

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 38 号 (通卷 46 号)

令和 5 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2023—————

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 38 号 (通卷 46 号)

令和 5 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.	令和五年度神経研究所構成員（表2）	5
4.	令和五年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	9
5.	令和五年度（第45回）神経研究所 研究所発表会	10
II	研究業績	
1.	疾病研究第一部	17
2.	疾病研究第二部	35
3.	疾病研究第三部	43
4.	疾病研究第四部	51
5.	疾病研究第五部	58
6.	疾病研究第六部	67
7.	疾病研究第七部	72
8.	病態生化学研究部	80
9.	微細構造研究部	88
10.	免疫研究部	97
11.	神経薬理研究部	114
12.	遺伝子疾患治療研究部	120
13.	モデル動物開発研究部	131
14.	実験動物管理室	139
15.	霊長類管理室	141
16.	ラジオアイソトープ管理室	143
III	委員会	145
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	151
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	153
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	154
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	155
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	156
2-E.	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	157
2-F.	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	158
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	159
4.	令和五年度精神・神経疾患研究開発費 評価委員一覧	162
5.	令和五年度精神・神経疾患研究開発費 課題表	163

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(特任研究部長 1 名を含む)、管理室長 3 名、室長 25 名(併任室長 1 名、特任研究室長 5 名を含む)となっています。組織としては 14 部 36 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。

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。2022 年度には新たに信州大学、東京大学との間にも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 100 編を超えています。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、今年度からは来所を含むハイブリッド開催が復活し、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し、本年度は対面で実施するなど、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。最近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。

2023年度の代表的成果

代表的成果を図示しました。詳細はNCNPサイトよりプレスリリースをご覧ください。

<2023年度> 神経研究所員が中心となった主な研究業績

- 再発しない多発性硬化症の分子基盤を解明 (Journal of Autoimmunity 2023)
- 高齢骨格筋で筋幹細胞の数が減少するメカニズムを解明 (Cell Death & Disease 2023)
- 運動時に手足の感覚を取捨選択する仕組みを解明 (Nature Communications 2023)
- ダウン症関連遺伝子DSCAMが過剰グルタミン酸の除去を介し、健全なシナプス機能と神経発達、小脳運動学習に関わることを発見 (Nature Communications 2024)
- 動作中に手で触れる物の感覚を感じにくいのはなぜか？の仕組みを解明 (Cell Reports 2024)

これからの展望

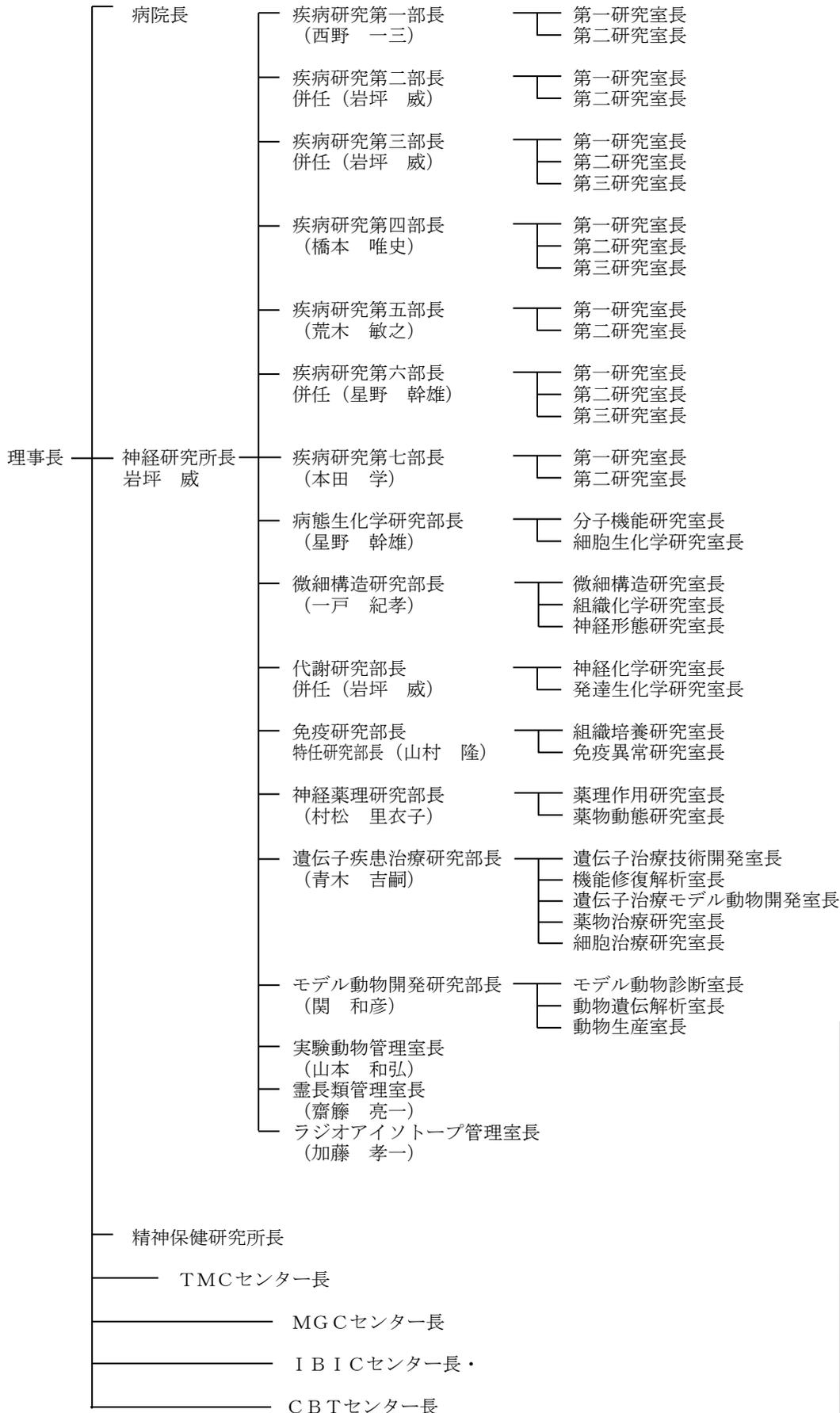
生命科学の分野では、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究、すなわち生体機能や疾患を説明できる(単一)分子の同定を目標とするが発展を遂げてきましたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけでは十分でなく、神経ネットワークなどの複雑で巨大なシステムに対するアプローチも必要となります。「人間」や「生命」は脳神経系とともに複雑系の代表例ともいえましょう。今後、情報科学やArtificial Intelligenceなどの先端的学問を積極的に取り入れ、人間の理解に向けたイノベーションを生み出す必要があります。特筆すべきこととして、2025年度に新営される新・研究所2号館の1階に“脳病態AI研究センター”(略称:BAIC)がNCNPの組織として発足することが正式に決定し、神経研究所が中心となって設立準備室(室長・石川直子企画戦略局長)が設置されました。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、とくに今後のポストコロナ時代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。

2024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5年度職員数
(R6.3.31現在)

	職名	職員数
定員	所長	1
	部長	9
	特任研究部長	1
	管理室長	3
	室長	22
	特任研究室長	5
	小計	41
非常勤	リサーチフェロー テクニカルフェロー	30
	その他 研究員等	82
	小計	112
合計		153

3. 令和5年度 神経研究所構成員 (表2)

所長：岩坪 威

部長	室長 ○特任研究室長	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	科 研 究 員 ○科 研 究 補 助 員	科 研 究 助 手 ○科 研 究 室 専 務 助 手	○セ ン ター 研 究 補 助 員 セ ン ター 研 究 助 手	センター専務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補 助 員	研 究 生 ○研究員
疾病研究第一部 西野 一三	山口 悟 林 晋一郎	飯田 有俊 大矢 肇 南 成浩 齋藤 薫 斎藤 良彦 Franca Victoria A. De Los Reyes 山中 愛	杉江 和馬 村上 てるみ 栗屋 智就 平澤 重理 中森 雅之 高橋 正紀 鈴木 重明 林 由起子 竹田 哲也 RASHAMAMUDDI ELSHERIF ABDELRHMAN MOHAMED Jantima Tanboon 三牧 正和 内野 俊平 遠藤 ゆかり (10.1~)		島崎 翠 UY GENEVIEVE GUCCI GRACE CAPISPISAN 八戸 由佳子	吉岡 和香子 ○加藤 美恵 ○伊藤 ゆり香 (~12.31) ○江口 加代子 ○今野 由美					○小川 重 ○石崎 律子	中村 寿良 山下 由莉 大原 寛明 小笠原 真志 江浦 信之 平向 洋介 大久保 真理子 堀 陽子 西森 裕佳子 Yoonow Vanessa Jimayma (~5.31) LEE SEUNGJAH Anechisa Sakulnurak (~5.13) 占部 良介 上田 菜穂子 ○東 大翔 (6.1.4~6.3.5) ○上田 玲央斗 (6.1.4~6.3.5)
疾病研究第二部 鬼野 幹雄 (併任)	井上 健	小牧 宏文 齋藤 貴志 竹下 絵里 中川 栄二 阿部 ちひろ	青天目 信 小山 隆太 (1.10~)	伊藤 雅之	北見 欣一 ZAPPALA ALESSANDRO 田畑 健太郎	鈴木 祝史 李 珩 (10.1~) ○池田 真紀子 ○三島 玲子	李 珩 (~9.30) ○大科 京子 (~7.31)				青木 良則 赤松 智久 講園 正敏 大島 拓也 神原 崇文 白川 由佳 代 紅梅	
疾病研究第三部 岩坪 威 (併任)	土肥 栄祐 服部 功太郎(併任)	堀 弘明 小川 康太郎 松尾 淳子	功刀 浩 篠山 大明 大橋 真輔 秀頼 和広 惣谷 伸太郎 安井 博文 森下 博文 (2.27~)			山本 泰晋 建石 由佳 (4.10~) PARVEZ ADSORWER ALAM (7.1~) 藤原 豊史 (12.1~)	○藤本 敦子 (~6.11)			石田 一希 吉田 冬子 河内 貴弘		
疾病研究第四部 橋本 唯史	株田 智弘 間野 達雄	高橋 祐二 向井 洋平 有賀 元 (~12.31) 富山 健一	永井 義隆 武内 敏秀 相澤 修 齋藤 勇二 鈴木 一詩		株田 千華 酒井 了平	○藤田 寛美 ○村上 美和子 ○菊地 寿枝 (10.1~) ○原 佳子 (10.1~) ○藤掛 伸宏 (11.1~)	○田中 留理子				大和 滋 樽松 文子 松本 千尋 高橋 昌幸 Contu Viorica Raluca 藤原 悠紀 内上 寛一 岸野 祐也 田中 麻衣子 宮崎 良太 小牧 之泰 菊地 寿枝 (~9.30) 原 佳子 (~9.30) ○藤原 大 ○張 潤麒 ○木原 花野 (2.1~)	

部長	室長 ○兼任研究部長	併任研究員	客員研究員	研究員	リサーチフェロー ○フェローカルフェロー	科学研究員補助員 ○科学研究員補助員	科学研究員助手 ○科学研究員助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員研究生
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 柳下 聡介 徳永 慎治 (8.1~)	渡邊 将平 長野 清一 宮川 剛 北條 浩彦	岩川 貴子	船越 政史 徳永 慎治 (~7.31) 氏家 悠佳 三宅 俊太郎 (8.1~)	三宅 俊太郎 (~7.31) 清水 英雄 (~6.30) ○吉野 暁子 ○柴田 恵	○染井 幸子	○島崎 由美子		荒木 匡 (6.21~) 今井 美沙 (8.21~) 北川 紗雪 (9.1~) 梶 千津子 (2.14~) 繪本 宏明 (2.14~) ○小澤 裕介 ○大倉 津夫子 ○菅野 恵美香 (12.18~)	植松 有里佳 加門 正義 長山 建 大野 萌馨 加門 啓子 津久井 桃菜 山下 萌 ○林 新	
疾病研究第六部 星野 幹雄 (併任)	井上 高良 大木 伊司			井上 由紀子	○小池 絵里子 ○浅見 淳子 (10.1~)					畑田 真由子 芳之内 翔成 平賀 孔 ○吉瀬 優太郎 (1.10~)	
疾病研究第七部 本田 学	山下 祐一 高橋 雄太 ○立森 久照	仁科 ヨミ 清水 昭 (7.1~) 日下 琢雅 (1.23~)		宗田 卓史 ○上野 修 (~2.22)	小島 大樹 山口 博行 河合 徳枝 川島 貴大 品川 和志 (6.1~) ○青木 滯 (1.1~)	○青木 滯 (7.1~12.31)	赤迫 こずえ		出井 勇人	遠山 朝子 内田 裕輝 繪本 隆太郎 野寺 真里花 小林 般 坂ヶ崎 小都 宮本 順 飯田 頼嗣 榑木 美咲 (10.11~) ○栗林 照樹 ○山下 慧祐 (8.1~) ○宮野 ゆりあ (10.24~)	
病態生化学研究部 星野 幹雄	堀 啓 (~6.30) 川内 大輔 宮下 聡 (5.8~)	三輪 秀樹 古家 宏樹 上條 諭志 中武 優子	有村 奈和子 田谷 真一郎 木村 英雄 木村 由佳	可純 昇一 橋詰 透真 足立	稲田 仁 ○蛇見 真紀 (~8.31) ○清田 三夏子 ○長谷川 生子 ○西谷 佳代 ○新井 幸美 (~8.31)	○田口 希 ○高藤 瑞穂 (9.1~) ○田中 美咲 (9.19~) ○山田 恵里 (8.1~)	○高山 明美		水野ローレンス集斗	王 万農 石橋 佳奈 陶山 京香 小松 奏子 紀 开元 肖 知暉 藤山 知之 宮下 聡 (~5.7) 出羽 健一 早瀬 ヨネ子 幸尾 真美 田部 直央 小林 桃子 神宮 真弥 大輪 智雄 一修 研太郎 諏訪岡 瑠夏 Gabriele CANCELIA (6.15~7.15) Wang MengJing (10.1~) ○園田 亮介 ○水野 美波 ○廣澤 秀和 (9.4~10.27)	

