)
- ・女性自身.オミクロン株 軽症でも後遺症の恐怖.40代主婦が“認知症”状態に(2022.2.9)
- ・読売新聞夕刊.「頭にモヤ」コロナ後遺症 ブレインフォグ 集中力低下仕事できず(坂田元司)(2022.3.19)

■テレビ動画出演・取材協力

- ・テレビ朝日 お昼の NEWS.コロナ後遺症に関する報告. 回復後に激しい疲労感も.(2021.6.16)
- ・日本テレビ 情報ライブミヤネ屋 (2021.7.12)
- ・NHK 時論公論「新型コロナウイルス 後遺症にどう対処する？」(矢島ゆき子) (2021.10.4)
- ・VIDEO NEWS. 山村隆 x 宮台真司 x 神保哲夫. コロナ後遺症を甘くみてはいけない(2022.2.12)

4) NCNP 全体にまたがる活動

- ・山村は MS センター長として, translational research の推進を図った.
- ・山村は NCNP 病院神経内科併任医師として MS および ME/CFS 外来を担当した.
- ・佐藤は NCNP 病院神経内科および総合内科併任医師として神経内科外来および MS 新患外来を担当した.
- ・佐藤は情報委員会と RI 委員会の各委員をつとめた.
- ・大木は動物委員会, 特殊化学物質管理委員会の委員をつとめた.

5) 厚生労働行政に関する貢献

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班員 (山村)

6) 学会・学術活動など

- ・国際神経免疫学会 (ISNI) International Advisory Board Member (山村)
- ・ISNI 2025 学術集会会長 (予定)
- ・日本神経免疫学会理事 (山村)
- ・日本神経免疫学会国際対応委員長 (山村)
- ・日本神経学会代議員 (山村)
- ・日本神経学会国際対応委員 (山村)
- ・日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員 (山村)
- ・日本神経免疫学会評議員 (山村, 大木, 佐藤)
- ・日本神経免疫学会 MS/NMOSD 委員 (山村)
- ・日本神経免疫学会 Award 選考委員 (山村)
- ・日本免疫学会評議員 (山村)
- ・日本臨床免疫学会倫理委員 (山村)
- ・日本臨床免疫学会代議員 (山村, 佐藤)
- ・日本臨床免疫学会学術・認定医委員 (佐藤)
- ・日本臨床免疫学会認定医・ガイドライン委員 (佐藤)
- ・日本臨床免疫学会 MWS セミナーチューター (佐藤)
- ・IACFS/ME member (佐藤)
- ・日本神経化学学会評議員 (大木)

7) 雑誌編集など

- ・Editorial board member
Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)
Frontiers in Immunology (山村)

- ・実験医学特集号の企画（山村）
- ・週刊医学界新聞の座談会の企画（山村）

8) その他

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Sato, W., H. Ono, T. Matsutani, M. Nakamura, I. Shin, K. Amano, R. Suzuki, and T. Yamamura: Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* 95: 245-255, 2021
- 2) Fujihara, K., S. Hattori, I. Kleiter, M. Levy, Y. Matsuda, A. Mitsutake, M. Haramura, J. Palace, and T. Yamamura: Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: a secondary analysis on pain and quality of life. *J Neurol Sci.* 428: 117546, 2021
- 3) Kimura, K., Y. Lin, H. Yamaguchi, W. Sato, D. Takewaki, M. Minote, Y. Doi, T. Okamoto, R. Takahashi, T. Kondo, and T. Yamamura: Th1-CD11c+ B cell axis associated with response to plasmapheresis in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 90: 595-611, 2021
- 4) Yamamoto, Y., N. Matsui, A. Uzawa, Y. Uzawa, T. Kanai, F. Oda, H. Kondo, I. Ohigashi, H. Takizawa, K. Kondo, M. Sugano, T. Kitaichi, H. Hata, R. Kaji, S. Kuwabara, T. Yamamura, and Y. Izumi: Intrathymic plasmablasts are affected in myasthenia gravis patients with active disease. *Neurology: Neuroimmunol & Neuroinflamm.* 2021
DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001087>
- 5) Takaya Abe, Hidenori Matsuo, Ryuzo Abe, Shinji Abe, Hiroaki Asada, Akira Ashida, Akiyasu Baba, Kei Eguchi, Yutaka Eguchi, Yoshihiro Endo, Yoshihiro Fujimori, Kengo Furuichi, Yutaka Furukawa, Mayumi Furuya, Tomoki Furuya, Norio Hanafusa, Wataru Hara, Mariko Harada-Shiba, Midori Hasegawa, Noriyuki Hattori, Motoshi Hattori, Sumi Hidaka, Toshihiko Hidaka, Chika Hirayama, Shigaku Ikeda, Hideaki Imamura, Kazuaki Inoue, Keita Ishizuka, Kiyonobu Ishizuka, Takafumi Ito, Hitomi Iwamoto, Syoko Izaki, Maki Kagitani, Shuzo Kaneko, Naoto Kaneko, Takuro Kanekura, Kiyoki Kitagawa, Makio Kusaoi, Youwei Lin, Takeshi Maeda, Hisashi Makino, Shigeki Makino, Kenichi Matsuda, Takao Matsugane, Yusuke Minematsu, Michio Mineshima, Kenichiro Miura, Katsuichi Miyamoto, Takeshi Moriguchi, Mayumi Murata, Makoto Naganuma, Hajime Nakae, Shinya Narukawa, Atsushi Nohara, Kyoichi Nomura, Hirofumi Ochi, Atsushi Ohkubo, Takayasu Ohtake, Kazuya Okada, Tomokazu Okado, Yoshiki Okuyama, Susumu Omokawa, Satoru Oji, Norihiko Sakai, Yuichiro Sakamoto, Shigeru Sasaki, Motoyoshi Sato, Mariko Seishima, Hidetoshi Shiga, Homare Shimohata, Noriko Sugawara, Kohei Sugimoto, Yasushi Suzuki, Masato Suzuki, Takashi Tajima, Yasuhiro Takikawa, Satoru Tanaka, Kenjiro Taniguchi, Satoko Tsuchida, Tatsuo Tsukamoto, Kenji Tsushima, Yasunori Ueda, Takashi Wada, Hiromichi Yamada, Hiroyuki Yamada, Toshihiko Yamaka, Ken'ichiro Yamamoto, Yoko Yokoyama, Norihito Yoshida, Toyokazu Yoshioka, Ken Yamaji : The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial.* 25(6): 728-876, Dec, 2021

(2) 著書

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症. 食品免疫学事典. pp194-195, (編集 日本食品免疫学会). 朝倉書店. 2021
- 2) 大木伸司, 山村 隆: 中枢神経系の慢性炎症と病原性ヘルパーT 細胞の機能的スイッチング. 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術. 技術情報協会, pp236-247, 2021

(3) 総説

- 1) Yamamura, T., and D. Takewaki: A multiple sclerosis patient-oriented multiomics analysis tells us where to go next: Commentary for: "Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis". eBioMedicine. 77: 103870, 2022
- 2) 山村 隆: 免疫学と神経科学からみた多発性硬化症の病態. 二次進行型多発性硬化症の新たな理解. 医学と薬学. 79: 463-466, 2022
- 3) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症に対する分子標的治療と眼. あたらしい眼科. 39 : 162-167, 2022
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌. 研究の現状と今後の展開. Brain and Nerve. 73: 899-903, 2021
- 5) 山村 隆: 神経免疫学の歴史と研究動向. 序にかえて. 神経免疫 メカニズムと疾患. 実験医学 (増刊). 39: 2303-2307, 2021
- 6) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 免疫学からみた脱髄性疾患. 特集 多発性硬化症と視神経脊髄炎 update--脱髄性疾患の基礎 update. 日本臨床. 79(10): 1483-1489, 2021
- 7) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 ME/CFS. 神経免疫メカニズムと疾患. 実験医学(増刊). 39: 132-138, 2021
- 8) 佐藤和貴郎, 山村 隆: ブレインフォグ. Current Therapy. 39: 30-35, 2021
- 9) 佐藤和貴郎: ME/CFS の免疫学研究, 指定難病に向けた研究はどこまで進んでいるのか. 難病と在宅ケア. 27: 39-43, 2021 年 4 月号
- 10) 佐藤和貴郎: 多発性硬化症診療の進歩. 特集号「難治性免疫疾患」. 医学のあゆみ. 277: 802-809, 2021
- 11) 大木伸司: 二次進行型多発性硬化症の T細胞依存性神経細胞障害と慢性炎症. 神経免疫 メカニズムと疾患. 実験医学(増刊). 39: 2332-2337, 2021
- 12) Takewaki, D. & Yamamura, T.: Gut microbiome research in multiple sclerosis. Neurosci Res. 168: 28-31, 2021
- 13) 竹脇大貴, 山村 隆: 多発性硬化症の病態において腸内細菌が果たす役割. 神経免疫 メカニズムと疾患. 実験医学(増刊). 39: 2421-2425, 2021
- 14) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症における腸内細菌研究の進歩. 医学のあゆみ. 278: 182-187, 2021
- 15) 竹脇大貴, 須田互: 腸内細菌叢と多発性硬化症. 臨床免疫・アレルギー科. 76(2): 176-181, 2021
- 16) Manu, M.S., H. Hohjoh, and T. Yamamura: Extracellular vesicles as pro- and anti-inflammatory mediators, biomarkers, and potential therapeutic agents in multiple sclerosis. Aging and Disease. 12: 1436-1446, 2021
- 17) Chihara, N., R. Matsumoto, and T. Yamamura: Satralizumab: An interleukin receptor-blocking therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. touchReviews in Neurology. 17: 11-5, 2021
- 18) 岡本智子, 佐藤和貴郎, 林幼偉, 清水玲子, 朝比奈泰子, 石塚量見, 中村治雅, 高橋祐二, 山村 隆: 再発性多発性硬化症患者を対象とした NKT 細胞標的糖脂質 OCH-NCNP1 の第 II 相医師主導治験の現状と課題. 神経治療学学術集会特集号. 38(3): 251-255, 2021

(4) その他

- 1) 山村 隆: 後遺症が怖い！コロナ!! 美楽(BI-GAKU). p10-14, Jul, 2021.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Repurposing anti-IL-6R antibody from RA to NMOSD: Challenge and success. ASENT 2022 Annual Meeting, Virtual Neurotherapeutics Conference, 2022.3.3
- 2) Yamamura T, Okai S: Eomes-expressing T cells in secondary progressive multiple sclerosis. Plenary 3. PACTRIMS 2021, 2021.11.28
- 3) Yamamura T: The Dale McFarlin Lecture. Translational research towards personalized medicine for multiple sclerosis. ISNI 2021, Nice, France, 2021.11.12
- 4) Yamamura T, Raveney B, Sato W, Okai S: Biomarkers for precision medicine of MS/NMO. 20th Annual Congress. Israel Society of Neuroimmunology. Joint Meeting with the Japanese Society of Neuroimmunology, 2021.10.22
- 5) 山村 隆: 提言:二次進行型多発性硬化症の免疫病態と治療標的. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19
- 6) Sato W, Yamamura T: Development of blood biomarker using deviated B cell receptor repertoire in ME/CFS. 2021 IACFS/ME Virtual Conference, 2021.8.19
- 7) Sato W: Role of B cells in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). 20th Annual Congress of Israel Society of Neuroimmunology (Joint meeting with the Japanese Society of Neuroimmunology) Eilat, Israel, 2021.10.22
- 8) 佐藤和貴郎: 神経疾患における分子標的療法. 日本臨床免疫学会. 免疫疾患横断セミナーシリーズ第 2 回, 2021.7.24
- 9) 林 幼偉: 視神経脊髄炎スペクトラム障害・抗 MOG 抗体関連疾患に対する血液浄化療法 plasmapheresis for neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG antibody associated disease ; 「シンポジウム 5 : 未来志向の治療戦略におけるアフェレシス療法の位置付け」, 第 42 回日本アフェレシス学会, 幕張, 2021.10.16

(2) 国際学会

- 1) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T: Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ACTRIMS Forum 2022, VIRTUAL, 2022.2.24
- 2) Sato W, Yamamura T: Deviated B cell receptor repertoire in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome. ISNI 2021, 2021.11.12
- 3) Youwei Lin, Takashi Yamamura: Flanking residues of a self-dominant peptide harnesses immunity via determining the stability of antigen-specific effector Tregs. 第 15 回国際神経免疫学会. ニース・フランス(web), 2021.11.8-12
- 4) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T: Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ISNI 2021, VIRTUAL, 2021.9.18
- 5) Takewaki D, Suda W, Sato W, Masuoka H, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T:

Identification of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 8th CONGRESS IHMC, Barcelona, Spain, 2021.6.28

- 6) Akaike S, Okamoto T, Sato W, Lin Y, Yamamura T, and Takahashi Y: Corpus callosum atrophy: A useful new sign to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. ECTRIMS 2021, 2021.10.15
- 7) Tsutui T, Sato W, Yamamura T: Abnormal Expression of PD-1/PD-L2 and transcription factors in peripheral B cell lymphocytes of ME/CFS. 2021 IACFS/ME Virtual Conference, 2021.8.19

(3) 一般学会

- 1) Youwei Lin, Takashi Yamamura: Harnessing immunity by manipulation of the flanking residues of self-dominant peptide regulating its binding capacity that determined the stability of tissue antigen-specific regulatory T cells. 第 50 回日本免疫学会, 奈良, 2021.12.8-10
- 2) Ben JE Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Youwei Lin, Shinji Oki, and Takashi Yamamura: Functional analysis of cytotoxic-like Eomes+ Th cells multiple sclerosis. 第 50 回日本免疫学会, 奈良, 2021.12.9
- 3) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura: Gut microbiota regulated miRNA in pathogenesis of Multiple sclerosis. 第 50 回日本免疫学会, 奈良, 2021.12.8-10
- 4) Fumio Takahashi, Chenyang Zhang, Hirohiko Hohjoh, Ben Raveney, Takashi Yamamura, Nobuhiro Hayashi, Shinji Oki; Pathogenic mechanism of immune-mediated neurotoxicity and its relevance to neurodegenerative diseases. 神経変性疾患における免疫依存性細胞障害機序の解析. 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021.12.1-3
- 5) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆: Identification of Gut Bacterial Species Associated with Progression of Multiple Sclerosis. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2021.10.28
- 6) 金澤智美, 佐藤和貴郎, Ben J.E. Raveney, 竹脇大貴, 横井優磨, 雑賀玲子, 高橋祐二, 藤田恒夫, 玉岡 晃, 大木伸司, 山村 隆: 神経変性疾患における Eomes 陽性 Th 細胞の検討. 第 49 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2021.10.28
- 7) 竹脇大貴, 山村 隆: The Role of Gut Microbiome in the Progressive Stage of Multiple Sclerosis. 第 33 回日本神経免疫学会総会, 福岡, 2021.10.21
- 8) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆: Elucidation of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 第 33 回日本神経免疫学会総会, 福岡, 2021.10.21
- 9) 林 幼偉, 山田陽子, 坪田佳代子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 安田聖一, 山村 隆, 高橋祐二: 定期的血液浄化療法による神経免疫疾患の活動性制御. Maintenance Therapy for Neuroimmunological diseases by regular plasmapheresis. 第 33 回日本神経免疫学会, 金沢(web), 2021.10.21-22
- 10) Shinji Oki, Ben Raveney, Fumio Takahashi, Takashi Yamamura, Chenyang Zhang: Disease-associated microglia as a pathogenic hub in immune cell-mediated neurodegeneration. 免疫依存性神経変性病態における疾患関連ミクログリアの役割. 第 64 回 日本神経化学学会大会, オンライン, 2021.9.30-10.1
- 11) 赤池 瞬, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 山村 隆, 高橋 祐二: Characteristics of multiple sclerosis associated with cognitive impairment in early stage. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22
- 12) 茂木晴彦, 雑賀玲子, 岡本智子, 林 幼偉, 小田真司, 阿部弘基, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 高橋祐二 当院における抗 neurofascin155 抗体陰性 CCPD5 例の検討, 第 62 回日本神経学会学術大会,

京都, 2021.5.19-22

- 13) 松本祐輔, 林 幼偉, 山田陽子, 坪田佳代子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 安田聖一, 山村 隆, 高橋祐二: 定期的血液浄化療法による神経免疫疾患の活動性制御. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19-22
- 14) Youwei Lin, Takashi Yamamura: Harnessing immunity by the flanking residues of self-peptide that regulates its functional avidity. 第 62 回日本神経学会, 京都(web), 2021.5.18-21

(4) その他

- 1) 山村 隆: 21 世紀の MS 治療. 多発性治療を考える会, ZOOM 配信, 2022.3.22
- 2) 山村 隆: 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の病態と発症メカニズムについて. 第 8 回小児から成人までのリウマチ診療コンソーシアム, ZOOM 配信, 2022.2.25
- 3) 山村 隆: NMOSD における最新の知見. 神経免疫と IL-6 セミナー in SAGA, ZOOM 配信, 2022.1.27
- 4) 山村 隆: 21 世紀の MS 治療. RRMS から SPMS まで. Novartis MS Forum 2021, 2021.12.20
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症の最新の知見. 多発性硬化症治療を考える会, Teams 配信, 2021.12.16
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の最新の知見. MS Meeting in Kawasaki, 2021.12.2
- 7) 山村 隆: 免疫性神経疾患としての ME/CFS: Update. オンラインシンポジウム. COVID-19 時代の神経免疫系難病. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS), 2021.11.21
- 8) 山村 隆: 21 世紀の MS 診療—B 細胞療法を中心に—. Yamanashi Neurology Seminar, 2021.11.17
- 9) 山村 隆: Opening remarks. 関東 MS シンポジウム, 東京, 2021.11.13
- 10) 山村 隆: Session Opening remarks and chair. Japan MS Academy 2021, 東京, 2021.11.6
- 11) 山村 隆: ご挨拶—MS/NMO・最近の話題. オンライン市民公開講座. 第 16 回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会, ZOOM, 2021.10.17
- 12) 山村 隆: Opening remarks. 第 2 回 Neuroimmunology と IL-6 研究会, 東京, 2021.9.25
- 13) 山村 隆: 21 世紀の MS 診療 B 細胞療法を中心に. 多発性硬化症治療を考える会, 東京, 2021.9.13
- 14) 山村 隆: NMOSD における最新の知見. Neurology Conference in Saitama, 埼玉, 2021.9.6
- 15) 山村 隆: 視神経脊髄炎の過去・現在・未来. IL-6 expert meeting. Improve QOL of patients with autoimmune disease, 東京, 2021.8.18
- 16) 山村 隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 第 17 回国立精神・神経医療研究センター脳神経内科短期臨床研修セミナー, 小平, 2021.7.5
- 17) 山村 隆: 多発性硬化症発症の鍵を握る腸内細菌叢. -研究が示す治療の方向性. GUTS FORUM 2021, 東京, 2021.7.4
- 18) 山村 隆: 多発性硬化症: 病態研究から臨床へ. TAKEDA Neurology Forum 2021, (online), 2021.6.26
- 19) 山村 隆: NMO における最新の知見. 視神経脊髄炎を考える会, 横浜, 2021.6.25
- 20) 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症の早期発見・早期診断・早期治療. MS Remote Meeting in Fukui, (online), 2021.6.17
- 21) 山村 隆: NMOSD における最新の知見. 湘南 NMOSD セミナー 2021, (online), 2021.6.9
- 22) 山村 隆: 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)における最新の知見. NMOSD と IL-6 研究会, 京都, 2021.6.3
- 23) 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症とは? 21 世紀の新たな診療戦略を考える. Novartis web symposium, オンライン開催, 2021.5.10
- 24) 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)現在の問題. ME/CFS の会, 初めての啓発デー

イベント, オンライン開催, 2021.5.9

- 25) 山村 隆: 視神経脊髄炎スペクトラム障害における最新の知見. NMOSD WEB SEMINAR IN 旭川講演会 (オンライン配信) 2021.4.23
- 26) 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)の病態. 第4回埼玉県症例検討会, ZOOM 講演会, 2021.4.19
- 27) 山村 隆: 神経難病—視神経脊髄炎スペクトラム障害について. WEB 小平市医師会学術講演会, 小平, 2021.4.15
- 28) 佐藤和貴郎: 「ME/CFS と long COVID —神経免疫疾患診療の現場から—」医療関係者向けオンラインセミナー. COVID-19 を契機に発症する神経免疫系難病. 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群(ME/CFS), 2022.3.14
- 29) 佐藤和貴郎: 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)と long COVID. 第4回起立不耐症研究会, 東京, オンライン, 2021.11.28
- 30) 佐藤和貴郎: B細胞と神経免疫疾患. MS, NMO, ME/CFS. 第16回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, Web 開催, 2021.10.17
- 31) 佐藤和貴郎: 視神経脊髄炎スペクトラム障害における最新の知見. 東葛エリア NMOSD Small Meeting, 2021.9.24
- 32) 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) における脳腸相関の解明と喫煙の作用. 喫煙科学研究財団, 令和2年度助成研究発表会, 2021.9.2
- 33) 佐藤和貴郎: MS/NMOSD 外来診療のポイント. MS/NMOSD Boot Camp II, 2021.8.27
- 34) 佐藤和貴郎: NMOSD の病態における最新の知見. 尾張北部 NMOSD セミナー, 2021.8.5
- 35) 佐藤和貴郎: 多発性硬化症に対する B 細胞標的療法 Why, What, and How?. MS Dr's Meeting, 2021.7.31
- 36) 佐藤和貴郎: MS の発症・再発・進行と免疫病態. Multiple Sclerosis Summit 2021, 関東, 2021.7.24
- 37) 佐藤和貴郎: 神経疾患における分子標的療法. 日本臨床免疫学会 免疫疾患横断セミナーシリーズ第2回, 2021.7.24
- 38) 佐藤和貴郎: NMOSD の病態における最新の知見. NMOSD Seminar in 函館, 2021.6.21
- 39) 林 幼偉: 視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の診断とこれからの治療. 首都圏NMOSD セミナー(アレクシオンファーマ講演会), 東京, (web), 2021.10.15
- 40) 林 幼偉: シボニモド(メーゼント®)による二次進行型多発性硬化症(SP-MS)の治療～代表3症例の提示～. MS forum in Kyoto(ノバルティスファーマ講演会), 京都, (web), 2021.7.28

3. 班会議発表

- 1) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の B 細胞異常に関する研究. 厚生労働省難治性疾患政策研究班 (神経免疫班)・AMED 難治性疾患実用化研究班令和3年度合同班会議, オンライン 2022.1.14
- 2) 大木伸司, 山村 隆: SPMS 動物モデルを用いた OCH の疾患修飾効果の検討. 厚生労働省難治性疾患政策研究班 (神経免疫班)・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和3年度合同班会議, オンライン 2022.1.13
- 3) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆: 多発性硬化症の病態進展に関わる腸内細菌種の同定と機能的意義の解明. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班令和3年度合同班会議, VIRTUAL, 2022.1.13

- 4) 大木伸司, 葉 姿汶, 山村 隆: 中枢神経疾患の病態形成に関わる慢性炎症の分子機序の解明. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 5) 岡本智子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 清水優子, 西田陽一郎, 横田隆徳, 石塚量見, 中村治雅, 高橋祐二, 山村 隆: 免疫性神経疾患の医師主導治験: OCH-NCNP1 第II相臨床試験の経験. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 6) 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋祐二, 山村 隆: T細胞サブセットによるMSとNINJAの比較と治療反応性の評価. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 7) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Gut microbiota regulates CNS inflammation through microRNA in experimental autoimmune encephalomyelitis. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 8) 天野永一朗, 佐藤和貴郎, 勝元敦子, 林 幼偉, 岡本智子, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の末梢血B細胞亜分画のプロファイリング. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 9) 金澤智美, 佐藤和貴郎, Ben J.E. Raveney, 竹脇大貴, 横井優磨, 雑賀玲子, 高橋祐二, 藤田恒夫, 玉岡 晃, 大木伸司, 山村 隆: 神経変性疾患におけるEomesodermin陽性ヘルパーT細胞の検討. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16
- 10) 木村有喜男, 佐藤典子, 佐藤和貴郎, 山村 隆: MRI free water imagingを用いたME/CFSの脳画像解析. 精神・神経疾患研究開発費 難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発班(1-5)R3 年度班会議, 2021.12.16

4. 特許・出願・権利化

- 1) 「再発寛解型多発性硬化症, 二次進行型多発性硬化症, 非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法, 並びに診断用バイオマーカー」(理研, 順天堂大学との共同出願)
国内出願番号: 特願 2021-543018
出願日: 2022 年 1 月 11 日 出願人: NCNP, 理化学研究所, 順天堂大学
- 2) 「多発性硬化症(MS)患者の新規治療適用判断方法」(中外製薬との共同出願)
欧州権利化(イギリス, フランス, ドイツ, スイス, イタリア, スペイン, オーストリア, ベルギー, オランダ, スウェーデン, ギリシャ, ポーランド, ルーマニア, トルコ)
欧州登録番号: 3299810
登録日: 2021 年 7 月 7 日 出願人: NCNP, 中外製薬(株)
- 3) 「多発性硬化症(MS)患者の新規治療適用判断方法」(中外製薬との共同出願)
日本登録番号: 6875683
登録日: 2021 年 4 月 27 日 出願人: NCNP, 中外製薬(株)

- 4) 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)のバイオマーカー」(レバトア社との共同出願)
中国出願番号: 201980066179.1
出願日: 2021 年 4 月 7 日 出願人: NCNP, Repertoire Genesis (株)

V. 競争的研究費獲得状況

- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験」山村(代表), 大木(分担), 佐藤(分担)
- AMED 委託費革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」研究開発領域「腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究」山村(代表), 佐藤(分担), 大木(分担)
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「難治性多発性硬化症に関連する腸内細菌の同定と機能的意義の解明」山村(代表), 佐藤(分担), 大木(分担)
- AMED 委託費障害者対策総合研究開発事業(その他)「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の血液診断法の開発」佐藤(代表), 山村(分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 A (一般)「免疫性神経疾患を修飾する新たな内分泌性制御因子と環境因子のクロストーク」山村(代表), 佐藤(分担), 大木(分担), 林(分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 B「自己免疫性自律神経節障害の「多様性」に関する多角的研究」佐藤(分担)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 C(一般)「中枢神経系の自己免疫疾患における非下垂体性プロラクチンの意義」大木(代表)
- 科学研究費助成事業 基盤研究 C(一般)「Investigation of Eomes+ Th cells: a pathogenic population controlling neuroinflammation during secondary progressive multiple sclerosis」Ben Raveney(代表)
- 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「アストロサイトのマイトファジー制御分子の中枢神経炎症性疾患における役割の解明」門脇(代表)
- 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「免疫依存性神経変性病態に対する I 型 インターフェロンの機能解析」Yeh Tzu-wen(代表)
- 精神・神経疾患研究開発費 1-5「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」山村(代表), 佐藤(分担), 大木(分担), 林(分担)
- 精神・神経疾患研究開発費 3-5「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」大木(分担)
- 精神・神経疾患研究開発費 22 専-1 専門疾病センター事業費 多発性硬化症センター山村(代表)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」山村(分担)
- 喫煙科学研究財団研究助成「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)における脳腸相関の解明と喫煙の作用」佐藤(代表)
- 公財) 神経研究所調査研究助成「難治性多発性硬化症に関わる腸内細菌が、神経慢性炎症を悪化させるメカニズムの解明」竹脇(代表)
- 日本多発性硬化症協会調査研究助成金「Identification of specific gut microbiota involved in the regulation of inflammatory miRNAs in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis」Manu M. S.(代表)
- 日本多発性硬化症協会調査研究助成金「視神経脊髄炎における CD11c 陽性 B 細胞の病原性の解明」天野(代表)

1 1. 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

(部長)	村松里衣子
(室長)	北條浩彦, 田辺章悟
(リサーチフェロー)	清水英雄, 植田堯子, 全麗麗
(外来研究補助員)	沼尾湖須生
(科研費研究補助員)	宍道薫 (9.1-)
(事務助手)	大澤友香
(研究生)	菅野彩佳, 樋口京香, 中野静香 (4.13-), 平林俊太郎 (9.14-), マンスフィールド スティーブ 聡, 村松永彬, 丸山貴志, 米津好乃, 杉聡美, 上仲みずき, 平尾佳乃, 山岸浩 (9.1-), 篠田真有 (1.25-), 木村智也 (1.25-), 渡辺晴輝 (3.1-)

II. 研究活動

1) 神経の発達や変性過程における免疫系、脈管系の基礎的研究と病態への応用

脳内の免疫システムは神経新生, グリア新生など脳の発達過程に関与すること, 発達期における脳内炎症が脳発達障害の発症に繋がることを示してきた. 今年度は, 発達期の脳内炎症に伴う脳発達障害の発症に関わる神経回路の可塑的变化を同定し, その原因となる細胞と候補遺伝子を特定した. また, ミクログリアにおける自閉症スペクトラム障害の原因遺伝子がオリゴデンドロサイトの分化に関わることを明らかにした. (Takanezawa et al., *Sci. Rep.*, 2021). さらに, 脳発達障害や認知症の脳血管における遺伝子発現変化を解析し, 病態に関連する遺伝子を抽出した. (村松里, 田辺, 植田, 樋口, 平尾, 杉, 上仲, 平林)

2) 生体ネットワークを基軸とした脳神経疾患の病態解明

脳神経疾患の病態は, 血中因子や神経伝達による全身性の生体ネットワークを通して制御されている. 我々は, 多発性硬化症, 筋萎縮性側索硬化症, 脊髄損傷を対象に病態を修飾する生体ネットワークの分子機構の解明に取り組んでいる. 今年度は, 脱髄疾患における再髄鞘化に関わる新規遺伝子を同定した (Uyeda et al., *Glia*, 2021). また, CRISPR-Cas9 システムや薬理学的な解析から神経の再生を阻害する血管周囲細胞の増殖を促進する血中因子を特定した. さらに, 生体ネットワークの形成に寄与する神経の伝達を遮断することで, 多発性硬化症モデル動物の病態が抑制されることを見出した. (村松里, 田辺, 全, マンスフィールド, 村松永, 丸山, 米津, 山岸, 篠田, 木村, 渡辺)

3) 哺乳動物機能性 RNA に関する基礎と応用研究

様々な生命機能や生命反応に関わる機能性 RNA 分子を解析し, 有望な機能性 RNA 分子を疾患の治療や予防に役立てるための研究開発を行っている. 本年度は, 筋分化・筋再生に関わる機能性 RNA, マイクロ RNA199 (miR-199) の作用機序の解明と疾患モデル動物を用いた治療効果の検討を行った. また, 神経変性疾患に関わる遺伝子の機能解析と神経突起形成に関する研究も推進させた. さらに, 血液中の細胞外核酸とそれを包含する小胞, エクソソームについての研究も進めた.

(北條浩彦)

Ⅲ. 社会的活動に関する評価

- 1) 大阪大学招へい教授 (村松里衣子)
- 2) 東京農工大学, 早稲田大学, 明治薬科大学 客員教授 (村松里衣子)
- 3) 千葉大学医学部, 北里大学 非常勤講師 (村松里衣子)
- 4) AMED 国際事業部 Interstellar Initiative 課題評価委員会委員長 (村松里衣子)
- 5) AMED 脳とこころの研究推進プログラム 精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト 課題評価委員会委員(村松里衣子)
- 6) 科学技術専門家ネットワーク専門調査官 (田辺章悟)
- 7) 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
- 8) 名古屋大学非常勤講師(北條浩彦)

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著論文

- 1) Uenaka M, Uyeda A, Nakahara T, Muramatsu R: LPA2 promotes neuronal differentiation and neurite formation in neocortical development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 598: 89-94, 2021
- 2) Uyeda A, Quan L, Kato Y, Muramatsu N, Tanabe S, Sakai K, Ichinohe N, Kawahara Y, Suzuki T, Muramatsu R: DDAH1 as a novel regulator of oligodendrocyte differentiation in the central nervous system remyelination. *Glia*, 69: 2591-2604, 2021.
- 3) Takanezawa Y, Tanabe S, Kato D, Ozeki R, Komoda M, Suzuki T, Baba H, Muramatsu R: Microglial ASD-related genes are involved in oligodendrocyte differentiation. *Sci. Rep.*, 11: 17825, 2021
- 4) Gunarta IK, Yuliana D, Erdenebaatar P, Kishi Y, Boldbaatar J, Suzuki R, Odongoo R, Davaakhuu G, Hohjoh H, Yoshioka K: c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)/stress-activated protein kinase-associated protein 1 (JSAP1) attenuates curcumin-induced cell death differently from its family member, JNK-associated leucine zipper protein (JLP). *Drug Discov Ther*, 15: 66-72, 2021.

(2) 総説

- 1) Saitoh SS, Tanabe S, Muramatsu R: Circulating factors that influence the central nervous system remyelination. *Curr. Opin. Pharmacol.* 62: 130-136, 2021.
- 2) Quan L, Uyeda A, Muramatsu R. Central nervous system regeneration: the roles of glial cells in the potential molecular mechanism underlying remyelination. *Inflamm. Regen.* 42: 7, 2021.
- 3) Manu MS, Hohjoh H, Yamamura T: Extracellular Vesicles as Pro- and Anti-inflammatory Mediators, Biomarkers and Potential Therapeutic Agents in Multiple Sclerosis. *Aging Dis*, 12: 1451-1461, 2021.

(3) 著書

- 1) 田辺 章悟, 村松 里衣子: 脳内免疫システムによる脳発達の制御機構と病態への応用, 日本薬理学雑誌, 156: 81-84, 2021.
- 2) 北條浩彦: 核酸の基礎知識と PCR の基本原理その他. 北條浩彦 編: リアルタイム・デジタル PCR 実験スタンダード. 羊土社, 東京, pp8-41, 2022.
- 3) 米津好乃, 三澤日出巳, 村松里衣子: 血液を介した臓器連関ネットワークによる神経回路修復の制御, 実験医学増刊「神経免疫メカニズムと疾患」39: 86-92, 2021.
- 4) 樋口京香, 村松里衣子: 神経回路の修復における血管周囲細胞の寄与, 日本薬理学雑誌, 156: 403, 2021.