部長	室長 ○特任研究部長	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	科 研 費 研 究 助 手 ○科 研 費 研 究 補 助 員	セ ン タ ー 専 務 助 手	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員 ○補 助 員	研 究 生 ○研 究 員 習 生
微生物構造研究部 一戸 紀孝	野口 潤 渡邊 蕙	住吉 太幹 松元 まどか (～11.30) 飯島 和樹 (～11.30)	谷 利樹 川合 伸幸 肥後 剛康 小松 三生子 阿部 央 佐々木 哲也 中神(池田)明子 山口 和彦 黒谷 亨 松田 真悟 中垣 慶子 宮下 俊雄 (6.1～)	林 功偉 勝元 敦子 佐藤 和貴郎 (10.1～)	中村 月香 長谷川 有美	白石 涼子 (11.1～) ○磯田 季紗 ○佐藤 知子 ○白石 涼子 (6.8～10.31) ○土屋 明子 (10.1～)	浅井 ひばり		佐藤 裕 門脇 淳 竹脇 大貴 山口 広美 Benjamin E. Raventy 高橋 文緒 ○古澤 雅子	安江 みゆき 代田 哲朗 三嶋 晶 (～6.6) 佐柳 友規 土屋 明子 (～9.30)
免疫研究部 山村 隆 (特任研究部長)	佐藤 和真部 (～9.30) 大木 伸司	林 功偉 勝元 敦子 佐藤 和貴郎 (10.1～)	宮本 勝一 高橋 和也 田川 朝子 尾上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子 本村 公俊 荒木 学 張 農陽	葉 姿汝 Shambhappa Mann Malahalli ○竹尾 明子	○荒井 朋子	木村 敦子 ○古藤 千春 ○井上 桐 ○佐々木 博世				松岡 貴子 金澤 智美 兼手 美彩子 土居 芳充 天野 永一朗 堀内 碧 荒武 由利子
遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣	本橋 紀夫 崎山 かつら 富成 司 (7.1～)	森 まどか 本橋 裕子 滝澤 歩武	石井 亜紀子 岡田 尚巳 澤田 泰宏 木村 公一 喜納 裕美 堀田 秋津 倉岡 睦季 中村 昭則 越後谷 裕介 関口 正幸 横田 俊文 稲田 全規 尾方 克久 上住 聡芳 小林 正典 Joel Nordin 池田 真理子 磯原 恭介	Valentine William Jennings Sathyaprakash Chaitra 富成 司 (～6.30) 邦武 克彦 (10.1～)	竹内 総理 芦田 雪 ○幸田 玲子 ○大久保 陽子 ○森 智子 ○邦武 克彦 (～9.30) ○幸村 菜津子 ○白布 早暉 (6.8～) ○鎌田 由依 (11.1～)	○藤本 眞美			Saifullah (～6.6) 渡辺 直樹 篠田 昂樹 田中 風樹 岡田 直樹	DU Xuan 笠原 優子 ボナガ ス・ロウ・キョウ 大越 一輝 青木 鋭人 土肥 浩太郎 佐藤 充人 堀島 雄大 鈴木 友子 立堀 知奈 CHEN CHANG 酒井 敬史 中嶋 花緒 松本 和樹 大矢 詩乃 飯嶋 雄太 竹村 英子 (4.11～) Saifullah (6.27～) 林地 のぞみ (9.12～) Theodora Markati (9.12～) Benestiere Simon (9.12～) 住谷 瑛理子 (9.26～) 橋本 泰昌 (10.24～) 國石 洋 (11.7～) ○白土 真優 ○渡部 典林

部長	室長 ○特任研究室長	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	科学研究員 ○科学研究補助員	科学研究助手 ○科学研究補助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究員 ○研究員	研究員 ○研究員	
神経薬理研究部 村松 里衣子	田辺 章母 植田 堯子	ZHU JUN		全 麗麗	○稲垣 由紀	○佐野 みほり (4.11~10.31) ○小町 紀子 (1.9~)	○六連 薫	大澤 友香	榎井 佑介 (4.1~10.6) 岡部 悟 (4.1~10.6) ○山本 真理子 (10.1~)	○堂本 美咲希 ○中山 東優 ○叶 明子 (4.25~) ○池田 麻 (6.13~) ○井上 翠望 (6.13~) ○五藤 望音 (6.13~)	樋口 京香 中野 静香 平林 峻太郎 米津 好乃 (4.1~10.6) 篠田 真有 木村 智也 山岸 浩 渡辺 晴輝 Alcaine Martin Daniel Hedele Zeng 瀬田 孟仁 ○三宅 雄大 ○吉岡 大晶 ○Yang TianYi ○岡本 彩乃 (9.1~)	伊藤 奈々子 太田 直仁 菅井 智昭 (5.1~) 宮崎 将行 (10.1~) 中村 駿 (12.1~) Sai Koung Ngeun (2.1~) ○曾我 祐太 ○白藤 卓実 (11.28~)	
モザイク動物開発研究部 関 和彦	窪田 慎治 菅川 栄子 前田 和孝 小杉 亮人 (6.1~)	原 友紀	YARON Amit 伊藤 翔 井上 謙一 梅田 達也 大屋 知徹 五味 裕章 高田 昌彦 武井 智彦 戸松 彩花 富岡 郁夫 松戸 徹郎 笹栗 弘貴 (10.1~) 佐藤 賢哉 (10.1~) 波田(佐藤) 和歌子 (10.1~) 清水 美希 (2.1~)	小杉 亮人 (~5.31) 菊田 里美 江川 史朗 (6.1~) ○小倉 淳 ○工藤 もろこ	中谷 輝美 種田 久美子 PHILIPP Roland 江川 史朗 (~5.31) 益子原 紘子 WWW.WWWW.HASHIMOTO (4.14~) CONRADS HERMANDEZ ENRIQUE (10.17~) ○吉田 純一郎 ○菅井 智昭 (~4.30) ○中村 泰子 (10.1~)	○三村 京子 ○大谷 暢子 ○宮本 絵美 (10.15~)	宮崎 将行 (~9.30) ○川野邊 哲代 ○宮本 絵美 (~10.14)						
実験動物管理室	山本 和弘			○刈 金莎			○伊達 真由美						
霊長類管理室	齋藤 亮一							岡村 幸江					
マウズ管理室	加藤 孝一	北村 真吾	小幡 英章 須藤 真史	橋戸 和夫			○石田 浩子					木田 善孝 江藤 太亮	

所長室：笹 和紀, 藤井 秀夫

4. 令和5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
R5.4.27 17:00～ 18:00	Relaix Frederic 教授 Paris Est-Creteil University	Muscle stem cell dysfunction in muscular dystrophies	疾病研究第一部 林 晋一郎
R5.8.10 17:00～ 18:00	廣井 昇 先生 テキサス大学 教授	染色体数変異に基づく精神疾患の脳内機序の探索	病態生化学研究部 星野 幹雄
R5.8.28 15:00～ 16:00	五十嵐 啓先生 カリフォルニア大学アーバイン校医学部神経・解剖学科 准教授	嗅内皮質での記憶形成と、そのアルツハイマー病における破綻	疾病研究第四部 橋本 唯史
R6. 2.6 16:00～ 17:00	Sammy Bedoui MD, Professor of Immunology, Department of Microbiology & Immunology, The University of Melbourne	T cell memory, metabolism and memory	免疫研究部 山村 隆

国際セミナー 4件（講師 4名）

年月日	講師・所属	演題	担当
R6.2.9 17:30～ 18:30	高橋 牧郎先生 関西医科大学附属病院神経難病医学講座 教授	パーキンソン病の病態 update と DMT を目指した治療の展望を考える	免疫研究部 山村 隆
R6.3.5 15:00～ 16:00	井上 貴文先生 早稲田大学理工学術院 教授	培養, スライス, および生体内でのニューロンおよびアストロサイトの挙動	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣

所内セミナー 2件（講師 2名）

5. The 45th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Thursday, February 29, 2024 at 9:30 ~ 16:30
Friday, March 1, 2024 at 9:00 ~ 12:30

Day 1

	9:30	9:40	Opening Remarks	Kazuyuki Nakagome, <i>President</i>
Oral Session 1				
O01	9:40	10:00	Seung-Ah Lee	Dept. of Neuromuscular Research
O02	10:00	10:20	Chihana Kabuta	Dept. of Degenerative Neurological Diseases
O03	10:20	10:40	Sosuke Yagishita	Dept. of Peripheral Nervous System Research
O04	10:40	11:00	Eiko N. Minakawa	Dept. of Neurophysiology
	11:00	11:10	Break	
	11:10	12:10	Special Lecture	Haruhiko Bito, <i>Professor</i> Department of Neurochemistry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
Photo Session	12:20			
Poster Session				
	14:00	15:00	Poster Presentation	
	15:00	15:30	Break	
Poster Session				
	15:30	16:30	Poster Presentation	
	17:30		Networking	

Day 2

Oral Session 2				
O05	9:00	9:20	Madoka Nakamura	Dept. of Ultrastructural Research
O06	9:20	9:40	Akiko Uyeda	Dept. of Molecular Pharmacology
O07	9:40	10:00	Katsuhiko Kunitake	Dept. of Molecular Therapy
	10:00	10:10	Break	
Oral Session 3				
O08	10:10	10:30	Sadafumi Suzuki	Dept. of Mental Retardation and Birth Defect Research
O09	10:30	10:50	Wakiro Sato	Dept. of Immunology
O10	10:50	11:10	Eisuke Dohi	Dept. of Mental Disorder Research
	11:10	11:20	Break	
Oral Session 4				
O11	11:20	11:40	Hayato Idei	Dept. of Information Medicine
O12	11:40	12:00	Koichi Hashizume	Dept. of Biochemistry and Cellular Biology
O13	12:00	12:20	Mayuko Hotta	Dept. of Demyelinating Disease and Aging
	12:20	12:30	Prize Giving - Closing Remarks	Takeshi Iwatsubo, <i>Director General</i>

Instructions

Oral presentation

1. Oral sessions will be held in Universal Halls 1 and 2, the library, and the conference center.
2. The presentation will be in English, with Japanese also available during the discussion.
3. Each oral presentation is allocated a 20-minute time slot, comprising 15 minutes for presentation and 5 minutes for discussion. Please adhere strictly to these timings to ensure a smooth flow of the session. Bell signals will be used to indicate the time remaining.
 - 1st bell 1 min before the end of presentation time
 - 2nd bell End of presentation time
 - 3rd bell End of discussion time
4. Both Mac and Windows PCs will be available at the venue. Please ensure your presentation is compatible and bring it on a USB drive on the morning of your presentation day. Include your session number, affiliation, and name in the file name.
5. The operation can be checked on February 27 from 10:00-12:30. Presenters are requested to contact to confirm the time of your arrival.
6. The chairperson, typically the director or section chief of each department, will facilitate the session. Presenters and chairpersons should be seated in the designated 'Next Presenter's Seat' at the start of the preceding presentation.

Poster session

1. The poster session will take place in the Seminar room of Building 3.
2. Posters (A0 size, vertical orientation) should be set up on the morning of February 29 and removed by the afternoon of March 1. Department introduction posters should be clearly labeled with the department's name.
3. Awards will be presented to outstanding posters. Research Fellows and Research Students are eligible for the Best Poster Presentation Award and First Runner-Up, respectively. Judges will assess each poster based on content, design, and presentation quality.
4. The judges will evaluate each poster and submit the assessment results with the form. Participants will be informed of the results in the closing remarks.

Secretariat:

Department of Degenerative Neurological Diseases

Tadafumi Hashimoto (tonchan@ncnp.go.jp)

Tomohiro Kabuta (kabuta@ncnp.go.jp)

Tatsuo Mano (tatsuomano@ncnp.go.jp)

Oral Presentation

Day 1: Thursday, February 29, 2024

Oral Session 1

- O01 Seung-Ah Lee (Department of Neuromuscular Research)
The last nucleotide substitutions in exons of *COL6A1/2/3* induce exon skipping in collagen VI-related muscular dystrophies
- O02 Chihana Kabuta (Department of Degenerative Neurological Diseases)
SIDT2 links microautophagy and neuromuscular homeostasis
- O03 Sosuke Yagishita (Department of Peripheral Nervous System Research)
Treatment of intermittent hypoxia increases A β production via upregulation of synaptic BACE1
- O04 Eiko N. Minakawa (Department of Neurophysiology)
Establishment of a Transgenic Common Marmoset Model of Alzheimer's Disease

Special Lecture

Haruhiko Bito

Department of Neurochemistry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Dynamic control of late-phase plasticity and long-term memory via bidirectional signaling between the synapses and the nucleus

Day 2: Friday, March 1, 2024

Oral Session 2

- O05 Madoka Nakamura (Department of Ultrastructural Research)
Behavioral assessment and biomarker development for characterization of a marmoset model of autism spectrum disorder
- O06 Akiko Uyeda (Department of Molecular Pharmacology)
Investigation of the circulating factor regulating brain dysfunction in autism spectrum disorder
- O07 Katsuhiko Kunitake (Department of Molecular Therapy)
Extracellular proteoglycan promotes skeletal myogenesis through EZH2 degradation in satellite cells

Oral Session 3

- O08 Sadafumi Suzuki (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research)
Modeling and Phenotypic analysis of Pelizaeus-Merzbacher disease using patient-derived iPS cells
- O09 Wakiro Sato (Department of Immunology)
Dysregulation of adaptive immune system in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Long COVID
- O10 Eisuke Dohi (Department of Mental Disorder Research)
Issues to overcome for the development of understandable phenotyping

Oral Session 4

- O11 Hayato Idei (Department of Information Medicine)
A neurobotics simulation of sensory attenuation and its alterations in schizophrenia
- O12 Koichi Hashizume (Department of Biochemistry and Cellular Biology)
Molecular Mechanisms of Epileptogenesis Caused by Deficiency of the Cell Adhesion Molecule, DSCAML1
- O13 Mayuko Hotta (Department of Demyelinating Disease and Aging)
Roles of type II classic cadherins in elaborating compartmentalized cytoarchitecture and circuitry in the mouse postnatal brain