2. 学会・研究会における発表

(1) 学会特別講演, 教育講演, シンポジウム, ワークショップ, パネルディスカッション等

- 1) 村松里衣子: 加齢に伴う脳修復力低下のメカニズム, 日本薬学会第 142 年会, オンライン, 2022.3.27
- 2) 村松里衣子: 臓器間ネットワーク制御: 病態生理の理解から創薬へ, 第 99 回日本生理学会大会, オンライン, 2022.3.17
- 3) 村松里衣子: 血管を介した脳神経回路の修復制御機構, 29 回日本血管生物医学会学術集会, シンポジウム, オンライン, 2021.12.10
- 4) 村松里衣子: 脳の神経回路の修復メカニズム, 第 44 回日本分子生物学会, ワークショップ, 横浜, 2021.12.1
- 5) 村松里衣子: 中枢神経系の恒常性維持解明を目指す多角的研究, 第 94 回日本生化学会大会, オンライン, 2021.11.4
- 6) 村松里衣子: 老化によって衰える脳の修復力を回復させるメカニズム, 第 64 回日本神経化学学会大会, オンライン, 2021.9.30
- 7) 村松里衣子: 神経, 免疫, 内分泌システム連関による脳神経回路の修復・老化の制御, 第 4 回医薬品開発研究センターシンポジウム「脳と創薬」, 特別講演 (オンライン), 2021.8.6
- 8) 村松里衣子: 神経回路修復の四次元制御, 第 44 回日本神経科学会, 神戸, 2021.7.29
- 9) Rieko Muramatsu: Age-dependent remyelination capacity is mediated by apelin-APJ signaling, 16th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, オンライン, 2021.12.13
- 10) 村松里衣子: 脳神経回路の修復メカニズム, 第 64 回神経内科懇話会, 招待講演, 東京, 2021.7.10
- 11) Rieko Muramatsu: Circulating factor drives central nervous system regeneration. The Uehara International Symposium 2021, オンライン, 2021.6.7

(2) 一般演題

- 1) Shogo Tanabe, Yuta Takanezawa, Rieko Muramatsu: Microglial ASD-related genes are involved in oligodendrocyte differentiation. 第 23 回韓日薬理学合同セミナー, オンライン, 2021.6.25
- 2) Manu Mallahalli, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Gut microbiota regulated miRNA in pathogenesis of Multiple sclerosis. 第 50 回日本免疫学会学術集会, 奈良, 2021.12.9

- 3) 清水英雄, 北條浩彦: FXR1 and DLG4 may play important roles in neurite formation : FXR1 と DLG4 は神経突起形成に重要な働きを持つ.第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021.12.1
- 4) 清水英雄, 北條浩彦: FXR1 and PSD95 may play important roles in neurite formation : FXR1 と PSD95 は神経突起形成に重要な働きを持つ.第 44 回日本神経科学大会/第 1 回 CJK 国際会議, オンライン, 2021.07.29
- 5) 樋口京香, 田辺章悟, 成田年, 村松里衣子: 新規中枢神経再生因子の探索, 第 64 回日本神経化学学会大会, オンライン, 2021.9.30-10.1
- 6) 樋口京香, 田辺章悟, 成田年, 村松里衣子: 神経細胞内在的に軸索伸長を制御する新規因子の探索, 第 144 回日本薬理学会関東部会, オンライン, 2021.6.5

(3) 研究報告会

- 1) 村松里衣子: 筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御, AMED 脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト) キックオフ兼進捗報告会, オンライン, 2021.11.17
- 2) 村松里衣子: 劣化した神経組織修復機構の復旧, 令和 3 年度 適応・修復領域 若手主体の会議, オンライン, 2021.8.28
- 3) 北條浩彦, 関口正幸, 岡田尚巳: 筋分化・筋再生誘導能を持ったマイクロ RNA を基盤とする筋疾患治療用新規 RNA 医薬の開発: 2020 年度 AMED 成果報告会「疾患克服への挑戦」, オンライン, 2021.6.7.

(4) その他

- 1) 村松里衣子: 脳の傷害と修復のメカニズム, 明治薬科大学キックオフミーティング, オンライン, 2022.3.3
- 2) 村松里衣子: 免疫・血管・内分泌システムによる中枢神経系の修復制御, 千葉大学セミナー, 千葉, 2021.12.23
- 3) 田辺章悟: 生体ネットワークの操作による多発性硬化症の病態制御, AMED 難治性疾患実用化研究事業 若手ヒアリング, オンライン, 2022. 2.25
- 4) 丸山貴志, 田辺章悟, 鈴木立紀, 村松里衣子: 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおけるオリゴデンドロサイト細胞死に対する遊離脂肪酸の作用, 東京理科大学パラレル脳センシング技術研究部門第一回公開シンポジウム, 千葉, 2021.12.4

(5) 班会議

- 1) 村松里衣子: 劣化した脳神経組織修復システムの復旧, 2021 年度 AMED 適応・修復領域 領域会議, オンライン, 2022.1.17
- 2) 村松里衣子: 免疫系の若返りによる脳可塑的变化の誘導, 学術変革領域臨界期生物学脳の若返りによる生涯可塑性誘導-iPlasticity-臨界期機構の解明と制御班会議, オンライン, 2022.1.14
- 3) 田辺章悟, 村松里衣子: 炎症性免疫系細胞による脳発達障害の病態形成機構, ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明班 班会議, オンライン, 2022.2.24
- 4) 田辺章悟, 村松里衣子: 組織 1 細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築, JH 横断的研究推進費課題研究班会議, オンライン, 2021.11.12

- 5) Mallahalli Manu, Hirohiko Hohjoh, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura: Gut microbiota regulates CNS inflammation through microRNA in experimental autoimmune encephalomyelitis: 精神・神経疾患研究開発費「難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発」(主任研究者：山村 隆) 令和3年度班会議, オンライン, 2021.12.16.
- 6) 植田亮子, 村松里衣子：新規の髄鞘修復因子の探索, 疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発研究班会議, オンライン, 2021.11.27

3. 講演

- 1) 北條浩彦：加齢に伴って減少する血中マイクロ RNA199 は筋肉の再生や筋萎縮抑制そして筋疾患治療に効果がある. リエゾンラボ研究会, 熊本大学, 熊本, 2021.10.08.

4. 学会活動(学会主催, 学会役員, 座長, 編集委員等)

(1) 学会役員

- 1) 日本薬理学会理事 (村松里衣子)
- 2) 日本神経化学会理事, ダイバーシティ推進委員会委員長, 法人化推進委員, 倫理委員(村松里衣子)
- 3) 第96回日本薬理学会年会プログラム委員(村松里衣子)
- 4) 第100回日本生理学会プログラム委員(村松里衣子)
- 5) Neuro2022 プログラム副委員長(村松里衣子)
- 6) 第94回日本生化学大会プログラム委員(村松里衣子)

(2) 座長

- 1) 村松里衣子：臓器間ネットワーク制御：病態生理の理解から創薬へ, 第99回日本生理学会大会, オンライン, 2022.3.18
- 2) 村松里衣子：神経発生から神経再生・修復へ, 第64回日本神経化学会大会, オンライン, 2021.9.30
- 3) 村松里衣子：障害脳の多角的攻略, 第44回日本神経科学会, 神戸, 2021.7.29

(3) 学会誌編集委員等

- 1) 日本神経科学学会 神経科学ニュース編集委員会委員 (村松里衣子)

5. 受賞

- 1) 第5回 AMED 理事長賞 (村松里衣子)
- 2) 第23回韓日薬理学合同セミナーePoster 優秀発表賞 (田辺章悟)

V. 競争的研究費獲得状況

	研究者氏名	主任, 代表, 分担の別	研究課題名	研究費の区分	研究費 交付機関
神経薬理研究部	村松里衣子	研究代表者	脳神経回路の修復機構の統合的理解	文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) (一般)	文部科学省
	村松里衣子	研究代表者	免疫系の若返りによる脳可塑的变化の誘導	文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A) 公募研究	文部科学省
	村松里衣子	研究代表者	臓器連関に基づく脳血管傷害の予測と医療応用	文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) (特設)	文部科学省
	村松里衣子	研究代表者	劣化した神経組織修復システムの復旧	AMED-PRIME	日本医療研究開発機構
	村松里衣子	研究代表者	筋萎縮性側索硬化症における神経変性誘導機序の同定とその制御	AMED脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト)	日本医療研究開発機構
	村松里衣子	研究分担者	組織1細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築	令和3年度 JH 横断的研究推進費	JH
	村松里衣子	研究代表者	脳-末梢連関による生体恒常性の維持とその破綻	公益財団法人上原記念生命科学振興財団 研究奨励金	上原記念生命科学振興財団
	村松里衣子	研究代表者	血液による中枢神経障害後の瘢痕形成機構の解明	公益財団法人先進医薬研究振興財団 令和2年度「血液医学分野 一般研究助成金」	公益財団法人先進医薬研究振興財団
	村松里衣子	研究代表者	神経回路の再生を制御する全身性因子の探索	公益財団法人薬理研究会 第22回2020年度研究助成	公益財団法人薬理研究会
	村松里衣子	研究代表者	脳神経回路の修復するを制御するメカニズムの解明	公益財団法人日本脳神経財団 2020年度一般研究助成	公益財団法人日本脳神経財団
	村松里衣子	研究代表者	臓器連関を介した多発性硬化症の病態形成メカニズムの解明	公益財団法人大樹生命厚生財団 医学研究助成	公益財団法人大樹生命厚生財団
	村松里衣子	研究代表者	脳の外部環境因子による自閉症の病態形成機構の解明	公益財団法人第一三共生命科学振興財団 研究助成	公益財団法人第一三共生命科学振興財団
	村松里衣子	研究代表者	筋萎縮性側索硬化症の病態形成を担う新規脳領域の同定	公益財団法人アステラス病態代謝研究会	公益財団法人アステラス病態代謝研究会
	村松里衣子	研究代表者	神経回路の再生阻害因子の探索とその制御	公益財団法人武田振興財団 医学系研究助成	公益財団法人武田振興財団
	田辺章悟	研究代表者	脳内免疫システムの破綻がもたらす脳発達障害の病態機序の解明	文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)	文部科学省

	研究者氏名	主任, 代表, 分担の別	研究課題名	研究費の区分	研究費 交付機関
	田辺章悟	研究代表者	脳内免疫の老化を起点として 認知症病態の解明	文部科学省学術研究助成基 金助成金 挑戦的研究（萌 芽）	文部科学省
	田辺章悟	研究代表者	生体ネットワークの操作によ る多発性硬化症の病態制御	AMED 難治性疾患実用化 研究事業	日本医療研 究開発機構
	田辺章悟	研究代表者	中枢神経系の再生を阻害する 生理活性物質の探索	公益財団法人テルモ生命科 学振興財団	テルモ生命 科学振興財 団
	田辺章悟	研究代表者	脳内免疫システムの異常によ る脳発達障害の病態機構	公益財団法人上原記念生命 科学振興財団 研究奨励金	上原記念生 命科学振興 財団
	田辺章悟	研究代表者	血中由来因子を標的とした中 枢神経系の再生療法の開発	公益財団法人持田記念医薬 薬学振興財団	テルモ生命 科学振興財 団
	北條浩彦	研究分担者	腸内細菌叢を介した神経炎 症・変性・神経発達障害の修飾 機序に関する研究	AMED-CREST （革新的先端研究開発支援 事業）	日本医療研 究開発機構
	北條浩彦	分担研究者	難治性神経疾患における免疫 病態の解明と診断・治療法開 発	精神・神経疾患研究開発費	国立精神・ 神経医療研 究センター
	清水英雄	研究代表者	初代培養を用いた同腹仔のハ ンチントン病モデルと野生型 間の神経脆弱性の定量比較	文部科学省学術研究助成基 金助成金 若手研究	日本学術振 興会
	植田堯子	研究代表者	血中エクソソームを基軸とし た自閉症スペクトラム障害の 病態理解	文部科学省学術研究助成基 金助成金 若手研究	日本学術振 興会
	植田堯子	研究代表者	自閉症スペクトラム障害にお ける血液由来因子を介した病 態制御機構に関する研究	公益財団法人川野小児医学 奨学財団 若手研究助成	川野小児医 学奨学財団

1 2. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

遺伝子疾患研究部は、主にマウス・イヌなどの神経筋疾患動物モデルに加え、尿由来細胞(Urine derived cells: UDCs)や骨格筋幹細胞などを用いて、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)をはじめとする遺伝性神経・筋難病の発症や病態の分子メカニズム解明研究を行っている。更に、これらの研究によって得られた知見を基に新たな治療法の開発に取り組んでいる。本年度はAMED等からの複数の大型競争的資金獲得を原資に、英文原著論文8報、著書1報、総説15報を発表した。特筆すべき成果として、遺伝性神経・筋疾患の治療法開発を目的として、データベースおよび機械学習モデルに基づいたエクソン・スキップ予測システムであるeSkip-Finder (<https://eskip-finder.org/cgi-bin/input.cgi>)を世界で初めて開発・公開したことである。このデータベースは遺伝性神経・筋疾患などに対するエクソン・スキップ薬の配列とその効果をリンクさせた世界最大のデータベースであり、機械学習モデルによってエクソン・スキップ候補薬の迅速な設計を可能にした。

トランスレーショナル研究成果として、日本新薬(株)、NCNP病院、トランスレーショナル・メディカルセンター(TMC)および鹿児島大学病院と連携してアンチセンス核酸医薬品の開発を進め、世界初のエクソン44スキップ薬であるNS-089/NCNP-02を用いた医師主導治験パート2の投与と解析を終了し、治験総括書を提出した。医師主導治験パート2では、世界最高のジストロフィン発現回復レベル(80 mg/kg/wk, 24週間投与群で正常の約15%)を達成した。この成果を2022年3月13日～16日(米国時間)で開催のMuscular Dystrophy Associationカンファレンスで発表すると共に、プレスリリースした。

一方、基礎的な研究としてDMDの脳・筋病態解明研究を初め、UDCsやES/iPS細胞を用いた創薬研究などを意欲的に継続している。東京医科歯科大学、東京農工大学、東京理科大学との連携により、大学院博士課程2名および修士課程2名、学部生2名を研究室に受け入れた。長年の共同研究先である日本新薬(株)から研究員1名を常駐で受け入れ、DMD由来細胞を用いたマルチエクソン・スキップの研究を共同で行っている。加えて、我が国の筋疾患治療研究の拠点として、一時的に多くの研究者を受け入れ、共同研究を推進した。

研究部の産官学連携推進の取り組みとして、精神・神経疾患研究開発費の活動に加えて、複数の国内製薬企業関係者と希少疾患カンファレンスの枠組みを2020年度から創設し(事務局は遺伝子疾患治療研究部内)、本年度も11月27日の年会には多くの産官学患の関係者が参加した。

研究部の国際的共同研究推進の取り組みとして、アルバータ大学の横田俊文教授、オックスフォード大学のMatthew Wood博士、カロリンスカ研究所のSamir EL Andaloussi博士らと密に連携し、核酸医薬やゲノム編集のデリバリー研究などを鋭意推進した。ロンドン大学のFrancesco Muntoni教授らとの共同研究においては、ジストロフィン・アイソフォームと運動機能の関連について論文化できた。EUのDMD脳研究コンソーシアムに継続的に参加し、パリ大学のCyrille Vaillend教授、ベルサイユ大学のAur lie Goyenvalle教授らと引き続き議論を行なっている。以上の通り、新型ウイルス禍による制限が継続された中においても、積極的な国際交流を図る事ができた。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。

(部 長) 青木吉嗣
(室 長) 今村道博, 鈴木友子, 本橋紀夫
(併 任 研 究 員) 森まどか, 本橋裕子

- (客 員 研 究 員) 石井亜紀子, 尾方克久, 中村昭則, 横田俊文, 越後谷裕介, 齊藤崇, 岡田尚巳, 谷端淳, 稲田全規, 笠原優子(～R3.7.31), 倉岡睦季, Joel Nordin, 堀田秋津, 澤田泰宏, 喜納裕美, 上住聡芳, 木村公一, 関口正幸, 小林正典, Maria Tsoumpra
- (リサーチフェロー) 峰岸かつら, William Jennings Valentine Chaitra Sathyaprakash (R3.6.1～)
- (科 研 費 研 究 員) 竹村英子, 竹内絵理, Saifullah (R3.10.1～)
- (科研費研究補助員) 寺田玲子, 大久保陽子, 白鳥美佳 (R3. 7.1～), 森智子 (R3.8.1～)
- (外 来 研 究 員) 渡辺直樹, 戸根悠一郎, 穂積裕幸, 蒔田幸正, 鞭馬奏萌, 篠田昂樹, 橋本泰昌 (学振 DC), 松原拓真 (R3.8.3～), 岡田直樹 (R3.8.3～)
- (センター研究補助員) 森智子 (～R3.7.31)
- (センター事務助手) 藤本眞美 (～R3.7.31)
- (科 研 費 事 務 助 手) 藤本眞美 (R3.8.1～), 寺村菜津子
- (研 究 生) 細川元靖, 佐藤充人, 丸山友輔, 松延道生, 邦武克彦, 福島雄大, DU Xuan, ポサダス・エレラ・ギジェルモ, 溝部吉高, 野上健一郎 (R3.5.1～) (以上, 研究生)
- 大越一輝 (R3. 11.1～), 立堀知奈 (R3.11.9～) (以上, 研究見習生)

II. 研究活動及び研究紹介

(1) 筋ジストロフィーをはじめとする神経・筋疾患の病態・治療研究

基礎研究成果：

DMD では、ジストロフィンの短いアイソフォームである Dp140 欠損により自閉症スペクトラム障害を有意に呈しやすいことが知られているが、橋本らは Dp140 の欠失により脳の扁桃体エリアにある神経細胞で興奮性シナプス機能が低下し、マウス同士のコミュニケーション異常が起こることを明らかにした。さらに、Dp140 の発現を回復させることでこれら異常が改善することが明らかとなった (Prog Neurobiol. 2022)。本成果を受けて、橋本は第7回日本筋学会学術集会で Student Award 優秀賞を受賞した。加えて、ロンドン大学の Francesco Muntoni 教授らとの共同研究において Dp140 を含めたジストロフィンの短いアイソフォーム欠失と運動機能が関連する可能性を見出し論文化した (J Cachexia Sarcopenia Muscle., 2022)。

松延, 本橋らは, Cav3 発現抑制した筋芽細胞を用いて解析を行い, Cav3 は筋管形成や解糖系代謝に関与する事, 更に筋小胞体のリアノジン受容体と近接し相互作用する事で細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する可能性を見出す事ができ, 国際誌に投稿した (Under revision)。Valentine らは, 国立国際医療研究センターと共同で DMD 骨格筋を用いたリポドミクス解析を実施し, DMD 骨格筋の細胞膜脂質組成は正常筋と比較すると大きく異なることを示し論文化した (Front Physiol., 2022)。

理化学研究所計算科学研究センターおよびアルバータ大学と国際共同研究チームを形成し, 遺伝性神経・筋疾患の治療法開発を目的とした エクソン・スキップのデータベースおよび機械学習モデルに基づいた予測システムである eSkip-Finder を構築し, 公開に至った。このデータベースは遺伝性神経・筋疾患などに対するエクソン・スキップ薬の配列とその効果をリンクさせたデータベースであり, 機械学習モデルによるエクソン・スキップ薬の効果を予測する機能も有している為, 今後のエクソン・スキップ薬の開発において中核的な役割を果たすことが期待される (Nucleic Acids Res., 2021)。

(2) 核酸医薬開発研究

エクソン・スキップ薬の開発については、世界初のエクソン 44 スキップ薬である DMD 治療薬 NS-089/NCNP-02 の開発を、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ C の支援を受けて進めた。2019 年 11 月より開始した医師主導治験パート 1 (First In Human 試験) およびパート 2 の全ての投与と解析を完了した。2022 年 3 月に開催された Muscular Dystrophy Association カンファレンスで成果発表のうえ、プレスリリースした (<https://www.ncnp.go.jp/topics/2022/20220317p.html>)。本薬の特長は、モルフォリノ核酸であることによる高い安全性に加えて、特許出願技術である新規高活性配列探索法を用いて開発した配列連結型のモルフォリノ核酸製剤であることに由来する高いエクソン・スキップ活性である。今回の治験は NCNP 病院と鹿児島大学病院で 6 例の DMD 患者に対して行われ、主要評価項目である安全性の他、NS-089/NCNP-02 投与後の薬物動態、ジストロフィンタンパク質の発現、および運動機能評価等の有効性について検討を行った。その結果、NS-089/NCNP-02 の投与により、ジストロフィンタンパク質の発現回復、および運動機能の維持又は改善傾向が示唆された。これらの結果から本剤は DMD に対する治療効果が期待でき、引き続き上市を目指した次相治験へと準備を進めている。

siRNA 医薬については、AMED 難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、峰岸らは大阪大学等と共に、筋強直性ジストロフィーに対する筋指向性脂質付加 siRNA 医薬品の実用化に関する探索研究を進めた。

AMED 創薬基盤推進研究事業では、東京大学工学部と連携し、筋組織への核酸医薬デリバリーに向けたポリマー型リガンドの開発を進め、成果の論文化を行った (Journal of Controlled Release., 2022)。

AMED 医療分野研究成果展開事業では、京都大学 iPS 細胞研究所と連携し、DMD に対するナノ DDS を用いたゲノム編集治療法の開発を進め、臨床試験実施に向けた道筋をつけた。

(3) ヒト細胞を用いた疾患モデル化と病態・治療研究

邦武らは、無侵襲に繰り返し採取できる尿由来細胞 (Urine derived cells: UDCs) の樹立技術を確立した。さらに、東京大学メディカル情報生命専攻と連携して、シングルセル RNA-seq および ATAC-seq により UDC 細胞集団の詳細な解析を行った。

NS-089/NCNP-02 の医師主導治験の被験者から UDCs、初代筋芽細胞、初代線維芽細胞を樹立し、それぞれの細胞種における *in vitro* エクソン 44 スキップの詳細な検定に成功した。UDCs から運動ニューロンを樹立する技術をほぼ確立し、大越らは神経筋接合部作製に着手した。

大規模な国内外の研究者との共同研究ネットワークを構築し、ヒト 3D 細胞培養研究を展開する準備を進めた。ヒト ES 細胞使用研究施設認定を文部科学省から受けた。

(4) ヒト iPS 細胞を活用した再生医療と創薬研究

鈴木らは AMED 「疾病特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」事業に参加し、カルシウムホメオスターシスの破たんが病態の中心にあると考えられる筋疾患患者から樹立した iPS 細胞を用いて病態研究・創薬研究を行っている。竹村は STIM1 遺伝子変異がある Tubular Aggregate Myopathy (TAM) の患者から iPS 細胞を樹立し、研究グループで開発したプロトコルを用いて骨格筋細胞を誘導した。患者細胞では Store-operated calcium entry (SOCE) が低下していたが、それを回復させる薬剤を見出し、その機序を解析中である。野上は、筋小胞体 SERCA の活性化剤が Duchenne 型筋ジストロフィーのモデルマウスの筋変性・壊死を抑制し、筋力を回復することを見出し、今年度、原著論文を国際誌に発表した (Hum Mol Genet; 30:1006-1019, 2021)。再生医療分野では、丸山がプロスタグランジン E2 の受

容体が骨格筋幹細胞である筋衛星細胞の維持に必須であることを明らかにした（論文投稿中）。また、Elhussieny は、ヒト iPS 細胞から誘導した間葉系幹細胞が、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター（uPAR）を分泌することでヒト筋前駆細胞の骨格筋への移植効率を上げることを明らかにし、国際誌に発表した（Stem Cell Res Ther. 12:532, 2021）。

(5) 中型モデル動物を用いた筋ジストロフィーの病態・治療研究

昨年度の施設改修工事により約半分にまで縮小していた筋ジストロフィー犬コロニーの飼育規模を改修前の状態にまで回復した。コロニーはゴールデンレトリバーを起源とするため、得られた産子を純系ビーグルと交配することによりビーグル化を進めているが、本年度に得られた産子は全て 10 世代以上のコンジェニックビーグルとなった。産子のうち実験機会の少ない雌正常犬については本年度も外部教育機関への譲渡を行なった。

重篤な筋症状を示すデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、およそ 3 割に自閉スペクトラム症や不安障害などの中枢神経症状が認められるため、中枢神経系におけるジストロフィンタンパク質の機能が注目される。竹内はこれを解析するため、筋ジストロフィー犬を対象に新たな実験系を飼育施設内に構築し研究を進めている。また、施設改修により中断していたアルバータ大学の横田俊文研究室との治療法開発の研究を再開し、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた CRISPR/Cas9 システムの全身投与治療の有用性について長期的視点による基盤的研究を行なっている。

今村は、九州大学と静岡県畜産技術研究所との共同研究として、ゲノム編集で作出したマイクロブタの骨格筋および心筋の解析を進め、成果に関する論文発表を進めた。

Ⅲ. 社会的活動

(1) 行政等への貢献

- 1) デンマーク大使館主催会合. 青木吉嗣: 神経学とメンタルヘルス. 10.11.2021
- 2) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020, 総論. 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁: 日本神経学会将来構想委員会. 臨床神経学 61(11) 709-721. 11.2022

(2) 市民社会への貢献

- 1) 本橋紀夫: 2021 年度 筋ジストロフィー研究班 合同班会議 市民公開講座. 「筋ジストロフィー治療の現在と未来」. オンライン開催, 1.13.2022
- 2) 邦武克彦, 大越一輝, 竹内絵理: 研究紹介（選択制）・研究者との交流 「心弾む遺伝子治療～exon "skipping" therapy～」. オンライン開催, 2.26.2022
- 3) 青木吉嗣: 日本筋ジストロフィー協会全国大会. 疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. オンライン開催, 6.27.2021
- 4) 青木吉嗣: 希少疾患カンファランス年会. オンライン開催, 11.27.2021
- 5) 青木吉嗣: Remudy 通信 29 号 「国産初の筋ジストロフィー治療薬が登場」

(3) 専門教育への貢献

- 1) 青木吉嗣: 学部 3 年生講義. 筋研究のフロンティア(疾患病態と治療) (3・4 限). 東京 (東京農工大学), 7.22.2021
- 2) 青木吉嗣: Introduction to Medical Science, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases. Part I-III. 早稲田大学理工学術院国際クラス 集中講義. 東京 (早稲田大学), 10.16.2021, 10.23.2021, 10.30.2021
- 3) 青木吉嗣: 東京農工大学大学院 生命フロンティア特論 I. 神筋研究のフロンティア(疾患病態と治療). 東京 (東京農工大学), 7.14.2021

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著 (Publication)

- 1) Chesshyre M, Ridout D, Hashimoto Y, Ookubo Y, Torelli S, Maresh K, Ricotti V, Abbott L, Gupta VA, Main M, Ferrari G, Kowala A, Lin YY, Tedesco FS, Scoto M, Baranello G, Manzur A, Aoki Y, Muntoni F: Investigating the role of dystrophin isoform deficiency in motor function in Duchenne muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 13(2): 1360–1372. Apr. 2022
- 2) Valentine WJ, Mostafa SA, Tokuoka SM, Hamano F, Inagaki NF, Nordin JZ, Motohashi N, Kita Y, Aoki Y, Shimizu T, Shindou H: Lipidomic Analyses Reveal Specific Alterations of Phosphatidylcholine in Dystrophic Mdx Muscle. *Front Physiol*. 12: 698166. Jan. 2022
- 3) Aoki Y, Rocha C, Lehto T, Miyatake S, Johansson H, Hashimoto Y, Nordin J, Mager I, Aoki M, Graham M, Sathyaprakash C, Roberts T, Wood M, Behlke M, Andaloussi S: Fine Tuning of Phosphorothioate Inclusion in 2' -O-Methyl Oligonucleotides Contributes to Specific Cell Targeting for Splice-Switching Modulation. *Front Physiol*. 12: 689179. Oct. 2021
- 4) Chiba S, Lim KRQ, Sheri N, Anwar S, Erkut E, Shah MNA, Aslesh T, Woo S, Sheikh O, Maruyama R, Takano H, Kunitake K, Duddy W, Okuno Y, Aoki Y, Yokota T: eSkip-Finder: a machine learning-based web application and database to identify the optimal sequences of antisense oligonucleotides for exon skipping. *Nucleic Acids Res*. 2(49(W1)): W193-W198. Jul. 2021
- 5) Takizawa H, Takeshita E, Sato M, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Mori-Yoshimura M, Takahashi Y, Komaki H, Aoki Y: Highly sensitive screening of antisense sequences for different types of DMD mutations in patients' urine-derived cells. *J Neurol Sci*. 423:117337. Apr. 2021
- 6) Elhussieny A, Nogami K, Sakai-Takemura F, Maruyama Y, Takemura N, Soliman WT, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells improve the engraftment of myogenic cells by secreting urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR). *Stem Cell Res Ther*. 12(1): 532. Oct. 2021
- 7) Nogami K, Maruyama Y, Sakai-Takemura F, Motohashi N, Elhussieny A, Imamura M, Miyashita S, Ogawa M, Noguchi S, Tamura Y, Kira JI, Aoki Y, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Pharmacological activation of SERCA ameliorates dystrophic phenotypes in dystrophin-deficient mdx mice. *Hum Mol Genet*. 30(11): 1006-1019. May. 2021
- 8) Minegishi K, Rothé B, Komatsu KR, Ono H, Ikawa Y, Nishimura H, Katoh TA, Kajikawa E, Sai X, Miyashita E, Takaoka K, Bando K, Kiyonari H, Yamamoto T, Saito H, Constam DB, Hamada H:

Fluid flow-induced left-right asymmetric decay of Dand5 mRNA in the mouse embryo requires a Bicc1-Ccr4 RNA degradation complex. *Nat Commun.* 12(1):5482. Jul. 2021

(2) 著書 (Books)

- 1) 青木吉嗣, 宮田完二郎: 中分子創薬に向けた DDS 開発の新展開 シーエムシー出版. Mar. 2022

(3) 総説 (Review)

- 1) Aoki Y, Wood MJA: Emerging Oligonucleotide Therapeutics for Rare Neuromuscular. *J Neuromuscul Dis.* 8(6):869-884. 2021
- 2) Kuraoka M, Aoki Y, Takeda S: Development of outcome measures according to dystrophic phenotypes in canine X-linked muscular dystrophy in Japan. *Exp Anim.* 70(4):419-430. Nov. 2021
- 3) Mochizuki H, Aoki M, Ikenaka K, Inoue H, Iwatsubo T, Ugawa Y, Okazawa H, Ono K, Onodera O, Kitagawa K, Saito Y, Shimohata T, Takahashi R, Toda T, Nakahara J, Matsumoto R, Mizusawa H, Mitsui J, Murayama S, Katsuno M, the Future Vision Committee of Japanese Society of Neurology, Aoki Y, Ishiura H, Izumi Y, Koike H, Shimada H, Takahashi Y, Okuda T, Nakajima H, Hatano T, Misawa S, Watanabe H: Recommendations (Proposal) for promoting research for overcoming neurological diseases 2020. *Rinsho Shinkeigaku.* 61(11):709-721. Nov. 2021
- 4) Valentine WJ, Yanagida K, Kawana H, Kono N, Noda NN, Aoki J, Shindou H : Update and nomenclature proposal for mammalian lysophospholipid acyltransferases, which create membrane phospholipid diversity. *J Biol Chem.* 298(1): 101470. Jan. 2022
- 5) 橋本泰昌, 青木吉嗣: 特集 新組織学シリーズ II: 骨格筋-今後の研究の発展に向けて III. 骨格筋を障害する疾患の注目すべき病態 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの中枢神経障害. 生体の科学 72(6) 565-568. Dec. 2021
- 6) 橋本泰昌, 國石洋, 関口正幸, 青木吉嗣: エクソン 53 スキップ療法は DMD モデルマウスの社会性行動異常と扁桃体シナプス異常を改善させる. 神経治療学 38(6) S287-S287. Dec. 2021
- 7) 峰岸かつら, 青木吉嗣: 本年の動向 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの核酸医薬を用いたエクソン・スキップ治療. Annual Review 神経 2021 74-80. Jun. 2021
- 8) 青木吉嗣: 筋ジストロフィーに対する国産初の核酸医薬品創出デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. 脳と発達 53(Suppl.) S159-S159. May. 2021
- 9) 木村公一, 大門雅夫, 青木吉嗣: 【二次性心筋症-Present and Future】収縮不全を主徴とする二次性心筋症 遺伝子治療時代の筋ジストロフィー心筋症. 医学のあゆみ 277(5) 406-412. May. 2021
- 10) 青木吉嗣: 遺伝性筋疾患のトランスレーショナルリサーチ. 神経治療学 38(6) S108-S108. 2021
- 11) 橋本泰昌, 青木吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. 神経治療学 38(3) 270-273. 2021
- 12) 青木吉嗣: 精神・神経トピックス(10-1)筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療-デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する国産初の核酸医薬品が実用化-. 医療の広場 61(9). 2021
- 13) 青木吉嗣, 中森雅之: 神経疾患を克服する-わが国の戦略(2)C.各論: 神経疾患研究の現状の課題と展望 (2)筋疾患. Clinical Neuroscience 39(10). Mar. 2021
- 14) 青木吉嗣, 宮田完二郎: 次世代中分子創薬における DDS の実用化と展望 筋ジストロフィーに対する次世代核酸医薬の実用化と展望. 月刊ファインケミカル 50(6). 2021

- 15) 竹村英子, 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療研究の歴史 (4) 筋ジストロフィーに対する筋幹細胞移植治療. MD Frontier. 2(1): 52-56. Mar. 2022

(4) Editorial, 症例報告

- 1) Sathyaprakash C, Kunitake K, Aoki Y: Editorial: Challenges and Opportunities for Neuromuscular Disease Modelling Using Urine-derived Stem Cells. *Front Physiol.* 7(13): 848220. Mar. 2022
- 2) Takizawa H, Mori-Yoshimura M, Minami N, Murakami N, Yatabe K, Taira K, Hashimoto Y, Aoki Y, Nishino I, YTakahashi Y: A symptomatic male carrier of Duchenne muscular dystrophy with Klinefelter's syndrome mimicking Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*. NMD. Apr. .2021

(5) 特許関連

出願

発明の名称：アンチセンス核酸（45－55 マルチスキップ）

管理番号：2021-1

出願日：2021 年 7 月

出願人：NCNP (青木吉嗣, 本橋紀夫), 日本新薬(株)

登録

発明の名称：アンチセンス核酸（エクソン 45）

登録国：日本（分割 1）

特許登録番号：特許第 6977998 号

登録日：2021 年度

出願人：NCNP (青木吉嗣 他), 日本新薬(株)

NCNP 管理番号：2015-3

発明の名称：アンチセンス核酸（エクソン 45）

登録国：中国, 香港, 台湾, シンガポール, ウクライナ, マレーシア, ニュージーランド

特許登録番号：MY-185390-A

登録日：2021/5/17

出願人：NCNP (青木吉嗣 他), 日本新薬(株)

2. 学会発表 (Presentations)

(1) 特別講演・シンポジウム (Lectures or symposia)

- 1) 橋本泰昌, 青木吉嗣: 脳ジストロフィン・アイソフォーム Dp140 のシナプス機能. 第 8 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, オンライン開催, 1.15.2022.
- 2) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象にしたモルフォノ核酸によるエクソンスキップ研究. DMD Link Up Symposium 2021, オンライン開催, 7.17.2021.
- 3) 青木吉嗣: 遺伝性筋疾患のトランスレーショナルリサーチ. 第 39 回神経治療学会, 津, 10.29.2021.
- 4) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ研究脳症状とジストロフィン・アイソフォーム. 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜 (パシフィコ横浜), 10.16.2021.