Poster Presentation

Day 1: Thursday, February 29, 2024

- P01 Rui Shimazaki (Department of Neuromuscular Research)
Profiling of pathogenic variants in Japanese sarcoglycanopathy patients
- P02 Genevieve C. Uy (Department of Neuromuscular Research)
Dnm2 E368K Mice as a Model for Centronuclear Myopathy: Muscle Atrophy, Contractile Dysfunction, Neuromuscular Junction Pathology, and Therapeutic Implications
- P03 Kenshiro Tabata (Department of Mental Retardation and Birth Defect Research)
Intron retention as a potential molecular pathogenesis of POLR3-related leukodystrophy
- P04 Parvez MD SORWER ALAM (Department of Mental Disorder Research)
A single-particle detection of miRNA in extracellular vesicles using gold particle molecular beacons
- P05 Yukiyasu Komaki (Department of Degenerative Neurological Diseases)
Development of a new model mouse recapitulating Amyloid β pathology in sporadic Alzheimer's disease
- P06 Ryohei Sakai (Department of Degenerative Neurological Diseases)
Molecular mechanisms and pathophysiological roles of microlipophagy in mammalian
- P07 Moeka Ohno (Department of Peripheral Nervous System Research)
Mechanism of Behavioral Changes Caused by Disruption of Ubiquitin-Proteasome System-Dependent Protein Degradation
- P08 Momona Tsukui (Department of Peripheral Nervous System Research)
Gut microbiota affect mouse social behavior via hippuric acid metabolism
- P09 Moe Yamashita (Department of Peripheral Nervous System Research)
Mechanisms of CTG repeat expansion in myotonic dystrophy type 1
- P10 Yukiko U. Inoue (Department of Demyelinating Disease and Aging)
Systematic enhancer-trapping analyses for the ultra-huge, hyper-pathogenic, and human-accelerated gene locus, *AUTS2*, by BAC transgenesis

- P11 Shuntaro Hirabayashi (Department of Molecular Pharmacology)
Investigation of vascular endothelium-derived factors regulating cognitive decline in Alzheimer's disease
- P12 Yuta Takahashi (Department of Information Medicine)
Digital Twin Brain: Real-time Consciousness Monitoring and Drug Simulation using Primate ECoG Data
- P13 Hiroki Kojima (Department of Information Medicine)
Analysis of Individual Food Preference by Large-Scale Language- Image AI Model
- P14 Hisateru Tachimori (Department of Information Medicine)
Brain Pathophysiology AI Research: Integration of Data-driven and Theory-driven Approach
- P15 Wanchen Wang (Department of Biochemistry and Cellular Biology)
A novel CRISPR/Cas9-mediated modeling of SHH-type medulloblastoma based on in vivo electroporation to the postnatal cerebellum
- P16 Satoshi Miyashita (Department of Biochemistry and Cellular Biology)
Single-nucleus transcriptome analysis reveals molecular landscapes of human epileptic brain
- P17 Toma Adachi (Department of Biochemistry and Cellular Biology)
Molecular Mechanisms Regulating Bergmann gliogenesis and Astroglialogenesis in the Cerebellum
- P18 Satoshi Watanabe (Department of Ultrastructural Research)
Exploring the molecular pathology of autism spectrum disorder subtypes using a marmoset model
- P19 Eiichiro Amano (Department of Immunology)
CD11c^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in Neuromyelitis Optica
- P20 Fumio Takahashi (Department of Immunology)
Multilayered process of neuronal cell death in neurodegenerative diseases
- P21 Chaitra Sathyaprakash (Department of Molecular Therapy)
Patient-derived iPSC brain organoids as a model for cognitive phenotypes of Duchenne Muscular Dystrophy

- P22 Tsukasa Tominari (Department of Molecular Therapy)
Establishment of a Triple Quadrupole HPLC-MS Quantitation Method for Dystrophin Protein in Mouse and Human Skeletal Muscle
- P23 Michihiro Imamura (Department of Molecular Therapy)
Severe cardiac and skeletal manifestations in DMD-edited microminipigs: an advanced surrogate for Duchenne muscular dystrophy
- P24 Shiro Egawa (Department of Neurophysiology)
High-density neuronal recording in the spinal cord of voluntarily behaving rats
- P25 Satomi Kikuta (Department of Neurophysiology)
Proprioceptive sensory gating in area 3a during voluntary movement and action observation in macaque

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努めている。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, 斎藤良彦, 山中 愛, 大矢 寧, 南 成祐, 館澤 薫, Francia Victoria De Los Reyes
- (客員研究員) 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, 粟屋智就, 竹田哲也, 三牧正和, 内野俊平, Jantima Tanboon, 遠藤ゆかり(10.1~)
- Rasha Mahmoud ElSherif Abdelrahman Mohamed
- (リサーチフェロー) 島崎 壘, 八戸由佳子, Uy Genevieve Gucci Grace
- (科研費研究員) 吉岡和香子
- (科研費研究補助員) 加藤美恵, 江口加代子, 今野由美, 伊藤ゆり香(~12.31)
- (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, 大原寛明, 西森裕佳子, 山下由莉,

中村寿良, 平向洋介, 大久保真理子, 堤 陽子, 占部良介,
上田菜穂子, Lee Seungah, Anechisa Sakulnurak(~5.13),
Todorow Vanessa Jimayma(~5.31),
(研究見習生) 東 大翔(1.4~3.5), 上田玲央斗 (1.4~3.5),

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遺伝性筋疾患研究

- (a) 白質脳症を伴う眼咽頭ミオパチー (OPML) の原因として当初報告された LOC642361/NUTM2B-AS1 非翻訳領域の CGG リピート伸長が眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) を引き起こすこと, むしろ, OPDM が典型的な表現型であることを明らかにした (Pongpakdee et al. *Neurol Genet*, in press). また OPDM の典型的画像所見を明らかにした (Eura et al. *J Neurol*. 2023 Dec;270(12):5988-5998).
- (b) 2009 年のモデルマウスでの有効性証明以来継続的に支援してきた GNE ミオパチーに対するシアル酸補充療法の第 2/3 相試験 (Suzuki et al. *J Neuromuscul Dis*. 2023;10(4):555-566, Mori-Yoshimura et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Aug 11;18(1):241) および追加第 3 相試験 (Suzuki et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in revision) で有効性を示し, その結果を受けて, シアル酸徐放剤であるアセノベルが 2023 年 3 月正式に薬事承認を受けるに至った.
- (c) 共同研究により, SRPK3 遺伝子のバリエーションと TTN の特定のバリエーションの組合せでミオパチーを来しうることを初めて明らかにした (Ana Töpf et al. *Nat Genet*. 2024 Mar;56(3):395-407).
- (d) COL6A2 の canonical な polyadenylation site を含む領域の欠失を原因とする Ullrich 型先天性筋ジストロフィー例を世界で初めて同定した (El Sherif et al. *Neurol Genet*. 2024 Mar 25;10(2):e200137).

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. 抗合成酵素症候群において陽性自己抗体ごとの病理所見の違いがあることを明らかにした (*Brain Pathol*. 2023 Jul;33(4):e13155). また共同研究により免疫介在性壊死性ミオパチーが特定の HLA 遺伝子多型と相関があることを明らかにした (Ohnuki et al. *HLA*. 2023 May;101(5):449-457). また炎症性筋疾患の国際ガイドライン作成に寄与した (Oldroyd et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Dec;19(12):805-817).

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7年連続で毎年1000検体を上回るとともに（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、2022年1119検体、2023年1147検体[暦年]）、2023年は1978年の筋病理診断サービス開始以来の最高検体数を記録した。2024年3月末現在の総検体数は凍結筋24888、培養筋2273となり、名実ともに世界最大規模の筋レポジトリである。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パネルを独自に作製し、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。2023年11月には、タイ・バンコクのマヒドン大学シリラート病院においてNCNP・シリラート病院共催による国際筋病理セミナーを開催し、好評を博した。加えて、月一回の筋病理カンファレンスをオンラインで実施しており、アジア・中東地域を初め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ブ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 Google Analytics 旧バージョン（2023年7月終了）では2018年1月の公開開始以来世界139カ国のアクセスがあった。その後バージョンが更新され、データが確認できる2022年8月～2024年3月の期間では世界115カ国からのアクセスを集めている。

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) 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、信州大学、奈良県立医科大学、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）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) El Sherif R, Saito Y, Awaya T, Noguchi S, Nishino I: Splicing Switching of Alternative Last Exons Due to a Deletion Including Canonical Polyadenylation Site in COL6A2 Gene Causes Recessive UCMD. *Neurol Genet.* 10(2):e200137. Mar, 2024. eCollection 2024 Apr.
- 2) Töpf A, Cox D, Zaharieva IT, Di Leo V, Sarparanta J, Jonson PH, Sealy IM, Smolnikov A, White RJ, Vihola A, Savarese M, Merteroglu M, Wali N, Laricchia KM, Venturini C, Vroling B, Stenton SL, Cummings BB, Harris E, Marini-Bettolo C, Diaz-Manera J, Henderson M, Barresi R, Duff J, England EM, Patrick J, Al-Husayni S, Biancalana V, Beggs AH, Bodi I, Bommireddipalli S, Bönnemann CG, Cairns A, Chiew MT, Claeys KG, Cooper ST, Davis MR, Donkervoort S, Erasmus CE, Fassad MR, Genetti CA, Grosman C, Jungbluth H, Kamsteeg EJ, Lornage X, Löscher WN, Malfatti E, Manzur A, Martí P, Mongini TE, Muelas N, Nishikawa A, O'Donnell-Luria A, Ogonuki N, O'Grady GL, O'Heir E, Paquay S, Phadke R, Pletcher BA, Romero NB, Schouten M, Shah S, Smuts I, Sznajder Y, Tasca G, Taylor RW, Tuite A, Van den Bergh P, VanNoy G, Voermans NC, Wanschitz JV,

- Wraige E, Yoshimura K, Oates EC, Nakagawa O, Nishino I, Laporte J, Vilchez JJ, MacArthur DG, Sarkozy A, Cordell HJ, Udd B, Busch-Nentwich EM, Muntoni F, Straub V: Digenic inheritance involving a muscle-specific protein kinase and the giant titin protein causes a skeletal muscle myopathy. *Nat Genet.* 56(3):395-407. Mar, 2024
- 3) Fujisaki M, Kasamatsu H, Nishimura K, Yoshida Y, Muneishi Y, Yamaguchi T, Nishino I, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Oyama N, Hasegawa M: A case of anti-SAE1/2 antibody-positive dermatomyositis with extensive panniculitis: A possible cutaneous manifestation of treatment resistance. *J Dermatol.* 51(2):301-306. Feb, 2024
- 4) Saito Y, Ishiyama A, Saito Y, Komaki H, Sasaki M: Myelin abnormalities in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 69(1):55-63. Jan, 2024
- 5) Yamashita S, Tawara N, Zhang Z, Nakane S, Sugie K, Suzuki N, Nishino I, Aoki M: Pathogenic role of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 94(12):1018-1024. Dec, 2023
- 6) Eura N, Noguchi S, Ogasawara M, Kumutpongpanich T, Hayashi S, Nishino I: OPDM/OPMD Image Study Group: Characteristics of the muscle involvement along the disease progression in a large cohort of oculopharyngodistal myopathy compared to oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol.* 270(12):5988-5998. Dec, 2023
- 7) Esteller D, Schiava M, Verdú-Díaz J, Villar-Quiles RN, Dibowski B, Venturelli N, Laforet P, Alonso-Pérez J, Olive M, Domínguez-González C, Paradas C, Vélez B, Kostera-Pruszczyk A, Kierdaszuk B, Rodolico C, Claeys K, Pál E, Malfatti E, Souvannanorath S, Alonso-Jiménez A, de Ridder W, De Smet E, Papadimas G, Papadopoulos C, Xirou S, Luo S, Muelas N, Vilchez JJ, Ramos-Fransi A, Monforte M, Tasca G, Udd B, Palmio J, Sri S, Krause S, Schöser B, Fernández-Torrón R, López de Munain A, Pegoraro E, Farrugia ME, Vorgerd M, Manousakis G, Chanson JB, Nadaj-Pakleza A, Cetin H, Badrising U, Warman-Chardon J, Bevilacqua J, Earle N, Campero M, Díaz J, Ikenaga C, Lloyd TE, Nishino I, Nishimori Y, Saito Y, Oya Y, Takahashi Y, Nishikawa A, Sasaki R, Marini-Bettolo C, Guglieri M, Straub V, Stojkovic T, Carlier RY, Díaz-Manera J: Analysis of muscle magnetic resonance imaging of a large cohort of patient with VCP-mediated disease reveals characteristic features useful for diagnosis. *J Neurol.* 270(12):5849-5865. Dec, 2023
- 8) Miyashita K, Ii Y, Matsuyama H, Niwa A, Kawana Y, Shibata S, Minami N, Nishino I, Tomimoto H: Sporadic Myotonic Dystrophy Type 2 in a Japanese Patient: A Case Report. *Intern Med.* 62(20):3027-3031. Oct, 2023
- 9) Maruo Y, Saito Y, Nishino I, Takeda A: Successful treatment of frequent premature ventricular contractions and non-sustained ventricular tachycardia with verapamil and flecainide in *RYR1*-related myopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 7(10):ytad509. Oct, 2023. eCollection 2023 Oct.
- 10) Yamashita S, Nagatoshi A, Takeuchi Y, Nishino I, Ueda M: Myopathic changes caused by protein aggregates in adult-onset spinal muscular atrophy. *Neuropathol.* 43(5):408-412.