- 5) 青木吉嗣: 最先端の薬剤送達技術 筋ジストロフィーに対する次世代核酸医薬の実用化と展望. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 12.12.2021.
- 6) 本橋紀夫: マクロファージを介した筋再生ネットワークと筋疾患. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 12.12.2021.

(2) 国際学会 (International conferences)

- 1) Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Xuan Du, Yamashiro K, Hori K, Motohashi N, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Francesco Muntoni, Sekiguchi M, Aoki Y: Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in Duchenne muscular dystrophy model mice. World Muscle Society. Sep. 2021
- 2) Chesshyre M, Ridout D, Hashimoto Y, Ookubo Y, Torelli S, Maresh K, Ricotti V, Abbott L, Ayyar Gupta V, Main M, Scoto M, Baranello G, Manzur A, Aoki Y, Muntoni F: Duchenne muscular dystrophy patients lacking the dystrophin isoforms Dp140 and Dp71 and mouse models lacking Dp140 have a more severe motor phenotype. World Muscle Society. Sep. 2021
- 3) Komaki H, Takeshita E, Kunitake K, Ishizuka T, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y: A Phase I/II study of NS-089/NCNP-02, Exon 44 skipping drug, in patients with Duchenne muscular dystrophy, 3. 17. 2022.
- 4) Maruyama Y, Nogami K, Motohashi N, Sakai-Takemura F, Aoki Y, Takeda S, Uchiumi F & Miyagoe-Suzuki Y: PROSTAGLANDIN E2 RECEPTOR EP2 IS IMPORTANT FOR THE SELF-RENEWAL AND MAINTENANCE OF SKELETAL MUSCLE STEM CELLS. ISSCR/JSRM International Symposium, オンライン開催, 10.27-29. 2021.

(3) 一般学会 (Conferences in Japan)

- 1) 高戸谷賢, 富成司, 田中優樹, 平田美智子, 青木吉嗣, 稲田全規: 廃用性筋萎縮における筋形成系および筋分解系因子の時系列的な発現変動. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 2) 山内菜緒, 木村伊織, 内藤雷, 芦田雪, 徳田奈央, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 山田崇史: 等尺性収縮トレーニングは DMD モデルマウスの筋持久力を改善する. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 3) 富成司, 松延道生, 高戸谷賢, 平田美智子, 武田伸一, 青木吉嗣, 稲田全規: LC-MS によるヒト骨格筋ジストロフィンの高精度タンパク質定量法の開発. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 4) 芦田雪, 檜森弘一, 竹中菜々, 本橋紀夫, 青木吉嗣, 櫻井英俊, 山田崇史: DMD モデルマウスにおける Ca²⁺依存性 STAC3 の分解. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 5) 松延道生, 本橋紀夫, 稲田全規, 青木吉嗣: Caveolin-3 発現が骨格筋細胞に与える影響. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 6) 橋本泰昌, 國石洋, 関口正幸, 青木吉嗣: エクソン 53 スキップ療法は DMD モデルマウスの社会性行動異常と扁桃体シナプス異常を改善させる. 神経治療学会, オンライン開催, 10.28-30. 2021
- 7) Valentine WJ, Sherif A, Mostafa, Suzumi M, Tokuoka, Hamano F, Inagaki N, Joel Z. Nordin,

Motohashi N, Kita Y, Aoki Y, Shimizu T, Shindou H: Dietary factors influence altered phosphatidylcholine in dystrophic mdx muscle. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.

- 8) 橋本泰昌, 國石洋, 境和久, 福島雄大, Xuan Du, 本橋紀夫, 今村道博, 位高啓史, 一戸紀孝, 関口正幸, 青木吉嗣: 短いジストロフィン Dp140 欠損は, 興奮性シナプス伝達を抑制し, 自閉症様行動を引き起こす. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021. Student Award 優秀賞
- 9) 邦武克彦, 本橋紀夫, 鈴木穰, 青木吉嗣: シングルセル解析に基づく ヒト尿における 筋疾患モデル化に有用な細胞集団の特定. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 10) 丸山友輔, 野上健一郎, 本橋紀夫, 竹村英子, 内海文彰, 鈴木友子, 青木吉嗣: プロスタグランジン E2 受容体は筋衛星細胞の維持と自己複製を制御する. 第7回日本筋学会学術集会, 京都 (京都大学), 現地+オンライン開催, 12.11-12. 2021.
- 11) 丸山友輔, 野上健一郎, 本橋紀夫, 竹村英子, 青木吉嗣, 内海文彰, 鈴木友子: プロスタグランジン E2 受容体 EP2 は骨格筋幹細胞の維持に重要である. 第65回日本薬学会関東支部大会, オンライン開催, 9.11.2021
- 12) 鈴木友子: ヒト人工多能性幹細胞から誘導した間葉系前駆細胞が分泌する uPAR はヒト筋前駆細胞の移植効率を上げる. 第21回日本再生医療学会総会, オンライン開催, 3.18.2022 (3.17-19.2022)
- 13) 邦武克彦, 佐藤充人, 滝澤歩武, 本橋紀夫, 青木吉嗣: Subpopulation analysis of urine-derived cells to advance cellular model of muscle diseases. 第62回 日本神経学会学術大会, 京都 (国立京都国際会館), 5.19.2021.

3. 班会議発表 (Hankaigi-meeting)

- 1) 青木吉嗣, 峰岸かつら: レポーター・トランスジェニックマウス作製による筋疾患の病態・治療研究. 精神・神経疾患研究開発費 (3-9)「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による 精神神経筋疾患の病態解明」班 (主任研究者: 星野幹雄) 令和3年度班会議. オンライン開催, 2.24. 2022.
- 2) 鈴木友子: 疾患 iPS 細胞を用いた DMD 治療薬の開発. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」令和3年度拠点運営会議, オンライン開催, 2.1. 2022.
- 3) 本橋紀夫, 津元裕樹, 三浦ゆり, 峰岸かつら, 青木吉嗣: 部位特異的な筋幹細胞に着目した骨格筋維持機構の解明. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」班 (主任研究者: 西野 一三) 令和3年度班会議, オンライン開催, 11.29.2021
- 4) 今村道博, 井上由紀子, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 遺伝性筋疾患における E3 ユビキチンリガーゼの機能と病態の解明. 精神・神経疾患研究開発費(2-5)西野班班会議「筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発」, 11.29.2021
- 5) 本橋紀夫, Saifullah, 橋本泰昌, 寺田玲子, 大久保陽子, Thomas Roberts, 青木吉嗣: RNA 結合タンパク質を介した骨格筋代謝制御機構. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班 (主任研究者: 青木 吉嗣) 令和3年度班会議, オンライン開催, 11.28.2021
- 6) 山田崇史, 芦田雪, 竹中菜々, 櫻井英俊, 本橋紀夫, 青木吉嗣: ジストロフィン欠損モデル動物の骨格

筋における三つ組み構造タンパク質の Ca^{2+} 依存性分解. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木 吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.28.2021

- 7) 青木吉嗣, 今村道博, 大竹正剛, 塩谷聡子, 伊神悠祐, 小野悦郎: DMD の病態及び治療研究のための中型モデル動物について. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木 吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.28.2021 (11.27-28.2021)
- 8) 青木吉嗣, 竹内絵理, 橋本泰昌, 関口正幸, 今村道博: 筋ジストロフィー犬を対象としたジストロフィンの中枢機能解析. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木 吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.28.2021 (11.27-28.2021)
- 9) 青木吉嗣, 邦武克彦, Chaitra Sathyaprakash, 本橋紀夫, 鈴木穰: シングルセル解析に基づくヒト尿における神経筋疾患モデル化に有用な細胞集団の特定. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木 吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.27.2021 (11.27-28.2021)
- 10) 鈴木友子, Ahmed Elhussieny, 竹村英子, 野上健一郎, 丸山友輔, 武田伸一, 青木吉嗣: 筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の開発. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.27.2021 (11.27-28.2021)
- 11) 青木吉嗣, 峰岸かつら, Benjamin Rothé, 小松リチャード馨, 齊藤博英, Daniel B. Constam, 濱田博司: 水流刺激は細胞内の RNA 分解機構を介して初期胚に左右非対称性をもたらす. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班（主任研究者：青木 吉嗣）令和 3 年度班会議, オンライン開催, 11.27.2021 (11.27-28.2021)
- 12) 鈴木友子: 疾患 iPS 細胞を用いた DMD 治療薬の開発. AMED 疾患 iPS 事業・疾患別ミーティング, オンライン開催, 7.15.2021.

V. 競争的研究費獲得状況 (Grants)

- 1) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ C「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」研究代表者 青木吉嗣
- 2) AMED・産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム【ACT-M】「DMD に対するナノ DDS を用いたゲノム編集治療法の開発」研究代表者 青木吉嗣
- 3) AMED・創薬基盤推進研究事業「筋組織への核酸医薬デリバリーに向けたポリマー型リガンドの開発」分担研究者 青木吉嗣
- 4) AMED・革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し研究戦略的推進プログラム・プレ B「筋指向性 AAV 変異型中空粒子とペプチド付加核酸医薬の複合体による筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療」分担研究者 青木吉嗣, 本橋紀夫
- 5) AMED 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究（研究代表者：櫻井英俊）分担研究者 鈴木友子
- 6) 文科省科研費, 基盤研究(B), 「ジストロフィー筋と加齢性筋萎縮に共通する分子病態のマルチオミクス

- 解析」研究代表者 青木吉嗣, 分担研究者 本橋紀夫, 分担研究者 William Jennings Valentine
- 7) 文科省科研費, 基盤研究(B), 「遺伝コード修復治療の研究-人為的 RNA 編集による RNA の変異修復」
研究代表者 塚原俊文, 分担研究者 青木吉嗣
- 8) 文科省科研費, 基盤研究(C), 「 ω -3 多価不飽和脂肪酸摂取による抑うつ・情動行動制御機構の解明」,
研究代表 竹内絵理
- 9) 文科省科研費, 基盤研究(C), 「Notch シグナルによるヒト骨格筋前駆細胞の増殖・分化制御機構の解明」
研究代表者 鈴木友子, 分担研究者 竹村英子
- 10) 文科省科研費, 基盤研究(C), 「RNA 結合タンパク質に着目した筋萎縮機構の解明」研究代表者 本橋紀夫
- 11) 中富健康科学振興財団, 「RNA 結合タンパクに着目した筋疾患およびサルコペニアの病態解明」, 研究代表者 本橋紀夫
- 12) 武田科学振興財団「2021 年医学系研究助成基礎」, ルシフェラーゼレポーターマウスを用いた核酸医薬・ゲノム編集薬の標的化デリバリー研究, 研究代表者 峰岸かつら
- 13) 加藤記念バイオサイエンス振興財団 加藤記念研究助成「細胞が水流に応答して mRNA を分解する仕組み」, 研究代表者 峰岸かつら
- 14) R3 年度新潟大学脳研究所共同利用・共同研究(連携資源利用型)「ジストロフィン結合タンパク質複合体の代謝回転に関する研究」研究代表者 今村道博
- 15) Jesse's Journey (Foundation for Gene and Cell Therapy, Canada「CRISPR/Cas9-mediated gene editing therapy in DMD dogs」 Co-I 青木吉嗣
- 16) EUROPEAN COMMISSION, Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programm, 「Brain Involvement in Dystrophinopathies」 Co-I 青木吉嗣
- 17) CDMRP Duchenne Muscular Dystrophy Research Program (DMDRP) Idea Development Award, “Muscle targeted Cell-Penetrating Peptides for delivery of Cas9-RNPs and modified mRNA to dystrophic muscle. Co-PI 青木吉嗣, Co-I 本橋紀夫

1 3. モデル動物開発研究部

I. 研究部の概要

当研究部では、感覚運動系の制御機構とその病態の解明と精神神経疾患モデル霊長類の開発の2本柱で研究活動を推進してきた。前者では主となる神経生理学的手法を用いて、多様な脳神経系部位を対象に研究が進展している。後者については、疾患モデル動物確立に向けて、着実に成果が上げられている。

- (部 長) 関和彦
- (室 長) 大屋知徹 (～3.4.30), 窪田慎治
- (流動研究員) Amit Yaron (～3.10.31), 小倉淳, 工藤もゑこ, 小杉亮人
- (科研費研究員) Roland Philipp, 種田久美子, 菊田里美, 小泉昌司 (～3.9.30), 中谷輝実
- (科研費研究補助員) 中村泰子, 盆子原紘子
- (科研費事務助手) 三村京子
- (センター事務助手) 大谷暢子
- (外来研究員) 宮崎将行
- (外来研究補助員) 川野邊哲代, 宮本絵美
- (客員研究員) 荒木亘, 伊藤翔, 井上謙一, 梅田達也, 五味裕章, 齊藤祐子, 高田昌彦, 武井智彦, 戸松彩花, 富岡郁夫, 原友紀, 皆川栄子, 大屋知徹 (3.5.1～)
- (併任研究員) 吉田純一郎 (3.9.16～)
- (研究生) 池上加代子 (3.4.17～), 郡七海 (3.4.17～), 江川史朗 (3.7.13～)
- (研究見習生) 太田直仁 (3.5.1～)

II. 研究活動および研究紹介

1) 脳卒中モデルマウスの作出と評価

再現性高く脳損傷を作出可能な光血栓法を用いて、霊長類の脳卒中動物モデルを作出した。そして、機械学習を用いた画像解析技術によって運動機能の障害を詳細に評価した。その結果、ヒト脳卒中患者と相同な上肢到達運動機能の障害が認められた。(小杉)

2) ポリグルタミン病モデルマウスの生化学バイオマーカー検索

Neurofilament light chain(NfL) protein は神経変性のバイオマーカーである。運動機能障害を呈したポリグルタミン病モデルマウスから経時的に採取した血清中に含まれる NfL 濃度を測定し、症状の進行と血中 NfL 濃度の変動との関係の解明を進めている。(中谷)

3) げっ歯類皮質・脊髄からの多細胞同時記録方法の開発

麻酔下のラット大脳皮質および頸髄にて、Neuropixels 電極を用いて神経活動を記録する系を確立した。四肢の抹消神経を刺激し、それに対する応答の観察に成功した。目下、複数の抹消刺激を組み合わせた際の神経活動の変化について評価を進めている。(江川)

4) 随意運動の制御における末梢感覚入力への役割

覚醒行動下のマカクザル延髄楔状束核の神経活動を記録し、体性感覚情報が随意運動中に延髄楔状束核において抑制されていることを見出した。これは従来より知られている随意運動中の感覚抑制(感覚ゲーティング)が大脳皮質ではなく末梢感覚の一次中継核である延髄楔状束にてすでに起こっていることを示す所見である。(窪田)

5) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発

ウイルスベクターを用いた光遺伝学的手法によって霊長類の末梢感覚情報を人為的に制御する手法を開発している。今年度は、一次求心性線維選択的に外来遺伝子を導入するために最適な投与経路とウイルス血清型を選定した。(小杉)

6) 随意運動の制御における皮質一次体性感覚領域の機能

リーチングによる運動タスクを実行している際に筋の支配神経に刺激を行い、その誘発電位を、2頭のマカクザルの大脳皮質一次体性感覚野(Broadmanの3a野)から記録した。その結果運動タスク実行中に皮質3a野で筋感覚の感覚抑制が起きていることが分かった。(菊田)

7) サル身体改変に伴う中枢神経系の適応機構

The manuscript for the tendon-cross transfer project was finalized and is now prepared for submission. We showed that EMG and muscle synergy cross-correlation analysis as well as behavioural data change over time and with respect to each other. Importantly, we could show that there is an early and late adaptation period and that EMG and muscle synergies return back to original pattern after initial early changes post-surgery. Furthermore, we finished the training of a new monkey, implanted EMG electrodes in several forearm muscles and ECoG electrodes over the sensory-motor cortex and supplementary motor area. We started to record control data in this monkey and continue to train two additional monkeys for this current project in which we intend to detect changes in the cortical activity over time following a tendon surgery. (Roland Philipp)