Oct, 2023

- 11) Oyama M, Ohnuki Y, Uruha A, Saito Y, Nishimori Y, Suzuki S, Inoue M, Tanboon J, Okiyama N, Shiina T, Nishino I, Suzuki S: Association between HLA alleles and autoantibodies in dermatomyositis defined by sarcoplasmic expression of myxovirus resistance protein A. *J Rheumatol.* 50(9):1159-1164. Sep, 2023
- 12) Nomiya H, Hamano T, Takaku N, Sasaki H, Usui K, Sanada S, Yamaguchi T, Kitazaki Y, Endo Y, Kamisawa T, Enomoto S, Shirafuji N, Matsunaga A, Ueno A, Ikawa M, Yamamura O, Hasegawa M, Kimura H, Nishino I, Nakamoto Y: Magnetic resonance imaging findings of the lower limb muscles in anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis. *Neuromuscul Disord.* 33(9):74-80. Sep, 2023
- 13) Tanboon J, El Sherif R, Inoue M, Okubo M, Malfatti E, Nishino I: A 53-year-old man with a 16-year history of asymmetrical proximal muscle weakness, facial muscle weakness, and scapular winging. *Brain Pathol.* 33(5):e13171. Sep, 2023
- 14) Ikeda K, Yamamoto D, Usui K, Takeuchi H, Oka N, Katoh N, Yazaki M, Kametani F, Nishino I, Hisahara S: A Case of Transthyretin Variant Amyloidosis with a TTR A97D (p.A117D) Mutation Manifesting Remarkable Asymmetric Neuropathy. *Intern Med.* 62(15):2261-2266. Aug, 2023
- 15) Schiava M, Ikenaga C, Topf A, Caballero-Ávila M, Chou TF, Li S, Wang F, Daw J, Stojkovic T, Villar-Quiles R, Nishino I, Inoue M, Nishimori Y, Saito Y, Katsuno M, Noda S, Ito C, Otsuka M, Nahir S, Manousakis G, Walk D, Quinn C, Alfano L, Sahenk Z, Tasca G, Monforte M, Sabatelli M, Bisogni G, Oldfors A, Rydeliu A, Pal E, Paradas C, Velez B, De Bleecker JL, Farugia ME, Longman C, Harms MB, Ralston S, Zanuteli E, Macedo Serafim da Silva A, Sotoca J, Juntas-Morales R, Bevilacqua J, Balart M, Talbot S, Straub V, Guglieri M, Marini-Bettolo C, Diaz-Manera J, Weihl CC: Clinical Classification of Variants in the Valosin-Containing Protein Gene Associated With Multisystem Proteinopathy. *Neurol Genet.* 9(5):e200093, Aug, 2023. eCollection 2023 Oct.
- 16) Mori-Yoshimura M, Suzuki N, Katsuno M, Takahashi MP, Yamashita S, Oya Y, Hashizume A, Yamada S, Nakamori M, Izumi R, Kato M, Warita H, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Efficacy confirmation study of aceneuramic acid administration for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 18(1):241, Aug, 2023
- 17) Fujita Y, Kuwashima S, Sakurai R, Suzuki A, Imataka G, Matsuda H, Ishida K, Matsushita T, Nishino I, Yoshihara S: Whole-body MRI revealed generalized subcutaneous oedema in a patient with juvenile dermatomyositis. *Rheumatol Adv Pract.* 7(2):rkad063, Jul, 2023. eCollection 2023.
- 18) Nagatomo Y, Yoshizawa S, Oya Y, Nishino I: Anti-mitochondrial antibody-mediated myopathy with cardiac involvement: reply. *Eur Heart J Case Rep.* 7(8):ytad348, Jul, 2023. eCollection 2023 Aug.
- 19) Ohara H, Hosokawa M, Awaya T, Hagiwara A, Kurosawa R, Sako Y, Ogawa M, Ogasawara

- M, Noguchi S, Goto Y, Takahashi R, Nishino I, Hagiwara M: Branchpoints as potential targets of exon-skipping therapies for genetic disorders. *Mol Ther Nucleic Acids*. 33:404-412, Jul, 2023. eCollection 2023 Sep 12.
- 20) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Katsuno M, Takahashi MP, Yamashita S, Oya Y, Hashizume A, Yamada S, Nakamori M, Izumi R, Kato M, Warita H, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Phase II/III Study of Aceneuramic Acid Administration for GNE Myopathy in Japan. *J Neuromuscul Dis*. 10(4):555-566. Jul, 2023
- 21) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H: CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet*. 110(7):1086-1097. Jul, 2023
- 22) Yoshida T, Yamazaki H, Nishimori Y, Takamatsu N, Fukushima K, Osaki Y, Taniguchi Y, Nozaki T, Kumon Y, Albayda J, Nishino I, Izumi Y: Correlation of muscle ultrasound with clinical and pathological findings in idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. 68(1):39-47. Jul, 2023
- 23) Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, Okiyama N, Fujimoto M, Suzuki S, Nishino I: Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes. *Brain Pathol*. 33(4):e13155. Jul, 2023
- 24) Mouri M, Kanamori T, Tanaka E, Hiratoko K, Okubo M, Inoue M, Morio T, Shimizu M, Nishino I, Okiyama N, Mori M: Hepatic veno-occlusive disease accompanied by thrombotic microangiopathy developing during treatment of juvenile dermatomyositis and macrophage activation syndrome: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 7(2):404-409. Jun, 2023
- 25) Terayama A, Yoshikawa K, Michiura T, Fujii K, Inada R, Mitsui Y, Nishino I, Nagai Y: A case of thymoma-associated myasthenia gravis accompanied with myositis showing the clusters of histiocyte along the fascicles in perimysium. *Clin Neurol Neurosurg*. 229:107715. Jun, 2023
- 26) Haji S, Miyamoto R, Morino H, Osaki Y, Tsuji S, Nishino I, Abe M, Izumi Y: Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia Type 9 With a Response to Phosphate Repletion: A Case Report. *Neurol Genet*. 9(3):e200070. May, 2023. eCollection 2023 Jun.
- 27) Motegi H, Kirino Y, Morishita R, Nishino I, Suzuki S: Overlap syndrome with antibodies against multiple transfer-RNA components presenting antisynthetase syndrome. *Neuromuscul Disord*. 33(5):405-409. May, 2023
- 28) Munekane A, Ohsawa Y, Okubo M, Nagai T, Nishimura H, Nishino I, Sunada Y: Becker Muscular Dystrophy Accompanied by Anti-HMGCR Antibody-positive Immune-mediated Necrotizing Myopathy. *Intern Med*. 62(9):1345-1349. May, 2023

- 29) Takahashi Y, Morimoto N, Nada T, Morimoto M, Eura N, Minami N, Nishino I: A Case of Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Caused by a Novel PABPN1 c.34G > T (p.Gly12Trp) Point Mutation without Polyalanine Expansion. *J Neuromuscul Dis.* 10(3):459-463. May, 2023
- 30) Yamada K, Yaguchi H, Abe M, Ishikawa K, Tanaka D, Oshima Y, Kudo A, Uwatoko H, Shirai S, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Nishino I, Yabe I: Neutral lipid storage disease with myopathy with a novel homozygous *PNPLA2* variant. *Clin Neurol Neurosurg.* 228:107670. May, 2023
- 31) Ohnuki Y, Suzuki S, Uruha A, Oyama M, Suzuki S, Kulski JK, Nishino I, Shiina T: Association of immune-mediated necrotizing myopathy with HLA polymorphisms. *HLA.* 101(5):449-457. May, 2023
- 32) Tokuda N, Tsuji Y, Inoue M, Nishino I, Makino M: A Case of Cardiogenic Stroke With a Novel LMNA Variant (c. 1135C>A; p.Leu379Ile). *Cureus.* 15(4): e37824. Apr, 2023
- 33) 高橋義秋, 高宮資宜, 市村裕輝, 沖山奈緒子, 西野一三, 森本展年: 著明なびまん性皮下浮腫と嚙下障害を呈した抗 nuclear matrix protein 2 抗体陽性皮膚炎欠如型皮膚筋炎の 2 例. *Rinsho Shinkeigaku.* 63(11):737-742. Nov, 2023

(2) 著書

- 1) Ogasawara M, Nishino I: Oculopharyngodistal Myopathy. Principles and Practice of the Muscular Dystrophies, (Editors: Pushpa Narayanaswami, Teerin Liewluck), Humana Press, USA, pp 213–220. Feb, 2024
- 2) Tanboon J, Nishino I: Autosomal Recessive Limb-Girdle Muscular Dystrophies. Principles and Practice of the Muscular Dystrophies, (Editors: Pushpa Narayanaswami, Teerin Liewluck), Humana Press, USA, pp 93–121. Feb, 2024

(3) 総説

- 1) Eura N, Ogasawara M, Nishino I: Recent topics of oculopharyngodistal myopathy. *Neurol Clin Neurosci.* 12(1): 10-15. Jan, 2024
- 2) Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, Chung L, Fiorentino D, Gordon P, Machado PM, McHugh N, Selva-O'Callaghan A, Schmidt J, Tansley SL, Vleugels RA, Werth VP; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group Cancer Screening Expert Group; Amato AA, Anderson H, Andrade-Ortega L, Ascherman DP, Benveniste O, Cavagna L, Charles-Shoeman C, Chong BF, Christopher-Stine L, Clarke JT, Crosbie EJ, Crosbie PAJ, Danoff S, Dastmalchi M, de Visser M, Dellaripa PF, Diederichsen LP, Dimachkie MM, Ensrud E, Ernste FC, Evans DGR, Fujimoto M, García-De La Torre I, García-Kutzbach A, Griger Z, Gupta L, Hudson M, Iannone F, Isenberg D, Jorizzo JL, Kurtz HE, Kuwana M, Limaye V, Lundberg IE, Mammen AL, Mann H, Mastaglia FL, McWilliams L, Mecoli CA, Meloni F, Miller FW, Moghadam-Kia S, Moiseev SK, Muro Y,

- Nagy-Vincze M, Naylor CN, Needham M, Nishino I, Oddis CV, Paik JJ, Raaphorst J, Rider LG, Rojas-Serrano J, Saketkoo LA, Schiffenbauer A, Shinjo SK, Shobha V, Song YW, Tillett T, Troyanov Y, van der Kooi AJ, Vázquez-Del Mercado M, Vencovský J, Wang Q, Ytterberg SR; Aggarwal R: International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. *Nat Rev Rheumatol*. 19(12):805-817. Dec, 2023
- 3) Tanboon J, Needham M, Mozaffar T, Stenzel W, Nishino I: Editorial: Inflammatory muscle diseases: an update. *Front Neurol*. 14:1259275. Aug, 2023. eCollection 2023.
 - 4) 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*. 477-482. Mar, 2024
 - 5) 斎藤良彦, 西野一三: 筋疾患の遺伝学的解析のピットフォール. *小児内科*. 55(12): 1875-1881. Dec, 2023
 - 6) 小笠原真志: 先天性ミオパチー. *小児内科*. 55(12): 1941-1945. Dec, 2023
 - 7) 斎藤良彦, 野口 悟: ADSSL1 ミオパチー: 新たな遠位型ミオパチー? *脳神経内科*. 99(5): 654-660. Nov, 2023
 - 8) 江浦信之, 西野一三: 眼咽頭遠位型ミオパチー: ついにわかった原因遺伝子. *脳神経内科*. 99(5): 635-639. Nov, 2023
 - 9) 小笠原真志, 西野一三: 細管集合体ミオパチー(tubular aggregate myopathy)とその関連疾患. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 77-82, Oct, 2023
 - 10) 野口 悟, 小川 恵: VI型コラーゲン関連筋疾患の原因遺伝子変異, 病態と治療法開発. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 71-76, Oct, 2023
 - 11) 斎藤良彦, 西野一三: ADSSL1 ミオパチー—遠位型ミオパチーなのか? 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 41-46, Oct, 2023
 - 12) 吉岡和香子: GNE ミオパチー—病態解明と治療の最前線. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 28-33, Oct, 2023
 - 13) 江浦信之, 西野一三: 眼咽頭遠位型ミオパチー—明らかになった原因遺伝子と病態. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 18-22, Oct, 2023
 - 14) 大久保真理子, 林晋一郎: RNA-seq 技術を用いた遺伝性筋疾患診断. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 4-9, Oct, 2023
 - 15) 西野一三: はじめに. 別冊・医学のあゆみ. 遺伝性神経・筋疾患—診療と研究の最前線. 1, Oct, 2023
 - 16) 飯田有俊: 筋疾患のゲノム研究. 遠位型ミオパチーの臨床. *脳神経内科*. 99(2): 150-155, Aug, 2023
 - 17) 江浦信之, 吉岡和香子, 西野一三: 遠位型ミオパチーの臨床. *脳神経内科*. 99(2): 189-194, Aug, 2023
 - 18) 江浦信之, 野口 悟, 西野一三: 筋疾患におけるゲノム医療. *医学のあゆみ*. 285(1): 51-57, Apr, 2023

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 林晋一郎: フランスでの研究生活と研究者コミュニティの形成について. 第8回若手による骨格筋細胞研究会 (東京医科大学) 新宿区, 2.22, 2024 (2.22-2.23)
- 2) Nishino I: Keynote lecture GNE- Myopathy. Herbsttagung des Referenzzentrums für Neuromuskuläre Erkrankungen (Autumn Conference of the Reference Center for Neuromuscular Diseases) (Online), Germany, 12.1, 2023.
- 3) Nishino I: Inflammatory Myopathies-Pathological Perspectives. Neuromuscular Update for Practising Neurologists (Hotel Westin, Powai) Mumbai, India, 11.18, 2023 (11.17-11.19)
- 4) Nishino I: Challenges in muscle disease in Asia –Recent discoveries and future direction. The XXVI World Congress of Neurology (WCN 2023), (Palais des congress de Montreal), Montreal, Canada, 10.16, 2023 (10.15-10.19)
- 5) Hayashi S: Uncovering DMD transcriptional networks using single nuclei RNA-seq. INSERM-JSPS WORKSHOP (Chateau de Montvillargenne) Gouvieux, France, 9.14, 2023 (9.13-9.15)
- 6) 林晋一郎: 多層的トランスクリプトーム解析による筋疾患病態解明. 第9回日本筋学会学術集会・第10回筋ジストロフィー医療研究会 (千里ライフサイエンスセンター), 豊中市, 8.19, 2023 (8.18-19)
- 7) 西野一三: 次世代解析時代の筋疾患診断. 第9回日本筋学会学術集会・第10回筋ジストロフィー医療研究会 (千里ライフサイエンスセンター), 豊中市, 8.18, 2023 (8.18-19)
- 8) Nishino I: Update on inflammatory myopathy. The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 (Nalod Da Nang Hotel), Da Nang, Vietnam, 8.12, 2023 (8.10-8.13)
- 9) Nishino I: Approach to pediatric muscle diseases. The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 (Nalod Da Nang Hotel), Da Nang, Vietnam, 8.12, 2023 (8.10-8.13)
- 10) Nishino I: Muscle pathology – Representative cases (3 - 4 cases). The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 (Nalod Da Nang Hotel), Da Nang, Vietnam, 8.10, 2023 (8.10-8.13)
- 11) Nishino I: Muscle biopsy and sample fixation. The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 (Nalod Da Nang Hotel), Da Nang, Viet nam, 8.10, 2023 (8.10-8.13)
- 12) Nishino I: Muscular dystrophy: Update in diagnosis classification and management. Muscle Workshop (University of Medicine and Pharmacy) Ho Chi Minh, Vietnam, 8.9, 2023 (8.8-8.9)
- 13) Nishino I: Muscle biopsies: What? Why? When? Muscle Workshop (University of Medicine and Pharmacy) Ho Chi Minh, Vietnam, 8.8, 2023 (8.8-8.9)
- 14) Nishino I: Fixation and staining muscle biopsy spesimens processes: Practice and Q&A.

- Muscle Workshop (University of Medicine and Pharmacy) Ho Chi Minh, Vietnam, 8.8, 2023 (8.8-8.9)
- 15) Nishino I: Fixation, microsection, staining: Practice and Q&A. Muscle Workshop (University of Medicine and Pharmacy) Ho Chi Minh, Vietnam, 8.8, 2023 (8.8-8.9)
 - 16) Nishino I: Update on inflammatory myopathy. 16th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, (Shangri-La Hotel) Bangkok, Thailand, 8.4, 2023 (8.4-8.6)
 - 17) Nishino I: Update on muscular dystrophy. (Fukuyama Memorial Lecture) 16th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, (Shangri-La Hotel) Bangkok, Thailand, 8.4, 2023 (8.4-8.6)
 - 18) Nishino I: Two distal myopathies in Japan. MDUK Oxford Neuromuscular Centre Seminar Series (John Radcliffe Hospital, University of Oxford), Oxford, UK, 6.19, 2023
 - 19) Nishino I: Japanese biopsy prevalence over the decades. 272nd International ENMC workshop "Inclusion Body Myositis: 10 years of progress - revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for IBM and trial readiness" (Courtyard Amsterdam Airport), Amsterdam, Netherlands, 6.16, 2023 (6.16-6.18)
 - 20) Nishino I: How to distinguish IBM from other types of myositis. 272nd International ENMC workshop "Inclusion Body Myositis: 10 years of progress - revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for IBM and trial readiness" (Courtyard Amsterdam Airport), Amsterdam, Netherlands, 6.16, 2023 (6.16-6.18)
 - 21) Nishino I: Japanese biopsy prevalence over the decades. 272nd International ENMC workshop. (Courtyard Amsterdam Airport hotel), Amsterdam, Netherlands, 6.16, 2023 (6.16-6.18)
 - 22) Nishino I: Distal myopathy - an overview. 第 64 回日本神経学会学術大会 (幕張メッセ), 千葉市, 6.2, 2023 (5.31-6.3)
 - 23) Yoshioka W, Nishino I: Therapy development for GNE myopathy beyond oral sialic acid supplementation. 第 64 回日本神経学会学術大会 (幕張メッセ), 千葉市, 6.2, 2023 (5.31-6.3)
 - 24) Hayashi S: Single nuclei transcriptomics in muscle disease. 1st Symposium on "Skeletal muscle cells in Growth and Disease" (千里ライフサイエンスセンター), 豊中市, 5.2, 2023 (5.1-5.2)
 - 25) 西野一三: 筋病理のいろは. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡国際会議場), 福岡市, 4.25, 2023 (4.23-4.26)
 - 26) 西野一三: 自己免疫性筋炎の病理・病態. 第 112 回日本病理学会総会(下関市生涯学習プラザ), 下関市, 4.14, 2023 (4.13-4.15)
 - 27) Nishino I: Update on inflammatory myopathy. NIMHANS International Symposium on Neuromuscular Disorders (NIMHANS Convention Centre) (Online) Bangalore, India, 4.7, 2023 (4.7-4.9)

(2) 国際学会

- 1) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu S, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H: CGG repeat expansion in LRP12 causes both amyotrophic lateral sclerosis and oculopharyngodistal myopathy type 1. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.7, 2023 (10.3-10.7)
- 2) Johari M, Folland C, Saito Y, Oud M, Töpf A, Kurbatov S, StudyGroup T, Pais L, Cairns A, Kang P, Straub V, Beggs A, Fahey M, Cossée M, Voermans N, Udd B, Laing N, Nishino I, Tartaglia M, Ravenscroft G: A novel class of Tubulinopathies - Mutations in TUBA4A cause primary skeletal muscle disorders. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.7, 2023 (10.3-10.7)
- 3) Mori-yoshimura M, Takizawa H, Oya Y, Hara T, Nishino I, Takahashi Y: Long-term observations of advanced Pompe disease patients treated with Enzyme replacement therapy: improvement and clinical problems. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.6, 2023 (10.3-10.7)
- 4) Hayashi S, De Los Reyes F, Noguchi S, Nishino I: Decoding Duchenne muscular dystrophy: insights from single nuclei RNA-seq analysis. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.6, 2023 (10.3-10.7)
- 5) Schiava M, Nishino I, Inoue M, Nishimori Y, Saito Y, Polvikoski T, Charlton R, Parkhurst Y, Henderson M, Marini-Bettolo C, Guglieri M, Straub V, Weihl C, Stojkovic T, Villar-Quiles R, Romero N, Evangelista T, Pegoraro E, De Bleecker J, Monforte M, Malfatti E, Souvannanorath S, Severa G, Alonso-Jiménez A, Baets J, De Ridder W, De Jonghe P, Kierdaszuk B, Claeys K, Muelas N, Oldfors A, Rodolico C, Quin C, Dominguez C, Hernández Lain A, Pál E, Papadimas G, Kushlaf H, Alfano L, Alonso-Pérez J, Luo S, Badrising U, Bevilacqua J, Nedkova-Hristova V, Cetin H, Gelpi E, Klotz S, Olivé Plana M, Díaz Manera - On behalf of VCP International Study Group J1: Muscle biopsy findings in a large cohort of patients affected by valosin containing protein disease: preliminary analysis of the international multicentric VCP study. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.6, 2023 (10.3-10.7)
- 6) Eura N, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I: Single-nucleus RNA sequencing reveals characteristic gene expression in pathologically-specific myofibers in oculopharyngodistal myopathy. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.5, 2023 (10.3-10.7)
- 7) Lee J, Shin J, Nishino I, Lee Y, Kim Y: Disability questionnaire of FSHD1 correlates with the in-person examination. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)

- 8) Lee J, Lee H, Jeon S, Bhak J, Shin J, Nishino I: Direct measure of D4Z4 repetition in FSHD1 patients by applying comprehensive BLAST using nanopore sequencing. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 9) El Sherif R, Nishino I: The clinical, imaging and genetic characteristics in a large cohort of LGMDR1 patients from an Egyptian referral center. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 10) Nishimori Y, Tanboon J, Oyama M, Motegi H, Tomo Y, Oba M, Sugie K, Suzuki S, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Clinicopathological features of anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis based on a cohort of 201 patients from Japan. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 11) De Los Reyes F, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: A comparative single nuclei transcriptomics approach to evaluating the terminally differentiated lymphocytes in autoimmune Myositis. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 12) Saito Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Myotendinous junction abnormalities on skeletal muscle imaging common to COL6-related myopathies, ADSS1 myopathy and JAG2 myopathy. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 13) Yoshioka W, Mori-Yoshimura M, Eura N, Saito Y, Oya Y, Hayashi S, Kimura Y, Sato N, Noguchi S, Nishino I: A large cohort study of muscle imaging in GNE myopathy: Progression profile and diagnostic tips to distinguish from other distal myopathies. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)

(3) 一般学会

- 1) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu Silvia Natsuko, Yukiko Matsuda, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H: CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. 日本人類遺伝学会第68回大会(都市センターホテル), 千代田区, 10.12, 2023 (10.11-10.14)
- 2) 石川真央, 隅 寿恵, 三木崇良, 竹中乃由利, 藤田尚宏, 石倉照之, 中野智仁, 斎藤良彦, 西野一三, 中 隆: 両下肢遠位の筋力低下を初発症状とし valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を伴った封入体ミオパチーの一例. 第66回日本神経化学会大会合同大会(神戸国際会議場), 神戸市, 7.7, 2023 (7.6-7.8)

- 3) DE LOS REYES Francia Victoria, 林晋一郎, 宇根隼人, TANBOON Jantima, 野口 悟, 西野一三 : A Comparative Transcriptomics Approach to Understanding Autoimmune Myopathies. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 第 66 回日本神経化学会大会合同大会 (神戸国際会議場), 神戸市, 7.6, 2023 (7.6-7.8)
- 4) 西森裕佳子, タンブーン ジャンティマ, 大山宗徳, 茂木晴彦, 塘由惟, 大庭真梨, 杉江和馬, 鈴木重明, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三 : 抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の筋病理学的特徴 - 世界最大コホートでの解析. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 第 66 回日本神経化学会大会合同大会 (神戸国際会議場), 神戸市, 7.6, 2023 (7.6-7.8)
- 5) 島崎 暁, 濱口真衣, 土屋智裕, 西野一三 : 緩徐に下肢脱力が進行した 55 歳男性例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 第 66 回日本神経化学会大会合同大会 (神戸国際会議場), 神戸市, 7.6, 2023 (7.6-7.8)
- 6) Saito Y, Hiramuki Y, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I : Application of the Nanopore long-read sequencer to the genetic diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 7) 青木雄介, 和田真子, 堀田悠人, 武藤亜希, 相場佳織, 川口将宏, 跡部真人, 鈴木基正, 糸見和也, 斎藤良彦, 西野一三 : 筋病理で筋原線維性ミオパチー様所見を呈し, titin 遺伝子変異を認めた先天性ミオパチーの 1 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 8) 森田 翼, 板橋 尚, 佐々木侑, 村上信行, 長谷川三希子, 西野一三, 松原知代 : 定期的な大量免疫グロブリン療法が有効だった抗 HMGCR 抗体陽性壊死性ミオパチーの一例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 9) 平出拓也, 吉岡和香子, 伊藤祐介, 漆畑 伶, 林 泰壽, 石垣英俊, 西野一三, 福田冬季子 : RYR1 にミスセンスバリエーションを認めた軽微な運動後筋痛のみを示す高 CK 血症の家族例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 10) 漆畑 伶, 大久保真理子, 竹下絵里, 山本 薫, 馬場信平, 住友典子, 本橋裕子, 斎藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 西野一三 : Deep intron 領域の変異によるデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーの検討. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 11) 伊藤祐介, 漆畑 伶, 林 泰壽, 平出拓也, 石垣英俊, 西野一三, 高橋幸利, 福田冬季子 : CK 値の再上昇を認めた免疫介在性壊死性ミオパチーの 1 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館), 岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)
- 12) 織田海秀, 伊藤あかね, 伊藤祐介, 林 泰壽, 平出拓也, 石垣英俊, 安岡竜平, 仁平寛士, 宮本尚幸, 井澤和司, 西野一三, 村山 圭, 福田冬季子 : 初発後 6 か月後に再燃し, 大脳皮質優位の浮腫と微小出血巣の新規出現が 2 か月持続し, 中枢神経限局性血管炎と考えられた 1 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会 (岡山コンベンションセンター・岡山県医師会館),

岡山市, 5.25, 2023 (5.25-5.27)

- 13) 島崎 壘, 齋藤良彦, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: サルコグリカノパチーの遺伝子プロファイル. 6NC リトリートポスターセッション (東京国際フォーラム), 千代田区, 4.22, 2023
- 14) 齋藤良彦, 野口 悟, 林晋一郎, 西野一三: 中心核ミオパチーは先天性筋無力症候群か? 6NC リトリートポスターセッション (東京国際フォーラム), 千代田区, 4.22, 2023

(4) その他 (講演等)