8) サル楔状束核の構造と機能解析

延髄楔状束核と大脳皮質・脊髄・末梢神経の解剖学的な結合を明らかにするため、楔状束核への神経トレーサー注入実験を行い、楔状束核へ投射する大脳皮質神経細胞が主に大脳中心溝領域に分布していることを明らかにした。解剖学的な結合が見られた領域間での機能連関を明らかにするため、大脳皮質と楔状束核の神経細胞活動の同時記録を行動中のマカクサルから行い、体性感覚情報が大脳皮質運動野からの遠心性コピーによって調整されていることを見出した。(窪田)

9) ウイルスベクターを用いた疾患モデルマーマーモセット作出

改変 AAV ベクターをマーマーモセット新生仔の血管内へ投与することにより、小脳のプルキンエ細胞特異的にマーカー遺伝子や疾患遺伝子を発現させることに成功した。今後はベクターの力価による発現効率を検討した上で、遺伝子改変霊長類モデルの効率的な作出と確立を目指す。(工藤)

10) アルツハイマー型認知症モデルマーマーモセットの開発

アルツハイマー型認知症モデルマーマーモセットの作出を行っている。前年度までに設計した遺伝子コンストラクトを用いて生殖工学実験を継続し、産仔を獲得している。また、げっ歯類モデルを用いて選定したバイオマーカー候補を用いて、生殖工学実験で獲得したマーマーモセット産仔の病態評価を開始した。(皆川)

Ⅲ. 社会活動

部長の関は、国際学会である Neural Control of Movement 学会において、Board Member (理事)として運動制御や運動疾患研究の普及に努めた。また、日本 Motor Control 研究会理事代表として、日本国内における運動制御研究や運動疾患研究の進展に尽力した。NCNP内に設置している事務局運営の管理も行っている。

室長の窪田は、文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」提供事業 提供検討

委員会委員として、申請書類の審査および会議に出席し、プロジェクトの運営に貢献した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Koizumi M, Nogami N, Owari K, Kawanobe A, Nakatani T, Seki K: Motility Profile of Captive-Bred Marmosets Revealed by a Long-Term In-Cage Monitoring System. *Front. Syst. Neurosci.* 15:645308, 2021
- 2) Saito T, Ogihara N, Takei T, Seki K: Musculoskeletal modeling and inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque. *Front. Syst. Neurosci.*, 15:774596, 2021
- 3) Kudo M, Wupuer S, Fujiwara M, Saito Y, Kubota S, Inoue K, Takada M, Seki K: Specific gene expression in unmyelinated dorsal root ganglion neurons in nonhuman primates by intra-nerve injection of adeno-associated virus 6 vector. *Molecular Therapy : Methods and Clinical Development* 2021
- 4) Kudo M, Wupuer S, Kubota S, Seki K: Distribution of Large and Small Dorsal Root Ganglion Neurons in Common Marmosets. *Front. Syst. Neurosci.*, 2021

(2) 総説

- 1) 関和彦, 竹内雄一: 超音波ニューロモデュレーション. *Clinical Neuroscience* 40 (2) .中外医学社, pp249-253, 2022
- 2) 皆川栄子: 認知症病態と睡眠の質の双方向的関係性. *Dementia Japan (日本認知症学会誌)* 35(2);197-202, 2021

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦: シンポジウム 6 「超適応の神経生理学」協調的筋活動の制御と障害の神経機構. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会, 宮城, 12.16-18, 2021
- 2) 関和彦, 内藤栄一: シンポジウム「脳の超適応」, 超適応とは何か? 第 44 回日本神経科学大会, 神戸, 7.28-7.31, 2021
- 3) 関和彦: 随意運動の制御における脊髄神経回路の新機能, Neurospine-谷口真記念シンポジウム, 日本脊髄外科学会, 6.4, 2021
- 4) Seki K: Elucidation of neural mechanisms of hyper-adaptability to body change. 1st International Symposium on Hyper-Adaptability, 5.26, 2021
- 5) 皆川栄子: L-アルギニンによるタンパク質立体構造安定化を応用したポリグルタミン病の疾患修飾療法の開発. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催 シンポジウム 6 「遺伝性神経疾患における研究と臨床の進歩」, 神奈川, 10.14, 2021
- 6) 皆川栄子: タンパク質凝集阻害薬を用いたポリグルタミン病の疾患修飾療法の開発. 第 62 回日本神経学会学術大会 シンポジウム「運動失調症の克服に向けて」, 5.20, 2021

(2) 国際学会

- 1) Costa A, Sartori M, An Q, Seki K, d'Avella A, Torricelli D, Ivanenko Y, Ubeda A, Alnajjar F, Demircan E, Moreno J, Shimoda S: Bio-Electrical Signals for Motor Control in Robotics: Standardization of Muscle Synergy Analysis. IROS 2021 IEEE/RSJ International conference on intelligent robots and systems, ブラハ (オンライン), 9.27, 2021
- 2) Kubota S, Sasaki C, Ito S, Gomi H, Oya T, Seki K: Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. 超適応国際シンポジウム, オンライン, 5.27, 2021
- 3) Philipp R, Uchida N, Hara Y, Funato T, Seki K: Hyper-adaptation after tendon transfer of upper limb: 超適応国際シンポジウム, オンライン, 5.27, 2021
- 4) Seki K: Sensory gain modulation at the primate cuneate nucleus; top-down and bottom-up neural mechanisms, NCM2021, オンライン, 4.22.2021
- 5) Kubota S, Sasaki C, Ito S, Gomi H, Oya T, Seki K: Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. NCM2021, オンライン, 4.22.2021

(3) 一般学会

- 1) 関和彦: マカクサルの上肢筋腱移植手術に伴う中枢神経系の長期適応様式. 令和 3 年度 京都大学 霊長類研究所 共同利用研究会, 愛知, 2022.3.4-5
- 2) Philipp R, Uchida N, Hara Y, Funato T, Seki K: Hyper-adaptation after tendon transfer of upper limb: Neural mechanisms inducing hyper-adaptation. 第 44 回日本神経科学大会シンポジウム「脳の超適応」, 兵庫, 7.28-7.31, 2021
- 3) 小泉昌司, 小杉亮人, 川野邊哲代, 中谷輝実, 関和彦: 飼育ケージにおいてマーモセットの運動性を測定する. 第 44 回日本神経科学大会, 兵庫, 7.28-31, 2021
- 4) 武内敏秀, 皆川栄子, 植田幸嗣, 齊藤勇二, 高橋祐二, 関和彦, 永井義隆: Extracellular vesicles as blood-based biomarkers for polyglutamine diseases. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 5.20, 2021
- 5) 窪田慎治: 体性感覚が可能にする身体運動の制御と学習. 第 30 回埼玉県理学療法学会, オンライン, 1.23, 2022
- 6) 窪田慎治: 大脳皮質・延髄における体性感覚の階層的情報処理. 生理研研究会 2021「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」, 愛知, 1.7, 2022
- 7) 菊田里美: 運動タスク実行中のマカクサルにおける一次体性感覚野 3a 野の感覚抑制. 生理研研究会 2021「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」, 愛知, 1.7, 2022

3. 班会議発表

- 1) 太田直仁, ローランドフィリップ, 小杉亮人, 松木勇磨, 船戸徹郎, 関和彦: 筋再配置に対する適応機能解明のための三次元動作解析. 超適応全体領域会議, オンライン, 2022.3.7
- 2) Philipp R, Uchida N, Hara Y, Funato T, Seki K: Neural mechanisms inducing hyper-adaptation after tendon transfer in the upper limb. 超適応全体領域会議, オンライン, 2022.3.7
- 3) 関和彦: 身体変容への超適応の神経機構の解明. 超適応全体領域会議, オンライン, 2022.3.7
- 4) 関和彦, 小杉亮人, 小泉昌司, 小島潮子, 川野邊哲代, 中谷輝実, 斎藤良彦, 野口悟: ポリグルタミン病モデルマーモセットの筋萎縮評価. 開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい

治療法開発」2021年度研究班会議, オンライン, 11.28, 2021

- 5) 関和彦: 認知症モデルマーモセットの産出と評価. 革新脳課題1 報告会, オンライン, 10.21, 2021
- 6) 関和彦: 末梢神経活動の操作技術の開発. 新学術班会議, オンライン, 9.16, 2021
- 7) 関和彦: 認知症モデルマーモセットの産出と評価. AMED 2021年度 革新脳 合同分科会 7.5, 2021

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 ポリグルタミン病モデルマーモセット系統を用いた病態理解と治療法開発 研究代表者 関和彦
- 2) 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症モデルマーモセットの産出と評価 研究代表者 関和彦
- 3) NICT 国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究 (第4回)
副題: 霊長類の手を用いた物体操作に必要な十分な大脳皮質・脊髄神経回路: 生理学的実験・脳型コンピューター・ロボットハンド研究の融合による構成論的検証 研究代表者 関和彦
- 4) 新学術領域研究(研究領域提案型)計画研究 身体変化への脳適応機構の解明 研究代表者 関和彦
- 5) 科学研究費補助金(基盤研究(A)) 手指を用いた巧緻運動の神経基盤とその機能再建 研究代表者 関和彦
- 6) 日本医療研究開発機構(AMED) 脳科学研究に最適な実験動物としての野生型コモンマーモセット: 繁殖・飼育・供給方法に関する研究 研究分担者 関和彦 大屋知徹
- 7) 日本医療研究開発機構(AMED) 新規ウイルスベクターシステムを用いた霊長類脳への遺伝子導入技術に関する研究開発 研究分担者 関和彦
- 8) 精神・神経疾患研究開発費 双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備 研究分担者 関和彦
- 9) 精神・神経疾患研究開発費 疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 研究分担者 関和彦
- 10) 学術研究助成基金助成金(若手研究) 運動学習理論に基づく筋力訓練方法の開発 研究代表者 小杉亮人
- 11) 学術研究助成基金助成金(若手研究) 進行性霊長類パーキンソン病モデルを用いた, 病態進行メカニズムの経時的解析 研究代表者 菊田里美
- 12) 学術研究助成基金助成金(若手研究) 脳損傷後における手指の巧緻運動機能の回復に体性感覚が果たす役割 研究代表者 窪田慎治

1 4. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は、小型実験動物を使用する実験データの信頼性確保と動物愛護・福祉に配慮した適切な動物の飼育・保管を行うため、動物実験倫理問題検討委員会（以下、動物実験倫理委員会）と小型実験動物研究施設管理委員会（以下、小型動物委員会）で策定された運営方針に基づき小型実験動物棟、総合実験動物棟3階エリア、および動物画像解析施設（以下、小型実験動物研究施設と総称する）の管理・運用実務に従事している。また小型実験動物研究施設の管理・運用実務に関連し、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の使用及び保管に関する基準、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律などの小型実験動物に関わる法規・法令等のへの対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針等のガイドラインに基づき、所内規則等の改訂等について動物実験倫理委員会及び小型動物委員会と協働した活動を行っている。

令和3年度の人員構成は以下の通り。

(管理室長) 山本 和弘
(リサーチフェロー) 劉 金莎
(センター研究補助員) 伊達 真由美

II. 管理業務および研究活動

今年度においても定常的な管理業務を遂行し、加えて以下に記す業務に従事した。

- 1) 管理業務：神経研究所における動物実験データの信頼性確保、動物愛護に配慮した適切な動物の飼育、及び、遺伝子組換え動物の適切な管理を行うために、小型動物飼育施設の適正な運用に必要な管理業務を行い、神経研究所における円滑な実験動物飼育及び動物実験に貢献した。
- 2) 胚操作委託業務：劉リサーチフェローは、動物実験を行なうにあたって必要となるマウス胚操作業務を、各研究部より委託を受け実施した。加えて、外部研究機関より譲渡された凍結胚・凍結精子からの個体再生作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、貴重な系統マウスの維持や飼育匹数の軽減を目的とした凍結胚・凍結精子作製作業の委託を請け負った。さらに、小型実験動物棟ラットエリアにラット胚操作が可能となる設備を整え、来年度より各研究部からの委託を受けて実施できる環境を整えた。
- 3) 委員会事務業務：山本室長・伊達研究補助員は、動物実験倫理問題検討委員会事務局員として活動し、動物実験計画書倫理審査の円滑な実施に貢献した。また、小型動物研究施設管理委員会の事務業務を担当し、同委員会の運営に協力した。

III. 社会的活動

- 1) 山本室長は、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会会員として、同協議会の運営に携わった。
- 2) 山本室長は、JH「6NC 共通教育用プラットフォームの構築」事業の一環として「実験動物に関する研修コンテンツ」の2コンテンツを担当し、資料の作成を行った。

Ⅳ. 研究業績

特記事項なし.

Ⅴ. 競争的研究費獲得状況

特記事項なし.

15. 霊長類管理室

I. 霊長類管理室の概要

霊長類管理室は実験用霊長類のなかでも、小型霊長類であるコモンマーモセット (Common marmoset) 学名: *Callithrix jacchus* を維持・管理し、各研究部への動物の配分と実験の補助ならびに実験中の動物の健康管理を含めた飼育管理全般を行っている。それと同時に霊長類施設内において、センターで使用する動物の自家繁殖による生産を行っており、実験者の要望に応えた動物の供給を賄っている。動物実験の実施および実施施設の運用については、厚生労働省動物実験基本指針に基づきこれに則った運用を行っている。また動物愛護法に遵守した飼育管理を行っている。

【2021年度の人員構成】

管理室長 : 齋藤 亮一

事務助手 : 岡村 幸江

管理獣医師: 片貝 祐子 (業務委託: (一社) 予防衛生協会)

飼育スタッフ (業務委託): (一社) 予防衛生協会

江本康憲, 森田俊介, 鈴木優介, 高橋敦史, 阿久戸美咲, 宮浦真愛, 西谷翔

II. 管理室業務及び研究紹介

霊長類研究施設内で維持しているコモンマーモセットの維持・管理を365日間休みなく実施している。研究者に配分・供給した個体の飼育管理・健康管理も行い、実験者の要望によっては実験の補助や実験処置後の術後管理を行っている。また、霊長類管理室としてコモンマーモセットの計画繁殖を行い、ユーザーである研究者の求める個体を配分・供給できるよう、繁殖成績を基に繁殖ペア動物の交配管理を行っている。

霊長類管理室で行われる研究活動は、維持動物の健康管理業務から発生する様々な症例とそれに対して施した処置や治療の治験から、新しい治療方法や診断方法の確立を目指すものである。

III. 社会活動

IV. 研究業績(別紙記載例参照)

1. 刊行物

(1) 原著

(2) 著書

(3) 総説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般学会

(4) その他

V. 競争的研究費獲得状況

(研究費種目名)

AMED 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト

(研究課題名)

脳科学研究に最適な実験動物としての野生型コモンマーモセット

「繁殖・飼育・供給方法に関する研究」

研究代表者 : 和田 圭司

研究分担者 : 関 和彦, 一戸紀孝, 齋藤亮一, 大屋知徹

16. ラジオアイソトープ管理室

I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、本研究所の RI 施設において放射性同位元素等規制法に基づく放射線安全管理と、RI を用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本館地下一階の RI 実験室では、RI の購入から廃棄まで、動物画像解析施設ではサイクロトロンにおける RI の製造から、7 日間ルールに従った廃棄まで、一連の RI の使用に関連する管理を行っている。

当管理室は令和 3 年 10 月 1 日より加藤がラジオアイソトープ管理室長として着任し、前任者の橋戸研究員から教育関連、点検、書類作成等の業務の引継ぎをしながら安全管理を行っている。本館地下一階の RI 実験室における RI 排水処理、RI 汚染検査、施設安全管理等に関連する日常的な技術業務については林が担当し、委託業者、財務経理課と協力して行っている。アイソトープの購入・使用・廃棄、および施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務は石田が担当している。リサーチフェローの八代は筋疾患における microRNA の機能、およびバイオマーカーに関する研究を行った。

管理室長	加藤 孝一
研究員	橋戸 和夫
リサーチフェロー	八代 龍
研究補助員	林 善憲
	石田 浩子
客員研究員	小幡 英章
	須藤 貴史

II. 管理業務及び研究紹介

法令に従い、管理状況報告書の提出、使用前教育および取扱い実習（ヴァーチャル）、従事者の再教育、年二回の自主点検（サイクロトロン運転中の中性子漏洩試験を含む）を行った。新型コロナウイルスの影響により、使用目教育と再教育は本年度も引き続きリモートで行った。廃棄物の引渡しは本館地下一階および動物画像解析施設を合わせて、難燃物ドラム缶 6 本、不燃物ドラム缶 2 本、焼却用ヘパフィルター 6 枚、焼却用プレフィルター 1 枚を令和 4 年 1 月 25 日に日本アイソトープ協会へ引き渡した。

研究ではアミロイドやミクログリア等、脳神経変性疾患に関わる標的をイメージングする新規 PET トレーサーの開発を行っている。また、モデル動物研究部、および微細構造研究部との共同研究で、PET を用いたモデル動物の評価研究等を行っている。

III. 社会活動

なし

IV. 研究業績

1. 刊行物

(原著)

- 1) Okita K, Kato K, Shigemoto Y, Sato N, Matsumoto T, Matsuda H: Effects of adenosine A2A receptor antagonist on striatal dopamine D2-type receptor availability: A randomized control study using

positron emission tomography. *Frontiers in Neurosciences* 15, 729153, 2021.