3. 班会議発表

- 1) 山中 愛, 江浦信之, 吉岡和香子, 林晋一郎, 野口 悟, 飯田有俊, 西野一三: 眼咽頭遠位型ミオパチー患者の同定状況と原因遺伝子ごとの臨床像. 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」(23FC1014)(研究代表者: 青木正志) 令和 5 年度班会議, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 2.2, 2024
- 2) 山岡美奈子, 杉江和馬, 山中 愛, 清水宏紀, 西森裕佳子, 塩田 智, 七浦仁紀, 江浦信之, 五十棲規嘉, 森英一朗, 西野一三: 自己貪食空胞性ミオパチーの本邦での実態と病態解明に関する研究. 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」(23FC1014)(研究代表者: 青木正志) 令和 5 年度班会議, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 2.2, 2024
- 3) 松井尚子, 山崎博輝, 高松直子, 宮本亮介, 森野豊之, 西野一三, 梶 龍児, 和泉唯信: 当院で経験した IBM 兄弟例. 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」(23FC1014)(研究代表者: 青木正志) 令和 5 年度 IBM 分科会, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 2.2, 2024
- 4) 野口 悟, 小川 恵, 井上由紀子, 井上高良, 西野一三: 顕性ラミノパチーマウスモデルの開発. 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「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」(主任研究者: 青木吉嗣) 令和 5 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.20, 2023 (12.19-12.20)
- 5) 林晋一郎, フランシア ビクトリア デ ロス レイエス, 加藤美恵, 深田宗一郎, 野口 悟, 西野一三: デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける筋再生不全メカニズム. 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「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」(主任研究者: 青木吉嗣) 令和 5 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.20, 2023 (12.19-12.20)
- 6) 林晋一郎, Francia Victoria A. De Los Reyes, 野口 悟, 西野一三: Single Nucleus Transcriptomics Approach to Characterizing Inclusion Body Myositis. 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「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」(主任研究者: 西野一三) 令和 5 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.18, 2023
- 7) 飯田有俊, 齋藤良彦, 吉岡和香子, 島崎 壘, 山中 愛, 八戸由佳子, 西野一三: 統合的ゲノム解析による筋疾患の遺伝子診断. 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「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」(主任研究者：西野一三) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.18, 2023
- 8) 江浦信之，山中愛，林晋一郎，野口 悟，西野一三：眼咽頭遠位型ミオパチーの病態解明に向けたアプローチ. 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「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」(主任研究者：西野一三) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.18, 2023
- 9) 土田邦博，常陸圭介，清藤友梨，永岡唯宏，上田洋司，宇根隼人，西野一三：骨格筋構成タンパクの変動に関連した筋萎縮・肥大の分子機構解明と筋疾患の病態に関する研究. 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「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」(主任研究者：西野一三) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.18, 2023
- 10) 竹田哲也，藤瀬賢志郎，竹居孝二，野口 悟，西野一三：膜リモデリング分子による T 管様構造のメカニカルストレス応答性の制御. 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「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」(主任研究者：西野一三) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.18, 2023
- 11) 吉岡和香子，大庭真梨，中村治雅，斎藤良彦，西野一三，森まどか：Remudy 登録 GNE ミオパチー患者における 10 年間の観察研究. 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「筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備」(主任研究者：小牧宏文) 令和 5 年度班会議，千代田区 (ステーションコンファレンス東京), 12.1, 2023 (12.1-12.2)
- 12) 吉岡和香子，江浦信之，小笠原真志，山中 愛，Theerawat Kumutpongpanich，斎藤良彦，西野一三：本邦における眼咽頭遠位型ミオパチー. 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の基盤整備」(主任研究者：小牧宏文) 令和 5 年度班会議，千代田区 (ステーションコンファレンス東京), 12.1, 2023 (12.1-12.2)
- 13) 西野一三：AI を用いた筋疾患診断支援システム開発. 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「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」(主任研究者：本田 学) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 10.24, 2023
- 14) 林晋一郎：シングル核解析で紐解く筋疾患の病態形成機序. 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「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究」(主任研究者：村松里衣子) 令和 5 年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター), 9.28, 2023

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」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の基盤整備」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「データサイエンスと計算論研究の融合による病態研究の推進」研究分担者：西野一三 (研究代表者：本田 学)

- 4) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」分担研究者：野口 悟，林晋一郎（研究代表者：青木吉嗣）
- 5) 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）
- 6) 精神・神経疾患研究開発費「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究」分担研究者：林晋一郎（研究代表者：村松里衣子）
- 7) 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）
- 8) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（再生医療実現拠点ネットワークプログラム）「Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療法の開発研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：小林博司）
- 9) 日本医療研究開発機構委託研究開発費（創薬基盤推進研究事業）「ブランチポイントを標的としたエクソスキップ型アンチセンスオリゴ核酸の新規設計法とその *in vivo* 有効性検証法の開発」研究分担者：野口 悟（研究代表者：栗屋智就）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）「自己免疫疾患に関する調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：渥美達也）
- 13) 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）「ミトコンドリア病の診断水準や QOL 向上を目指した調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：三牧正和）
- 14) 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
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 「オートファジー関連神経筋疾患におけるタンパク質恒常性の破綻機序解明」研究分担者：西野一三（研究代表者：杉江和馬）
- 19) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 「治療タンパク質の過剰発現による細胞ストレスを回避した遺伝子治療用脂肪細胞の開発」研究分担者：吉岡和香子（研究代表者：黒田正幸）
- 20) 科学研究費助成事業 若手研究 「NEB 関連ミオパチーにおける臨床病理学的な遺伝子型・表

現型相関とその自然歴の解明」研究代表者：小笠原真志

- 21) 科学研究費助成事業 若手研究「GNE ミオパチーに対するシアル酸高容量分泌遺伝子改変脂肪細胞開発研究」研究代表者：吉岡和香子
- 22) 日本学術振興会 外国人特別研究員調査研究費「Single nuclei RNA-sequencing of Myotonic Dystrophy and Congenital Myotonic Dystrophy muscle biopsies」外国特別研究員：Vanessa Jimayma Todorow
- 23) 国立高度専門医療研究センター 横断的研究推進費若手研究助成「核膜病関連疾患・臨床ゲノム情報統合データベースの新規構築」研究分担者：斎藤良彦（研究代表者：石原康貴）

➤ 受賞

- 1) De Los Reyes F, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Elsevier WMS Membership Award. A comparative single nuclei transcriptomics approach to evaluating the terminally differentiated lymphocytes in autoimmune Myositis. 28th International Congress of the World Muscle Society (Charleston Convention Center), Charleston, USA, 10.4, 2023 (10.3-10.7)
- 2) 島崎 壘, 斎藤良彦, 林晋一郎, 野口 悟, 西野一三: 本部長賞. サルコグリカノパチーの遺伝子プロファイル. 6NC リトリートポスターセッション. (東京国際フォーラム), 千代田区, 4.22, 2023

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、AMED 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業、AMED 難治性疾患実用化研究事業、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業、などである。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア病に関する研究

担当者：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、2023年3月現在で30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，代紅梅，竹下絵里（併任），北見欣一，池田真紀子

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 tandspirone の投与を行ない，CREB/BDNF 系を介して脳幹と小脳の GABA 系への影響を確認した。レット症候群患者データベース登録を運用し 190 例に達した。ジュベール症候群関連疾患の 52 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。これら遺伝子について病因性を明らかにし，論文作成を行っている。

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，Zappala Alessandro，田畑健士郎，三島玲子

Pelizaesus-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。AAV を用いた遺伝子治療法の開発，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。一部，企業との共同研究として進めている。臨床研究として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 16 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：井上健，阿部ちひろ，田畑健士郎，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．また当センター病院小児神経科からの依頼により 12 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 Xp28 重複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），北見欣一

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行っている．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，研究参加登録者 191 名）で生後 6 時間以内の soluble LOX-1(sLOX-1)値による重症度診断と予後予測の統計解析を継続している．また，企業との共同研究により，sLOX-1 の体外診断薬および治療薬の開発を進めている．

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：井上健，田畑健士郎，竹下絵里（併任），杉本立夏（併任）

病院ゲノム診療部遺伝カウンセリング室の運営に協力し，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．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．また，井上は発症前遺伝学的診断に必要な精神医学的評価を行い，本年度 8 例であった．

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

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

伊藤は，病院小児神経科レジデントの小児神経病理学の講義を行った．井上は，病院職員対象とした臨床遺伝学の講義および国立看護大学校の学生を対象に臨床遺伝学の講義を行った．

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

伊藤は，東久留米市就学指導委員会の委員として就学支援を行った．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

遺伝カウンセリング外来において，阿部が臨床遺伝専門医（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. Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Neurol*. 2024;151:80-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.014
2. Shirakawa Y, Li H, Inoue Y, Izumi H, Kaga Y, Goto YI, Inoue K, Inagaki M. Abnormality in GABAergic postsynaptic transmission associated with anxiety in Bronx waltzer mice with an *Srrm4* mutation. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;16:67-77. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.12.005.
3. Yamashita K, Kikuchi K, Hatai E, Fujii F, Chong PF, Sakai Y, Saitsu H, Inoue K, Togao O, Ishigami K. Diagnostic MR imaging features of hypomyelination of early myelinating structures: A case report. *Neuroradiol J*. doi: 10.1177/19714009231224419
4. Kuroda Y, Matsufuji M, Enomoto Y, Osaka H, Takanashi JI, Yamamoto T, Numata-Uematsu Y, Tabata K, Kurosawa K, Inoue K. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2023;191(8):2245-2248. doi: 10.1002/ajmg.a.63229.
5. Saettini F, Guerra F, Fazio G, Bugarin C, McMillan HJ, Ohtake A, Ardisson A, Itoh M, Giglio S, Cappuccio G, Giardino G, Romano R, Quadri M, Gasperini S, Moratto D, Chiarini M, Akira I, Fukuhara Y, Hayakawa I, Okazaki Y, Mauri M, Piazza R, Cazzaniga G, Biondi A. Antibody Deficiency in Patients with Biallelic *KARS1* Mutations. *J Clin Immunol*. 2023 ;43(8):2115-2125. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.
6. Aoki Y, Dai H, Furuta F, Oshima T, Akamatsu T, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF- κ B pathways under hypoxic-ischemic conditions. *Cell Commun Signal*. 2023; 21: 126. doi : 10.1186/s12964-023-01048-w.
7. Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M. Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant. *Neuropediatrics*. 2023; 54(03): 217-221. doi: 10.1055/a-1865-6890.
8. Ishizuka T, Komaki H, Asahina Y, Nakamura H, Motohashi N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y: Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-089/NCNP-02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a phase I/II clinical trial. *Neuropsychopharmacol Rep*. 43(2): 277-286, 2023
9. Nakamura A, Matsumura T, Ogata K, Mori-Yoshimura M, Takeshita E, Kimura K, Kawashima T, Tomo Y, Arahata H, Miyazaki D, Takeshima Y, Takahashi T, Ishigaki K, Kuru S, Wakisaka A, Awano H, Funato M, Sato T, Saito Y, Takada H, Sugie K, Kobayashi

- M, Ozasa S, Fujii T, Maegaki Y, Oi H, Tachimori H, Komaki H: Natural history of Becker muscular dystrophy: a multicenter study of 225 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 10(12):2360-2372, 2023
10. Arizono E, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Maki H, Matsuda H, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Sasaki M, Saito K: Brain structural changes in alternating hemiplegia of childhood using single-case voxel-based morphometry analysis. *Int J Dev Neurosci.* 83(7):665-673, 2023
11. Shimoda K, Iwasaki H, Mizuno Y, Seki M, Mimaki M, Kato M, Shinozaki-Ushiku A, Mori H, Ogawa S, Mizuguchi M. Case Report: Tuberous sclerosis complex-associated hemihypertrophy successfully treated with mTOR inhibitor sirolimus. *Front Pediatr.* 2024;12:1333064. doi: 10.3389/fped.2024.1333064. eCollection 2024.

(2) 著書

1. 伊藤雅之: MECP2 重複症候群の最近の研究. *Annual Review 神経 2023* (鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭編集). 中外医学社, 東京, pp75-80, 5月, 2023年
2. 竹下絵里: 筋ジストロフィー. エキスパートが教える 小児の薬物治療 疾患別. 神経筋疾患. 小児内科. 55(増刊), 東京医学社, 東京, p579-582, 11月, 2023年
3. 村山圭, 小坂仁, 三牧正和, 日本ミトコンドリア学会 編集: ミトコンドリア病診療マニュアル 2023. 診断と治療社, 東京, 6月, 2023年
4. 内野俊平, 三牧正和: ミトコンドリア病. エキスパートが教える 小児の薬物治療 疾患別 神経筋疾患, 小児内科. 55(増刊), 東京医学社, 東京, pp583-588, 11月, 2023年
5. 三牧正和: 脊髄性筋萎縮症の診断・治療の進歩. 各科臨床のトピックス 日本医師会雑誌 152(11), 日本医師会, 東京, pp1278-1279, 2月, 2024年
6. 三牧正和: ミトコンドリア病. 成人診療医にも知ってもらいたい小児神経疾患診療のポイント, 医学のあゆみ 288(9), 医歯薬出版, 東京, pp766-772, 3月, 2024年

(3) 総説

1. 竹下絵里, 小牧宏文: 小児科医が知っておくべき筋疾患診療: 遺伝学的理解と治療の最新事情 ジストロフィン症 (Duchenne 型/Becker 型筋ジストロフィー). 小児内科 55 巻 12 号, 東京医学社, 東京, p1904-1908, 12月, 2023年

(4) その他

2 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

1. 井上 健 ペリツェウス・メルツバッハ病: 髄鞘形成不全の分子病態と治療法開発 第 8 回 日本ミエリン研究会 2024 年 2 月 10 日 東大附属病院南研究棟 3 階鉄門臨床講堂 東京
2. 井上 健 先天性大脳白質形成不全症: 診断, 病態, そして治療への展望 第 29 回日本小児神

経学会東北地方会 2023年10月28日 福島学院大学駅前キャンパス 福島

3. Itoh M. Molecular mechanism of KARS-related leukodystrophy with infantile epilepsy. XVII Workshop on Neurobiology of Epilepsy – WONOE 2023, 30 August, 2023, Kilkea, Ireland.
4. 竹下絵里: てんかんの遺伝学的検査. 第65回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023年5月27日
5. 三牧正和: エキスパートから学ぼう! 遺伝学的検査結果の上手な伝え方. ミトコンドリア遺伝子異常 第65回日本小児神経学会学術集会, 実践教育セミナー, 岡山(岡山コンベンションセンター), 2023年5月24日

(2) 国際学会

1. Inoue K., Yamamoto A, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J. An open-label trial of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
2. Deguchi K, Nakamura A, Saito A, Nishida Y, Matuzaki A, Inoue K. Is transient hypertonia in the lower extremities in infancy an early sign of autism spectrum disorder? An on-going prospective study. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. 2023,6,20-24. Prague Congress Centre, Prague, Czech. (poster)
3. Itoh M. A histopathological study of pontosubicular neuron necrosis: consideration of neuronal cell death in perinatal brain damage. 15th International Newborn Brain Conference, Cork, Ireland, 29 February, 2023.
4. Itoh M., Consortium of KARS-related diseases. Clinical and genetic characteristics of KARS-related leukoencephalopathy. 15th European Paediatric Neurology Society Congress. Prague, Czech Republic, June 20-24, 2023.
5. Itoh M., Dai H. 5-HT_{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in mecp2-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. 2023 IRSF Rett Syndrome Scientific Meeting, Nashville, TN, USA, 5-7 June, 2023.
6. Itoh M., Aoki Y. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglia through the P38-MAPK/NF- κ B pathways under hypoxic-ischemic condition. Neuroscience 2023, Washington DC, USA, 11-15 November, 2023.
7. Akamatsu T., Sugiyama T, Goishi K, Shichino H, Kato N, Takahashi N, Goto YI, Itoh M. Lectine-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 related microglial activation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; morphological consideration. The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, Athens, Greece, 20-23 June 2023
8. Kitami Y., Itoh M. Clinical and genetic distribution of Joubert syndrome-related disorders, a neurodevelopmental disease group of ciliopathy. Neuroscience 2023, Washington DC,

USA, 11-15 November, 2023.

(3) 一般学会

1. 李 コウ, 三島 玲子, 後藤 雄一, 井上 健 PMD の新規細胞病態：カルシウムの恒常性障害を介したミトコンドリア機能破綻 第 46 回日本分子生物学会年会 2023 年 12 月 6 日～8 日, 神戸ポートアイランド (ポスター)
2. 鈴木 禎史, 李コウ, 後藤雄一, 井上健 疾患特異的 iPS 細胞を用いたペリツェウス・メルツバッハ病病態モデル構築と表現系解析 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学学会大会 合同大会 2023 年 7 月 6 日 (木)～8 日 (土) 神戸国際会議場 (ポスター)
3. 谷口直子, 下村英毅, 田中めぐみ, 徳永沙知, 李 知子, 井上 健, 黒澤健司, 才津浩智, 竹島泰弘 運動機能障害の緩やかな進行を契機に診断に至った POLR1C 遺伝子変異による PolIII 関連白質ジストロフィーの一例 第 65 回日本小児神経学会 2023 年 5 月 25 日～27 日 (25 日) (ポスター) 岡山 (岡山コンベンションセンター)
4. Li H, Mishima R, Inoue K. Mitochondrial dysfunction via calcium homeostasis disruption as a cellular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease. (ポスター) 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸 (神戸ポートアイランド), 2023.12.8 (12.6-12.8)
5. 荒井篤, 田畑健士郎, 齋藤貴志, 野々田豊, 山本薫, 住友典子, 山本寿子, 馬場信平, 竹下絵里, 本橋裕子, 井上健, 小牧宏文 Waardenburg 症候群と大脳白質形成不全症と表現型の異なる SOX10 遺伝子異常の兄妹例 多摩神経懇話会 2024 年 1 月 27 日 (口演)
6. 1. Nahoko Ueda, Masakazu Mimaki, Ichizo Nishino, Yuichi Goto. Twelve patients with POLG-related disorders genetically diagnosed at NCNP. 第 22 回日本ミトコンドリア学会年会, 筑波 (つくば国際会議場), 2023.11.14 (11.14-11.15)

(4) その他

1. 井上 健 病態解明と治療研究の進展 第 21 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 2023 年 11 月 11 日 科学未来館 (東京)
2. 伊藤雅之. レット症候群の最近の研究. レット症候群と MECP2 重複症候群合同シンポジウム in 大阪 2024. 2024 年 2 月 25 日. 千里ライフサイエンスセンター, 大阪.
3. 田畑健士郎, 本橋裕子, 植松有里佳, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健: 先天性大脳白質形成不全症の疫学情報最新アップデート. 第 21 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナー 2023 年 11 月 11 日 科学未来館 (東京)

3 班会議発表

1. 井上 健 AMED 研究班:臨床遺伝疫学情報の収集について 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「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」, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業(AMED) 「未分類の新規先天性大脳白質形成不全症の臨床遺伝疫学情報の収集によるエビデンス創出研究」令和 5 年度 第 2

回合同班会議 令和 5 年 12 月 3 日 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所(TWIns)

2. 井上 健 エビデンス創出研究班キックオフ 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」, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業(AMED)「未分類の新規先天性大脳白質形成不全症の臨床遺伝疫学情報の収集によるエビデンス創出研究」第一回合同班会議 トランスレーショナルリサーチ(TR)会議 令和 5 年 7 月 23 日 Web 開催
3. 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」, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業(AMED)「未分類の新規先天性大脳白質形成不全症の臨床遺伝疫学情報の収集によるエビデンス創出研究」第一回合同班会議 トランスレーショナルリサーチ(TR)会議 令和 5 年 7 月 23 日 Web 開催
4. 田畑健士郎, 本橋裕子, 植松有里佳, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健: 先天性大脳白質形成不全症全国疫学調査研究 (2023) ~中間報告~. 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」, 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業(AMED)「未分類の新規先天性大脳白質形成不全症の臨床遺伝疫学情報の収集によるエビデンス創出研究」令和 5 年度 第 2 回合同班会議 令和 5 年 12 月 3 日 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所(TWIns)
5. 田畑健士郎, 鈴木禎史, 井上健: イントロンリテンションに焦点を当てた POLR3 関連白質変性症の分子病態解明. 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研究課題 3-6「小児期発症不随意運動症の克服に向けた研究」令和 5 年度報告会, 令和 5 年 12 月 15 日, 国立精神・神経医療研究センター.
6. 北見 欣一, 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 (4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」班. 令和 5 年度第 1 回研究班会議. 令和 5 年 7 月 2 日. オンライン
7. 北見 欣一, 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 (4-5)「持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの確立に関する研究」班. 令和 5 年度第 2 回研究班会議. 令和 5 年 11 月 19 日. オンライン
8. 伊藤雅之. 研究進捗状況と今後の展開. 令和 5 年度 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早期重症度診断法の開発」研究班会議, 令和 6 年 2 月 6 日, オンライン.
9. 三牧正和: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の診療水準や QOL 向上を目指した調査研究」(主任研究者: 三牧正和) 班会議, オンライン, 令和 5 年 7 月 13 日, 令和 6 年 1 月 30 日
10. 三牧正和: AMED 難治性疾患実用化研究事業「新規治療とガイドライン改訂を見据えた, 包括的なミトコンドリア病のエビデンス創出研究」(主任研究者: 村山圭) 班会議, オンライン, 令和 5 年 11 月 1 日

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) AMED 創薬基盤推進研究事業・産学官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, 伊藤雅之 (分担研究者)
- 2) 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, 井上健 (研究代表者)
- 3) AMED 難治性疾患実用化研究事業, 未分類の新規先天性大脳白質形成不全症の臨床遺伝疫学情報の収集によるエビデンス創出研究, 井上健 (研究代表者)
- 4) 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, 井上健 (分担研究者)
- 5) AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム, エピゲノム編集によるレット症候群の遺伝子治療の研究開発, 伊藤雅之 (研究代表者)
- 6) 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早期重症度診断法の開発, 伊藤雅之 (研究代表者)
- 7) 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 FOXP1 症候群/CDKL5 症候群の臨床調査研究, 伊藤雅之 (主任研究者)
- 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業, レット症候群の臨床調査研究, 伊藤雅之 (主任研究者)
- 9) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) (一般), ジュベール症候群関連疾患の遺伝子診断のための VUS の病因性スクリーニング法の開発 伊藤雅之 (分担研究者)
- 10) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) (一般), ヒト脳オルガノイドの樹立による, 脳のしわ形成機序の解明. 伊藤雅之 (分担研究者)
- 11) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (B), 先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療実用化を目指した新規 AAV デリバリー技術開発, 井上健 (研究代表者)
- 12) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的研究(萌芽), 直接細胞変換と人工 miRNA を組み合わせた画期的 AAV 遺伝子治療法の開発, 井上健 (研究代表者)

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や気分障害を含む精神神経疾患に関し、生物学的研究を行い、新規診断・治療法の開発を目指している。バイオマーカーや高次脳機能検査を用いたヒトを被験者とする臨床研究に加え、動物や細胞を用いた基礎研究により、疾患モデルの確立やメカニズムを解明し、精神神経疾患の分子基盤に基づく有用な分子の同定とその活用法の開発を進めている。本年度の研究員の構成は以下の通りである。

研究者の構成

(部長) 岩坪 威 (併任)

(室長) 土肥栄祐, 服部功太郎 (併任)

(リサーチフェロー) -

(外来研究員) 河内貴弘

(科研費研究員) 山本泰智, 建石由佳, PARVEZ MD SORWER ALAM (7.1~),
藤原豊史 (12.1~)

(客員研究員) 功刀 浩, 篠山大明, 大橋一徳, 秀瀬真輔, 惣谷和広, 安井伸太郎,
森下 博文 (2.27~)

(併任研究員) 堀 弘明, 小川真太郎, 松尾淳子

(科研費研究補助員) -

(研究生/研究見習生) 石田一希, 吉田冬子

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

機能性精神疾患の評価は、主に面接で行われ、生物学的・客観的指標が殆どない。有用な生物学的指標の確立のため、血液・脳脊髄液等試料を収集し、ゲノム DNA や脳脊髄液、末梢血などのリソース構築、また服部室長 (MGC バイオリソース部長と併任) を中心に脳脊髄液検体を収集し、また臨床心理士による心理検査、脳 MRI の構造・機能画像を用いた研究を行っている。精神疾患における血液中や髄液中のバイオマーカーとして、核酸 (FKBP5 mRNA) やタンパク (SDF-1 α , SCGF- β , グルココルチコイド, 神経ペプチド), また自己抗体 (NRXN1 α) を対象とした研究を進めている (堀, 吉田, 石田, 秀瀬, 小川, 服部, 功刀ら)。

2) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患においては、リスク遺伝子が統合失調症と神経発達障害で重複することも知られ、背景で動くシグナル経路やタンパク質-タンパク質相互作用ネットワークに共有経路が存在する可能性がある。そこで神経発達にも関与する複数の統合失調症のリスク遺伝子に関し、タンパク質-タンパク質相互プロテオミクスを行い、脳でのタンパク発現と統合して解析することでリスク遺伝子の関連する経路と細胞特異的な役割を明らかにする試みを進めている (功刀ら)。

3) 動物モデルを用いた研究

精神疾患では、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が、そのメカニズムは不明な点が多い。また慢性疼痛もその発症や増悪因子には不明な点が多い。三叉神経障害による慢性疼痛モデルマウスを作成し、障害組織から放出される HMGB1 の中和抗体が慢性疼痛の発症予防に有用であることを示した。また、LPS 髄注による慢性炎症痛モデルの発症には、脊髄ミクログリアの ROR γ の活性化が重要であることとその阻害役による疼痛の抑止効果を示した（河内ら）。

4) 細胞外小胞研究

細胞外小胞（Extracellular Vesicles : EVs）は細胞から分泌される脂質二重膜であり、大きさは 30~1000nm と幅が広く脂質・核酸・蛋白を内包し、miRNA を多く内包するとされ、細胞特異性を持つことで疾患バイオマーカーとして注目を集めてきた。しかしヒト・動物を問わず血液 EVs を用いたバイオマーカー研究では miRNA の結果に一貫性が無く、近年血小板や血小板由来 EVs の混入の影響が考えられてきている。そこで、血小板と血小板由来 EVs の混入を最小限とする血漿採取法を確立し、新たな交絡因子として血中 EV や核酸の変動を発見した。また EVs 一粒子レベルで内部 miRNA を検出する金粒子ビーコンを作成し、細胞特異的な EV の遺伝学的な標識と併用により血中 EVs の生理学意義の解明を進めている。また生体内での細胞特異的な EVs の細胞間移行を同定できる遺伝子改変マウス開発も行っている（Parvez, 河内, 土肥ら）。

5) 症状アノテーションに関する研究

精神・神経疾患では、その診断の中における多様性が存在する。患者本人に直結する症状において、その多様性や時系列解析は未だ達成されていない。臨床的なテキストデータを活用するに当たり、データ収集の簡便化、データの構造化、アノテーションのための辞書、これらが課題として残されている。これらの自動化に加え、国際的に用いられる Human Phenotype Ontology (HPO) の可視化による語彙増補のためのプラットフォーム作成、また基礎研究と連動させるための Mouse Phenotype Ontology (MPO) とのマッピング、また重症度や時系列データを統合した可視化のための開発を進めている（土肥ら）。

III. 社会活動

1) 専門教育への貢献

- ・東京医科歯科大学 2023 年度 アントレプレナー育成プログラム イノベーション人材論 講義 客員准教授（土肥）。
- ・東京医科歯科大学 2023 年度 データサイエンス人材育成プログラム 医療 DX イノベーション人材育成プログラム（経産省 Akatsuki Project） 講義・メンター 客員准教授（土肥）。

2) 学会・学術活動

- ・2024 年 国際細胞外小胞学会（ISEV 2024）IOC 委員（土肥）。
- ・Mammalian Phenotype Ontology (MPO) 日本語訳監修（RIKEN-BRC, DBCLS, Mouse Genome Informatics との協働） https://github.com/dbcls/MP_Japanese/tree/main（土肥）
- ・国際学術誌の査読（Journal of Psychiatric Research, NeuroTherapeutics, iScience,

Neuroendocrinology, Journal of General and Family Medicine), (土肥) .