- 2) Shintani Y, Kato K, Kawami M, Takano M, Kumamoto T: Direct N^1 -selective alkylation of hydantoins using potassium bases. *Chem. Pharm. Bull.* 69, 407–411, 2021.

(著書)

- 1) 古山浩子、石井秀樹、加藤孝一、加藤隆、鈴木正昭：最新の分析法 第2版、9章 医療・診断、4節 生体トモグラフィー、3項 PET、NTSInc、1月、2022年

V. 競争的研究費獲得状況

1. 学術研究助成基金情勢金 基盤研究(C)「ミクログリアの活動を画像化する PET トレーサーの開発」
研究代表者 加藤孝一
2. 日本医療研究開発機構「認知症モデルマーマーモセットの産出と評価」 研究分担者 加藤孝一
3. 精神・神経疾患研究開発費「脳神経疾患研究に資する霊長類モデル動物の作出と評価に関する基盤的研究」 研究分担者 加藤孝一

17. 神経発生学研究室

I. 研究部の概要

神経発生学研究室では「中枢神経系発生過程において、増殖する未分化な神経幹細胞がいかに多種多様な神経細胞に分化するか」という疑問を中心に、発生生物学的手法によりその分子機序を調べています。

(室 長) 藤井 秀太

II. 研究活動及び研究紹介

「中枢神経系発生過程において、増殖する未分化な神経幹細胞がその分化能を変遷させつつ、いかに整然と多種多様な神経細胞に分化するか」という疑問は神経科学の中心課題です。細胞分裂停止（神経細胞誕生）と細胞分化が連鎖する事実がその一翼を担うと考えられますが、その機序は未だ不明です。当研究室では、ニワトリ網膜発生過程で神経細胞運命決定・分化への関与が知られる Notch 情報伝達経路が、細胞周期調節因子 CDKN1C (KIP2: Cip/Kip family cyclin-dependent kinase inhibitor) 遺伝子を直接的活性化と間接的不活性化により二重発現制御することを発見しました。

この二重制御は生物進化過程で保存されたネットワークモチーフ：フィードフォワードループ (feed-forward loop, FFL) を構成し、このタイプの FFL は数学的にパルス産生、反応時間短縮などの役割を持つことが証明されています。ニワトリ発生過程で Notch 経路が 120 分周期の Oscillation (周期的 ON/OFF) を繰り返すことが知られていることから、この分子機構が神経細胞運命決定：幹細胞分化能 (competence)、細胞運命決定及び分化不可逆性 (commitment) に、少なくとも一部、関与する可能性が高いと考え、数理モデル構築とそれに基づき演繹される発生分化現象の実験系構築を目指します。

III. 社会活動

- 東京農工大学工学府連携大学院教員 (藤井 秀太)。生命工学フロンティア大学院講義：「Lateral inhibition (Notch signalling)」(2020.7.14 オンライン)、並びに学生レポート課題評価。
- 共通機器運用システム (藤井 秀太)。世界基準の共通機器運用理念・具体案を周知。

IV. 競争的研究費獲得状況

該当なし。

Ⅲ 委 員 会

小型実験動物研究施設管理委員会

当委員会は国立精神・神経センター神経研究所 実験動物研究施設管理運営規則(平成元年 4 月発効)並びに小型実験動物研究施設の運営に関する規則(平成元年 9 月発効)に則って小型実験動物研究施設の円滑な管理運営を審議する委員会として発足した。令和 3 年度は各月に定例委員会が開催され、小型実験動物棟、総合実験動物棟 3 階における小型実験動物の飼育管理上の諸問題に関する協議を行い、また施設内の実験室・研究設備使用に関する研究部間の調整を行うことによって、小型実験動物研究施設における実験・研究の円滑な進展に寄与した。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 井上高良)

中型実験動物研究施設管理委員会

中型実験動物研究施設管理委員会は中型実験動物研究施設の竣工ならびに中型実験動物倫理問題検討委員会の発足を受け、平成 13 年度に設けられた。同年 8 月 1 日より施行された中型実験動物研究施設管理運営規則ならびに中型実験動物研究施設利用細則を基に施設利用がなされてきた。平成 17 年 4 月から総合実験動物棟の 1 階部分を中型実験動物研究施設として運用を開始し、筋ジストロフィー犬(筋ジス犬)を主たる対象とする飼育・研究を管理する委員会として運営を継続している。令和 4 年 1 月 13 日の第 1 回委員会では、筋ジストロフィーモデル動物として、マイクロミニピッグを施設へ導入するための施設利用細則改定が審議され 2 月 14 日の神経研究所部長会において承認された。また、3 月 17 日の第 2 回委員会では、筋ジス犬の飼育・繁殖状況および狂犬病予防接種免除届出のこと、本年度には 5 題の研究課題が実施されたことが報告された。令和 3 年度の委員は青木吉嗣、山本和弘、齋藤亮一、井上健、若月修二、野口潤、有村奈利子、林晋一郎、田辺章悟と今村である。非常に重要な施設であり、本年度も施設の視察等が行われた。

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 今村道博)

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は、神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理および使用に関するガイドライン」等に基づき、霊長類研究施設における円滑な管理運営を審議する委員会である。今年度は、11 回の委員会を開催した。備品購入を含めた必要物品の調達、施設内の漏水等への対応などについて審議し、決議を行った。本年度の委員は、霊長類研究施設利用研究部代表者(一戸微細構造研究部部長、窪田モデル動物開発研究部室長、荒木疾病研究第五部部長、惣谷疾病研究第三部室長、井上疾病研究第二部室長、片貝霊長類管理室管理獣医師)、管理室代表者(齋藤霊長類管理室長)、委員長(関モデル動物開発研究部部長)であった。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

RI 委員会

登 録 人 数：68 人（昨年度：76 人）。

使 用 RI 量：本館地下一階では、 ^3H の実験は定期的に行われてはいるものの、使用量が減少している。また、二年ぶりに ^{32}P を使用した実験が行われた。動物画像解析施設では一年を通して PET の撮像実験が行われたことにより、 ^{11}C 、 ^{18}F のいずれの核種共に製造・使用量が増加した。

定期検査等：本年度は施設の定期検査・定期確認の実施年度に該当せず、検査等は行われなかった。

変更申請等：変更申請等は行われなかった。

施設の運用等について：本館地下一階の RI 実験室は、引き続き通常は空調を停止し RI 実験の申請があるときのみ空調機を運転することとした。動物画像解析施設は、PET4 核種に対する 7 日間ルールを適応した運用を行った。今年度は初めて動物の搬出を実施した。

年度毎使用量推移表

神経研究所 RI 年間使用量

（単位 MBq）

核種	R2 年度 (2020)	R3 年度 (2021)	増減
^{32}P	0.0	13.0	13.0
^3H	203.8	27.7	-176.1
^{35}S	0.0	0.0	0.0
^{14}C	0.0	0.0	0.0
^{51}Cr	0.0	0.0	0.0
^{125}I	0.0	0.0	0.0
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
^{11}C	645,210.0	1,534,390.0	889,180.0
^{18}F	99,040.0	297,160.0	198,120.0
年間総使用量	744,453.8	1,831,590.7	1,087,136.9

放射線業務従事者数

R2 年度 (2020)	76 人	(年度末人数)
R3 年度 (2021)	68 人	(年度末人数)

(RI 委員会委員長 青木吉嗣・RI 管理室長 加藤孝一)

電顕委員会

電顕委員会は、神経研究所2号館にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。また神経研究所の研究者の電子顕微鏡を用いた研究の教育、アドバイス、トレーニング、および共同研究を行う。この業務の任にはR3年度も電子顕微鏡の扱いに習熟しており脳科学に精通した境博士、および微細構造研究部の一戸が当たった。また、境は電顕のメンテナンスの担当も行った。本年度は、令和3年8月12日に室外（屋上）に設置しているチラー（冷却機）の故障が起こり、原因究明・修理のために1ヶ月ほど電顕が使用できなくなった。圧縮機、電磁弁、その他の部品交換をおこない回復した。電顕を用いた神経薬理研究部との共同研究により、Glia誌に一報の報告を行った。また疾病3部との共同研究の論文が、Mol Psychiatry誌にアクセプトされた。他にも現在、review中の論文がある。

（電顕委員会委員長 一戸紀孝）

感染実験安全委員会

令和3年度に申請のあった病原体は、EBウイルスおよび弱毒性狂犬病ウイルスであり、申請が承認された（4件）。また、令和4年度の申請された課題は4（うち継続4）件であり、承認された。

（感染実験安全委員会委員長 星野幹雄）

組換えDNA実験安全委員会

「遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）」、神経研究所組換えDNA実験安全規定および組換えDNA実験内部規則を根拠に運営を行っている。令和3年度については、令和3年10月14日に「組換えDNA実験安全講習会（Zoomを用いたWeb講習会）」を開催した。令和4年度申請され承認を受けた課題は32（うち継続32）件である。令和4年3月時点での委員は、星野幹雄、井上高良、大木伸司、株田智弘、若月修二、田辺章悟、水谷哲也（東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター）である。

（組換えDNA実験安全委員会委員長 星野幹雄）

図書委員会

年々高騰する雑誌購読料に対応するべく契約雑誌の絞り込みを行った。不定期にスタッフミーティングが開催され、各施設の図書委員長、図書館スタッフとの間で情報交換が行われた。神経研究所としては、将来的な全面的オンライン化を目指しつつ、公共性の高い雑誌を優先的に購入することを基本的な考え方として対応してきており、本年度も論文ダウンロード実績の高い雑誌を優先的に購読するようにした。オンラインでの購読ができない雑誌に関しては、昨年度に引き続いてReprints Deskの併用を行った。

（図書委員長 西野一三）

情報委員会

企画戦略室長を委員長とするNCNP情報委員会が定めるセンター全体の情報セキュリティ計画に沿って、神経研究所情報委員会の活動を実施した。NCNPネットワークのセキュリティレベルの向上に対応すべく、情報管理室と緊密に連絡をとりながら、接続端末のセキュリティを維持するための管理業務を行った。特に、COVID-19対策による在宅勤務やオンライン会議に対応すべく、リモートアクセス環境の整備やWeb会議システムの環境整備に力を注いだ。

（情報委員会委員長 本田 学）

特殊化学物質管理委員会

毒物、劇物、適正管理化学物質などの安全管理を円滑に行うことを目的として、平成 14 年度に発足した委員会である。委員長は平成 30 年 9 月から村松里衣子（神経薬理研究部長）が務めており、特殊化学物質を使用する各研究部・室 1 名以上の委員と、危険物保安監督者の林晋一郎（疾病研究第一部室長）から委員会が構成されている。

特殊化学物質の適正な利用のため、年二回の環境測定および取扱者を対象とした特殊健康診断を行っている。また各研究部・室で保有する特殊化学物質量の報告を受け、適正な保管・使用実態であることを確認している。今年度も特殊化学物質の使用に関する教育訓練を実施した。委員からの相談を受け、屋内貯蔵庫の点検作業や特殊化学物質の廃棄処理に関する指導を行った。

（特殊化学物質管理委員会委員長 村松 里衣子）

動物画像研究推進委員会

動物画像解析施設はサイクロトロンが多目的利用、各部局では取扱い困難なサイクロトロン生成短寿命 RI を用いた PET（Positron Emission Computed Tomography）による、遺伝子情報の最終的な表現形である生体内関連反応の in vivo での画像化などを行うための施設である。動物画像研究推進委員会では、策定された運営方針に基づき動物画像解析施設の管理・運用実務に従事している。

今年度においても、通常業務として動物画像解析施設への入館申請の受付や入館時に必要な麻疹抗体価の管理業務、動物 PET 装置およびサイクロトロンシステムの定期点検、PET 実験の全 raw data のバックアップ作成、解析に関する相談支援などを行った。小動物用 PET 保守点検業務は令和 3 年度から 1 年ごとの単年度契約となっており、次年度の契約更新手続きを行い承認された。本年度は動物 PET 装置ガントリ内ケイソクサーバーが故障し、保守契約外として 187 万円の修理費用がかかった。また、屋外管理区域内に設置された冷却塔も故障し、修理に 638,000 円かかった。

撮像実績に関しては動物画像解析施設立ち上げ以降で最も撮像件数が多かった。マウス・ラットの撮像が大部分を占めているが、マーモセット PET 撮像件数が伸びており、安定したマーモセット PET 実験ができるようになった。

本年度の動物画像研究推進委員会メンバーは、PET 担当委員として荒木敏之、加藤孝一、関和彦、MRI 担当委員として今村道博、本田学が担当した（敬称略）。動物画像解析施設では 2 名の機械オペレーターが専属で配置されており、前年度に引き続きサイクロトロンオペレーターとして舟坂誠、動物 PET 装置および X 線 CT 装置オペレーターとして小倉淳が担当した。

本年度には動物画像解析施設を利用して疾病研究第三部、疾病研究第七部、モデル動物開発研究部、微細構造研究部、RI 管理室が研究を行った。2015 年より PET 撮像を行った動物種はマウス、ラットおよびマーモセットであり、使用核種は ^{18}F および ^{11}C であった。

最近 5 年間の PET（エミッション）撮像実績

（PET トランスミッションスキャン・合成実験のみ・CT 撮像件数は含まず）

年度（西暦）	撮像件数
2017	67
2018	123
2019	64
2020	42
2021	135

（動物画像研究推進委員会委員長 関 和彦）

動物実験倫理問題検討委員会

本委員会は小型実験動物倫理問題検討委員会、中型実験動物倫理問題検討委員会、霊長類倫理委員会の3委員会を統合し、新たな体制として平成30年4月に発足した。本委員会は実験動物を扱う実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物愛護・福祉・倫理の観点、環境保全の観点、並びに動物実験実施者の安全確保の観点から適正に施行されているかを検討している。「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」、「厚生労働省の所管する実施機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」、及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」等に基づいて、動物実験責任者から提出された個々の実験計画書を詳細に審議した。本年度は、延数で新規申請8件、変更申請61件、継続申請（変更を含む）28件の計97件について審議を行った。慎重に審査を行った結果、修正を要するものがあったが、適正と判断された課題に関して、実施機関の長である神経研究所長へ具申し承認を受けた。また、自己点検及び評価を実施し、神経研究所長から評価結果の承認を受けた。令和3年10月21日に実験に供された全ての実験動物に対する動物慰霊祭が行われ、理事長から慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、事務部門から集まった多数の参列者によって献花が心を込めて行われた。令和4年3月現在、委員は荒木敏之（副委員長）、村松里衣子、野口悟、伊藤雅之、蓬田幸人、株田智弘、井上高良、加藤孝一、堀啓、野口潤、大木伸司、北條浩彦、今村道博、鈴木友子、山本和弘、齋藤亮一、船田正彦、三輪秀樹、久我弘典、石橋英俊（外部委員）、小林正典（外部委員）と関である。

（動物実験倫理問題検討委員会委員長 関 和彦）

IV 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 リサーチフェロー、テクニカルフェロー運営要領

(目的)

第1条 この要領は、国立精神・神経医療研究センター神経研究所において国内及び国外からの研究者愛入れ研究等に従事させるリサーチフェロー、テクニカルフェロー制度について必要な事項を定めることを目的とする。

(リサーチフェロー、テクニカルフェローの種類と方針)

第2条 本制度は、研究系のリサーチフェロー及び技術系のテクニカルフェローに分類して運用する。

2 リサーチフェロー制度は、次の各号に掲げる運営方針によるものとする。

- (1) プロジェクト研究を中心に従事させる。
- (2) 神経研究所と共通する研究に取り組む大学その他の医療機関との連携促進に資するよう門戸を開き人的交流を図る。
- (3) 神経研究所における施設、組織及び研究委託費等と合わせて全国的な研究プロジェクト推進のための機能を担う制度となるよう努める。

3 テクニカルフェロー制度は、次の各号に掲げる運営方針によるものとする。

- (1) 高度な専門性を有する技術により神経研究所各研究部の研究プロジェクトの支援に従事させる。
- (2) 高度な専門性を有する技術により神経研究所内横断的な研究プロジェクトの支援に従事させる。

(採用要件)

第3条 リサーチフェローは、修士以上の学位（医学部医学科等6年制修了は、修士の学位相当とみなす。）を取得した者であることを要件とする。ただし、テクニカルフェローにあつては、それと同等と認められる高度な専門性を有する技術をもって要件とすることができる。

(募集方法)

第4条 リサーチフェロー、テクニカルフェローの募集は、公募として予め作成した募集要項を関連する大学及び試験研究機関等に通知することによるものとする。

(採用方法)

第5条 リサーチフェロー、テクニカルフェローを採用する場合には、神経研究所部長会で応募者の研究実績その他の書類審査により選考を行い、その結果をもって理事長の承認を得て採用を決定するものとする。

(定数、任命及び任期)

第6条 リサーチフェロー、テクニカルフェローは、別に定める定数の範囲内で理事長が採用する。

- 2 リサーチフェロー、テクニカルフェローは、1年を超えない任期を定めて採用する。ただし、1事業年度を超えることができない。
- 3 リサーチフェロー、テクニカルフェローの採用は、各部が定め部長会が承認した期間内（原則として最長通算5年）まで更新可能とする。ただし、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター非常勤職員就業規則（平成22年規程第4号。以下「非常勤職員就業規則」という。）で規定する年限を超

えることはできない。

- 4 前項の任期が満了となるリサーチフェローの研究成果（テクニカルフェローにあつては技術支援実績）が著しく優れているなど特段の理由がある場合は、神経研究所部長会における研究成果に関する書類及び面接審査の上、通算5年を超えて非常勤職員就業規則で規定する年限まで採用することができる。

（身分）

第7条 リサーチフェロー、テクニカルフェローは、非常勤職員就業規則に基づく非常勤職員とする。

（勤務時間）

第8条 リサーチフェロー、テクニカルフェローの勤務は、1週間当たりの勤務時間は31時間を超えない範囲内とする。

（給与）

第9条 リサーチフェロー、テクニカルフェローの給与は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター非常勤医師及び研究員給与規程（平成22年規程第15号）の定めるところによる。

附 則

（施行期日）

この要領は、令和3年4月1日から施行する。

2－A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領

1 目 的

神経研究所の次の研究体制の方針のもとに併任研究員制度を設け、センター理念でもある研究所と病院が一体となって疾患克服のための研究と診療を推進させるため、共通の目的をもった病院及び精神保健研究所職員と密接な連携を保ち、門戸を広く開放し、施設の共同利用、人的交流を図り、病院及び精神保健研究所職員の研究者を受け入れることを目的に以下のとおり運営要領を定める。

- (1) 研究所の研究施設、機能、組織、研究委託費を総合的に活用し、両者の連携を図る。
- (2) 精神疾患、神経疾患、筋疾患、発達障害に関する研究を医療を通して、これらの疾患・障害の克服を目指すとともに、高度医療の確立、新しい診断と治療法の開発、医療の均てん化を図る。

2 受け入れ手続き

- (1) 併任研究員を受け入れようとする部長（以下「当該部長」という。）は、神経研究所併任研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得なければならない。

3 任命及び併任期間

- (1) 毎年度毎及び随時、各部より申請し、部長会の承認後、理事長が任命する。
- (2) 期間は1年以内とし、3月31日に終了する。ただし、再任を希望する場合は、申請書を4月1日までに提出する。

4 責任と義務

- (1) 併任研究員は、神経研究所職員に準じ、職員就業規則、非常勤就業規則等諸規定を遵守すること。
- (2) (1)の他、各部における取り決め事項を遵守すること。
- (3) 併任研究員が神経研究所における研究業績を発表しようとするときは、当該部長の許可を得るものとする。

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

附 則

この運営要領は、平成27年4月1日から適用する。

2－B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
- 2 客員研究員は、各研究部または管理室に属し当該部長または管理室長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、大学に所属する者は教授、准教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
- 5 客員研究員を受け入れようとする部長または管理室長は、神経研究所客員研究員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、理事長がこれを行う。
- 7 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から適用する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から適用する。

附 則

この内規は、令和4年1月1日から適用する。

2－C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 外来研究員・外来研究補助員に関する内規

- 1 神経研究所に外来研究員・外来研究補助員を置くことができる。
- 2 外来研究員・外来研究補助員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 外来研究員・外来研究補助員は、研究業務の一環として派遣された者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 外来研究員・外来研究補助員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員・外来研究補助員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき承認しようとする者の所属先の同意を得た後、理事長がこれを行う。
- 7 外来研究員・外来研究補助員の事故等については、補償を行わない。
- 8 外来研究員・外来研究補助員は、研究活動ならびに施設内の行動については受け入れ部長または管理室長の指示に従うものとする。また国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター非常勤職員就業規則第2章第1節の服務規程を尊重する。
- 9 神経研究所長は、前項に関して重大な問題が生じた場合には、外来研究員・外来研究補助員の施設内への出入りを禁じることができる。また身分の取消を神経研究所部長会に発議することができる。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、令和4年1月1日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1. 目 的

神経研究所の研究対象疾病に関する原因の解明、治療法の開発、予防法の確立について、研究及び技術修得のための研修を希望する者を、この内規の定めるところにより研究生または研究見習生として受け入れるものとする。

2. 資 格

研究生は、大学卒業者または国立精神・神経医療研究センター総長（以下「総長」という。）が同等以上の力を有すると認めた者で、所属する機関長等の推薦するもの。

研究見習生は、高等学校以上の学校を卒業した者または総長が同等以上の学力を有するものと認めた者で、所属する機関長の推薦するもの。

3. 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い、総長にその結果を報告する。

(2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は、神経研究所研究生・研究見習生申請書を指導を受けようとする部長または管理室長（以下「指導部長等」という。）を経て神経研究所部長会議に提出する。

4. 定数、承認及び承認期間

(1) 研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし、総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし、再選考することは妨げない。

5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6. 給 与

研究生及び研究見習生には、センターから一切の給与を支給しない。

7. 責任と義務

(1) 研究生及び研究見習生の服務規律及び特許権については、神経研究所職員に準ずるものとする。

(2) 研究生及び研究見習生は、指導部長等の指示または許可を得て、研究・研修及び研究業績の発表を行うものとする。

8. 辞 退

研究生及び研究見習生は、研究及び研修を辞退したい場合には、辞退届けを指導部長等を経て総長に提出するものとする。

9. 承認の取消

総長は、研究生及び研究見習生がこの内規に違背し、または研究生及び研究見習生としてふさわしくない言動があった場合においては、神経研究所部長会議で承認を取り消すことができる。

10. 弁 済

研究生および研究見習生は、本人の故意または重大な過失によりセンターに損害を与えたときは、その弁済の責を負わなければならない。

附 則

1 この内規は、令和4年3月1日から施行する。

2－E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、独立行政法人等からの委託研究契約において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、理事長がこれを行う。
- 7 特任研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日より施行する。

2－F．国立精神・神経医療研究センター神経研究所 科研費研究員に関する内規

- 1 神経研究所に科研費研究員を置くことが出来る．
- 2 科研費研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする．
- 3 科研費研究員は、科学研究費補助金等において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする．
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない．
- 5 科研費研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所科研費研究員申請書及び履歴書を理事長あてに提出する．
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、理事長がこれを行う．
- 7 科研費研究員の事故等については、補償を行わない．

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する．

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する．

2－G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

- 1 神経研究所に訪問研究員を置くことが出来る。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得た後、理事長が任命する。
- 6 訪問研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日より施行する。

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費取扱規程

（目的）

第1条 この規程は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（以下「研究開発費」という。）の適正な運用・管理を行い、もって国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター中長期目標及び中長期計画並びに年度計画（以下「中長期目標・計画等」という。）に定める精神疾患、神経疾患、筋疾患及び知的障害その他の発達の障害（以下「精神・神経疾患等」という。）に関する研究・開発の推進に資することを目的とする。

（研究の対象範囲等）

第2条 研究開発費により行う研究の対象範囲は、主として次の各号に掲げるとおりとする。

- 一 精神疾患、心身症に関する研究
- 二 神経・筋疾患に関する研究
- 三 発達障害に関する研究

（精神・神経疾患研究開発費評価委員会）

第3条 研究開発費による研究・開発の質の向上と着実な成果の達成を確保するため国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター（以下「センター」という。）に、研究課題の評価を行う精神・神経疾患研究開発費評価委員会（以下「評価委員会」という。）を置く。

2 評価委員会の組織、運営等に関し必要な事項は理事長が別に定める。

（研究班）

第4条 研究開発費による研究課題は研究班を単位として行う。

2 研究班は、研究開発費による研究課題を総括する主任研究者、研究を分担する分担研究者並びに主任研究者に協力して研究を行う研究協力者で編成する。

3 主任研究者は、センターの常時勤務を要する職員又は役員とする。

4 分担研究者は、必要と認められる場合には、センターの常時勤務を要する職員又は役員以外の研究者（以下「外部の研究者」という。）の参加を得ることができるものとする。

5 主任研究者又は分担研究者でない者は研究開発費を受給することはできない。

6 研究班を編成する者、理事長が別に定める「精神・神経疾患研究開発費による研究事業への参加条件」を満たすものとする。

（研究課題の決定）

第5条 理事長は、中長期目標・計画等に基づき精神・神経疾患等に関する関係学会等の研究動向及び社会的要請を考慮し、研究開発費で行う研究課題、研究者及び研究開発費の配分に係る原案を作成し、評価委員会の意見を聴取した上でこれを決定する。

2 理事長は、前項の決定に当たり、前年度に類似の研究課題や同一の研究者による研究課題を実施している場合には、当該研究における前年度の評価委員会の評価を考慮した上で研究開発費の配分を決定する。

(委託契約の締結)

第6条 理事長は、前条の決定において、外部の研究者を分担研究者とする場合には、委託契約を締結する。

(助言・指導)

第7条 理事長は、主任研究者に、又は主任研究者を通じて分担研究者に研究計画（研究開発費の運営・管理に係る体制を含む。）に関する助言、指導を行うことができる。

(報告及び立入調査)

第8条 理事長は、主任研究者を通じて、外部の研究者である分担研究者に、研究開発費の運営・管理の状況について報告を求めることができる。

2 理事長は、必要に応じて、外部の研究者である分担研究者又は当該分担研究者が所属する研究機関に対して、研究開発費の運用・管理に係る立入調査を行うことができる。

(研究成果及び特許権等の取扱い)

第9条 この研究事業における特許権等の取扱いについては、次の各号に掲げるとおりとする。

一 センターに所属する主任研究者又は分担研究者の場合

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター職務発明規程（平成22年規程第79号）の定めるところとする。

二 外部の研究者である分担研究者の場合

この研究事業を行った結果、発明等（発明、考案、意匠）の創作が得られ、かつ特許権等の知的財産権を得た場合には、理事長に報告しなければならない。なお、取得した特許権等の権利の行使は、第6条の規定に基づく委託契約の定めるところとする。

(研究成果の公表)

第9条の2 この研究事業の成果を発表又は公開若しくは公表（以下「公表等」という。）する場合は、遅滞なく理事長に通知しなければならない。ただし、公表等をする場合には、第6条の規定に基づく委託契約の定めるところとし、当該研究成果がこの研究開発費による成果である旨を明記しなければならない。

(研究期間)

第10条 この研究開発費による研究事業の期間は、原則として3年以内で計画するものとする。ただし、研究課題に応じて、必要とされる場合には、理事長が定める期間とすることができる。

(研究開発費において執行可能な経費の範囲)

第11条 研究開発費において執行可能な経費は、次の各号に掲げるものとする。

一 研究課題の遂行に必要な研究費

二 研究開発を推進するために必要な経費

(準用)

第11条の2 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター競争的研究資金取扱規程（平成2

2年規程第48号。以下「競争的研究資金取扱規程」という。）」第3条から第15条までの規定は、この規程に準用する。この場合において、競争的資金取扱規程中「公的研究費」とあるのは「研究開発費」と読み替えるものとする。

(取扱細則等)

第12条 研究開発費の事務取扱については、この取扱規程のほか別に定める取扱細則等によるものとする。

附 則

(施行期日)

第1条 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。

(経過措置)

第2条 この取扱規程施行前からの継続課題において、引き続きセンターの役職員以外の者が主任研究者である場合には、第4条第3号の規定は適用しない。また、第6条に規定する「分担研究者」を「主任研究者」に読みかえるものとする。

附 則（平成24年規程第8号）

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則（平成26年規程第21号）

(施行期日)

この規程は、平成26年8月5日から施行する。

附 則（平成27年規程第2号、第13号）

(施行期日)

この規程は、平成27年4月1日から施行する。

令和3年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧

専門／行政	委員名	所属及び役職	対象分野
専門委員	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	精神医学
専門委員	楠 進	独立行政法人地域医療機能推進機構 理事	神経分野
専門委員	高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部 教授	発達障害
専門委員	高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科神経内科 教授	神経分野
専門委員	戸田 達史	東京大学大学院医学系研究科神経内科学 教授	神経内科学分野 (分子脳科学分野)
専門委員	小枝 達也	国立成育医療研究センター 副院長	発達障害
専門委員	水野 雅文	東京都立松沢病院 院長	精神分野 (心理社会学的研究)
行政委員		厚生労働省研究開発振興課	
行政委員		厚生労働省難病対策課	
行政委員		厚生労働省精神・障害保健課	

令和３年度 精神・神経疾患研究開発費課題表

	課題 番号	研究課題名	所属・役職	主任研究者	研究事業額 (円)	終了予定年月	研究者数 (人)
3 年 度 班	1-1	危険ドラッグによる有害作用の新規評価法開発に関する研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 室長	船田 正彦	4,920,000	令和４年３月	6
	1-2	薬物使用障害に対する多様な治療法の開発	精神保健研究所 薬物依存研究部 部長	松本 俊彦	4,920,000	〃	9
	1-3	重症精神障害者とその家族の効果的な地域生活支援体制に関する基盤的研究	精神保健研究所 地域・司法精神医 療研究部 部長	藤井 千代	11,790,000	〃	4
	1-4	てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発	病院 てんかん診 療部 部長	中川 栄二	10,830,000	〃	12
	1-5	難治性神経疾患における免疫病態の解明と診断・治療法開発	神経研究所 特任研究部長	山村 隆	8,610,000	〃	14
	1-6	精神医療政策への萌芽的取組と行政効果検証に関する研究	精神保健研究所 公 共精神健康医療研 究部 研究員	白田 謙太郎	10,570,000	〃	3
2 年 度 班	2-1	睡眠障害・睡眠ポリグラフデータバンク構築研究	精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研 究部 部長	栗山 健一	10,710,000	令和５年３月	5
	2-2	ストレス関連疾患の認知行動療法の治療反応性と遺伝子・バイオマーカーの探索	精神保健研究所 所長	金 吉晴	8,430,000	〃	8
	2-3	双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備	病院 身体リハビ リテーション部 部長	水野 勝広	8,480,000	〃	8
	2-4	筋ジストロフィーの臨床開発推進、ならびにエビデンス構築を目指した研究	トランスレーショ ナル・メディカル センター(TMC) センター長	小牧 宏文	42,600,000	〃	23
	2-5	筋レポジトリの拡充とそれを活用した筋ジストロフィー関連疾患の病態解明と診断・治療法開発	神経研究所 疾病 研究第一部 部長	西野 一三	34,280,000	〃	19
	2-6	疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発	神経研究所 遺伝 子疾患治療研究部 部長	青木 吉嗣	28,140,000	〃	24
	2-7	発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ	神経研究所 微細 構造研究部 部長	一戸 紀孝	30,390,000	〃	10
	2-8	脳神経疾患研究に資する霊長類モデル動物の作出と評価に関する基盤的研究	神経研究所 モデル 動物開発研究部 部長	関 和彦	14,850,000	〃	7
	2-9	神経系難病の臨床開発促進におけるナショナルセンターの果たすべき研究基盤整備の検討	病院 臨床研究・ 教育研修部門 臨床研究支援部 部長	中村 治雅	8,480,000	〃	13

	課題 番号	研究課題名	所属・役職	主任研究者	研究事業額 (円)	終了予定年月	研究者数 (人)
初 年 度 班	3-1	バイオマーカーにもとづく 精神疾患治療法の研究開発 基盤構築	精神保健研究所 精神薬理研究部 部長	山田 光彦	54,310,000	令和6年3月	8
	3-2	デジタル技術等による認知 行動療法の作用機序の解明 と国民生活への実装拡張	認知行動療法セン ター(CBT) センター長	久我 弘典	9,410,000	〃	5
	3-3	認知症・神経変性疾患の基 礎・臨床融合研究	神経研究所 所長	岩坪 威	19,090,000	〃	9
	3-4	疾患レジストリ・網羅的ゲ ノム解析を基盤とした神経 変性疾患の融合的・双方向 性研究	病院 脳神経内科 診療部 部長	高橋 祐二	16,710,000	〃	8
	3-5	神経変性・発達障害の病 因・病態・治療法開発研究	神経研究所 疾病 研究第五部 部長	荒木 敏之	8,480,000	〃	5
	3-6	小児期発症不随意運動症の 克服に向けた研究	病院 小児神経診 療部 特命副院長	佐々木 征行	9,620,000	〃	6
	3-7	NCNP におけるバイオバン ク機能の統合・標準化と試 料・情報の利活用推進のた めの基盤研究	メディカル・ゲノ ムセンター(MGC) センター長	後藤 雄一	16,970,000	〃	8
	3-8	NCNP ブレインバンクの運 営およびブレインバンク生 前登録システムの推進	病院 臨床検査部 部長	高尾 昌樹	21,970,000	〃	14
	3-9	ゲノム編集技術を用いたモ デル動物作出による精神神 経筋疾患の病態解明	神経研究所 病態 生化学研究部 部長	星野 幹雄	26,000,000	〃	15
	3-10	精神・神経疾患での脳画像 撮像および解析手法の標準 化と臨床応用に関する研究	病院 放射線診療 部 部長	佐藤 典子	16,120,000	〃	7

2 5 研究課題

436,680,000 円

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第36号(通巻44号) 令和3年度

発 行 令和4年3月31日
発行者 岩 坪 威
編集者 青 木 吉 嗣
印 刷 有限会社太平印刷

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電 話 042 (341) 2711