3) 研究コミュニティ活動

・一般社団法人 海外日本人研究者ネットワーク (UJA)

a) コミュニティ連絡会 Vice Chair: 北米, ヨーロッパのコミュニティ連絡会の企画・運営, 各地域の日本人研究者会の設立サポート (ピッツバーグ, イエール, メルボルン etc) (土肥)

b) 編集部 Vice Chair: UJA_Gazette 共同編集長 (<https://www.uja-info.org/gazette>) (土肥)

4) NCNP 全体に関わる活動

・実験動物倫理委員会の委員 (土肥)

5) その他

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターストレス科学研究所. 季刊「ストレス&ヘルスケア」記事監修, 2023 (小川)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Shiroshita A, Yamamoto N, Saka N, Shiba H, Toki S, Yamamoto M, Dohi E, Kataoka Y. Expanding the Scope: In-depth Review of Interaction in Regression Models. *Annals of Clinical epidemiology*. 10;(2):25-32. 2023
- 2) Joshua A. Welsh, Deborah C.I. Goberdhan, Lorraine O' Driscoll, (MISEV Consortium) , et al, Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*. 13(2): e12404. 2024.
- 3) Dohi E, Kushida T, Yamagata Y, Takatsuki T, Liener T, Hoehndor R, BioHackJP 2023 Report R1: Improving phenotype ontology interoperability. *BioHacrXiv*. doi.org/10.37044/osf.io/d27fw
- 4) Someko H, Yamamoto N, Ito T, Suzuki T, Tsuge T, Yabuzaki H, Dohi E, Kataoka Y. Misleading presentations in functional food trial led by contract research organizations were frequently observed in Japan: meta-epidemiological study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 169:111302. 2024
- 5) Norimitsu Morioka, Maho Tsuruta, Nao Masuda, Kiichi Yamano, Manaya Nakano, Takahiro Kochi, Yoki Nakamura, Kazue Hisaoka-Nakashima. Inhibition of Nuclear Receptor Related Orphan Receptor γ Ameliorates Mechanical Hypersensitivity Through the Suppression of Spinal Microglial Activation 21:526:223-236. doi:10.1016/j.neuroscience. 2023.07.002. 2023
- 6) Simeng Ma, Yoki Nakamura, Takahiro Kochi, Suzuna Uemoto, Kazue Hisaoka-Nakashima, Dengli Wang, Keyue Liu, Hidenori Wake, Masahiro Nishibori, Norimitsu Morioka. Perineural Treatment with High Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Prevents Initiation of Pain-Like Behaviors in Female Mice with Trigeminal Neuropathy.

- 7) Yamada R, Fujii T, Hattori K, Hori H, Matsumura R, Kurashimo T, Ishihara N, Yoshida S, Sumiyoshi T, Kunugi H: Discrepancy between clinician-rated and self-reported depression severity is associated with adverse childhood experience, autistic-like traits, and coping styles in mood disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 21: 296-303, 2023.
- 8) Hori H, Yoshida F, Ishida I, Matsuo J, Ogawa S, Hattori K, Kim Y, Kunugi H: Blood mRNA expression levels of glucocorticoid receptors and FKBP5 are associated with depressive disorder and altered HPA axis. *J Affect Disord* 349: 244-253, 2024.
- 9) Shiwaku H, Katayama S, Gao M, Kondo K, Nakano Y, Motokawa Y, Toyoda S, Yoshida F, Hori H, Kubota T, Ishikawa K, Kunugi H, Ikegaya Y, Okazawa H, Takahashi H. Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1 α in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 111: 32-45, 2023.
- 10) Hidese S, Yoshida F, Ishida I, Matsuo J, Hattori K, Kunugi H: Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. *Neuropsychopharmacol Rep*. 43:57-68, 2023
- 11) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Yokota Y, Hattori K, Yomogida Y, Kunugi H: Association between the Pittsburgh sleep quality index and white matter integrity in healthy adults: a whole-brain magnetic resonance imaging study. *Sleep Biol Rhythms*. 21:249-256, 2023
- 12) Fujita Y, Iwata S, Hidese S, Ishiwata S, Ide S, Tanaka H, Sonomoto K, Miyazaki Y, Nakayamada S, Ikenouchi A, Hattori K, Kunugi H, Yoshimura R, Tanaka Y. Reduced homovanillic acid, SDF-1 α and SCGF- β levels in cerebrospinal fluid are related to depressive states in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 62:3490-3500, 2023
- 13) Hoshi K, Kanno M, Goto A, Ugawa Y, Furukawa K, Arai H, Miyajima M, Takahashi K, Hattori K, Kan K, Saito T, Yamaguchi Y, Mitsufuji T, Araki N, Hashimoto Y. Brain-Derived Major Glycoproteins Are Possible Biomarkers for Altered Metabolism of Cerebrospinal Fluid in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 24:6084, 2023
- 14) Hsu YH, Pintacuda G, Liu R, Nacu E, Kim A, Tsafou K, Petrossian N, Crotty W, Suh JM, Riseman J, Martin JM, Biagini JC, Mena D, Ching JKT, Malolepsza E, Li T, Singh T, Ge T, Egri SB, Tanenbaum B, Stanclift CR, Apffel AM; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Stanley Global Asia Initiatives; Carr SA, Schenone M, Jaffe J, Fornelos N, Huang H, Eggan KC, Lage K. Using brain cell-type-specific protein interactomes to interpret neurodevelopmental genetic signals in schizophrenia. *iScience*. 26:106701, 2023
- 15) Hiroaki Hori, Fuyuko Yoshida, Ikki Ishida, Junko Matsuo, Shintaro Ogawa, Kotaro Hattori, Yoshiharu Kim, Hiroshi Kunugi, Blood mRNA expression levels of glucocorticoid receptors and FKBP5 are associated with depressive disorder and altered HPA axis,

(2) 著書

- 1) 救急対応ドリル -外来から在宅までの 60 問- 「神経内科領域」2 題. 総合診療 33 巻 4 号 2023.4 土肥栄祐.
- 2) Python ではじめるバイオインフォマティクスー可読性・拡張性・再現性のあるコードを書くために. 2023.6.27 (発刊) . オライリー・ジャパン. (分担翻訳) 土肥栄祐.
- 3) 思い出のミミッカー症例. CIDP かと思っただが治療への反応がイマイチ.....さて何を考える? *Medicina*. 2023 年 9 月号. 土肥栄祐.

(3) 総説

- 1) 精神栄養学一脳とところを支える食事と栄養. *ストレス&ヘルスケア* 249 : 2-4, 2023. 小川眞太郎.
- 2) 栄養素と脳機能. *精神医学* 66(3) : 248-255, 2024. 小川眞太郎.
- 3) Shinsuke Hidese Search for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with major psychiatric disorders: multiplex immunoassay findings and proximity extension assay prospects *Neuropsychopharmacology Reports*, (2024) in press doi: 10.1002/npr2.12439

(4) その他

- 1) 実験医学 Vo.42. No.1 2024. P109-112. Conference & Workshop ”参加しました”No.28. 希少疾患の診断に総力戦で取り組む. 藤原豊史, 土肥栄祐.
- 2) カイ書林 メルマガ vol.14,no11 全国ジェネラリストリポート “考え方を考える” 土肥栄祐.
- 3) UJA Gazette. Editorial. UJA の SDGs 活動 ～考え方を考える～ 価値観のアップデート 2024.1.26. <https://bit.ly/UJAGazette12>. 土肥栄祐.

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 土肥栄祐, 建石由佳, 藤原豊史, 山本泰智. 難病・希少疾患検索システムのための言語資源データ作成 : 症例報告を用いたコーパス作成. 第 11 回 日本難病医療ネットワーク学会学術集会. 優秀演題候補 2023.11.24-25
- 2) O’Hashi K, Shoya K, Kunugi H (2024) Neural homology of major depressive disorder in mice. *Neural Dynamics and Information Processing in the Brain and Body*, Nagoya

(2) 国際学会

- 1) Eisuke Dohi, Toyofumi Fujiwara, Yui Asano. Undiagnosed Hackathon. Karolinska University. Sweden Stockholm. 17-18 June, 2023.
- 2) Shinji Sakamoto, Dania Mallah, Destynie J Medeiros, Eisuke Dohi, Takashi Imai, Indigo V L Rose, Ken Matoba, Matthew D. Smith, Mizuho Obayashi, Yuto Hasegawa, Xiaolei Zhu,

Peter A. Calabresi, Atsushi Kamiya, Shin-Ichi Kano. Molecular and cellular mediators promote psychosocial stress responses through peripheral inflammations. FEBS Open Bio Article Prize 2023. 8-12 July, 2023. Tours, France.

- 3) Toyofumi Fujiwara, Eisuke Dohi, Jae-Moon Shin, Yuka Tateishi, Yasunori Yamamoto, Atsuko Yamaguchi, Atsuo Kikuchi. CaseSharing: A case information management system in PubCaseFinder suitable for sharing rare disease cases. Human Genetics Asia Oct 11-14, 2023.
- 4) Eisuke Dohi, Yuka Tateishi, Jae-Moon Shin, Shinichiro Tago, Toyofumi Fujiwara, Yasunori Yamamoto. How to visualize the Phenotype Diversity. A Report with Alexander's disease case reports. Human Genetics Asia Oct 11-14, 2023.
- 5) Eisuke Dohi, Yuka Tateishi, Jae-Moon Shin, Toyofumi Fujiwara, Yasunori Yamamoto. The issues of each database and ontology from the viewpoints of clinicians. Human Genetics Asia Oct 11-14, 2023.
- 6) Yuka Tateishi, Yasunori Yamamoto, Toyofumi Fujiwara, Eisuke Dohi. Linking NANDO/MONDO to J-Stage Case Reports. Biomedical Linked Annotation Hackathon (BLAH8) 2024.1.15-19.
- 7) Terue Takatsuki, Tatsuya Kushida, Eisuke Dohi. Efficient Generation of Japanese Translations for Mammalian Phenotype Using LLM and Comparative Analysis of its Relationship with Human Phenotype. Biomedical Linked Annotation Hackathon (BLAH8) 2024.1.15-19.
- 8) Eisuke Dohi, Terue Takatsuki. Disease and organ-specific HPO organization and extraction methods and their validation. Biomedical Linked Annotation Hackathon (BLAH8) 2024.1.15-19.

(3) 一般学会

- 1) 土肥栄祐, 建石由佳, 申在紋, 藤原豊史, 山本泰智. アレキサンダー病症例報告からの、症状多様性の可視化. 第 64 回 日本神経学会学術大会 2023.5.31-6.3
- 2) 土肥栄祐, Parvez MD SORWER ALAM, 河内貴弘, 加野真一, 佐々木敦朗, 田端和仁. 金粒子分子ビーコンを用いた細胞外小胞内 miRNA の一粒子レベルでの検出技術の開発. 第 10 回 日本細胞外小胞学術集会 2023.10.23-24.
- 3) 土肥栄祐, 高月照江, 建石由佳, 藤原豊史, 山本泰智. 症状・所見のアノテーションにおけるオントロジーの問題. 日本語言語資源の構築と利用性の向上 第 30 回 言語処理学会 2024.3.11-15. ライトニングトーク
- 4) Parvez MD SORWER ALAM, 土肥栄祐. A systematic review on miRNAs in plasma/serum-derived extracellular vesicles in rodents. The 10th JSEV 2023.10.23-24
- 5) Takahiro Kochi, Simegn Ma, Yoki Nakamura, Kazue Hisaoka-Nakashima, Norimitsu Morioka, Eisuke Dohi. Mild chronic restraint stress aggravates pain behavior of mice model of trigeminal neuropathy with a distal infraorbital nerve chronic constriction injury.

(4) その他

- 1) 土肥栄祐 エキスパートと学ぶ! 臨床推論カンファレンス case3 ~四肢のしびれの謎に挑む!~ Medii 症例検討会 2023.5.25
- 2) Toyofumi Fujiwara, Eisuke Dohi et al. CaseSharing in PubCaseFinder: A case information management system suitable for sharing rare disease cases. Elixir team meeting. 2023.10.2
- 3) 土肥栄祐 金粒子ビーコンを用いた一粒子解析 第二回 GTP ハッカソン GTP GEEKS <https://www.gtp-project.net/event-details/20231209-11> . 2023.12.9-11
- 4) 土肥栄祐 難病・希少疾患検索システムのための診断資源データ作成:症例報告を用いたコーパス作成. LLM 勉強会 (国立情報研究所) . 2023.12.25
- 5) 土肥栄祐 (臨床に専従しない) 私が考える, 神経診察の診かた・考えかた. 適々齋塾 TekiTekiSai21 <https://tekitekisai.com/> 2024.1.20
- 6) 土肥栄祐 難病・希少疾患の言語資源作成: 症例報告を用いた取り組みと課題. Laboratory Automation 月例研究会. <https://laboratoryautomation.connpass.com/> 2024.1.27
- 7) Dohi E, Hayakawa I, Matsubara T, Fujiwara T, Yamamoto Y. Development of a case database including atypical cases with emphasis on symptoms and findings using generative AI. 第 4 回 ROIS-DS 成果報告会 2024.2.29
- 8) 土肥栄祐 What's new Lunch seminar. 2024 Spring-GPT Workshop Make a Change. (東京大学) 2024. 2024.3.3.

3. 班会議発表

- 1) 土肥栄祐. 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,10.19, 2023.
- 2) 土肥栄祐. 精神・神経疾患研究開発費 3-9. 「筋ジストロフィーの治療戦略」班会議,12.19-20, 2023.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 科学研究費助成事業 基盤研究 C 22K12253 「日本語の症例報告への自動アノテーション技術の開発」(研究分担者 土肥栄祐)
- 2) 科学研究費助成事業 基盤研究 C 23K11886 「国際共有を前提とした症例情報統合化技術の開発」(研究分担者 土肥栄祐)
- 3) 令和 4-5 年 JH 横断的研究推進費 6NC-EHRs 利活用研究助成 「難病・希少疾患の診療実態調査, および難病指定による診療への影響の解析」(研究代表者 土肥栄祐)
- 4) 令和 5-6 年 JH 横断的研究推進費 若手助成: 「希少疾患の症状・所見に重点を置いた, 新規臨床データリソースの創出」(研究代表者 土肥栄祐)
- 5) ROIS-DS-JOINT 2023. 「症状・所見に重きを置いた非典型症例も含めた徴候データベース

- の開発と, 生成 AI を用いた公開・共有可能な症例データベース構築」(研究代表者 土肥栄祐)
- 6) ROIS-DS-JOINT 2023. 「哺乳類表現型語彙の日本語整備とオントロジーアライメントおよびそれを活用したバイオリソース検索システムの構築」.(研究分担者 土肥栄祐)
 - 7) 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」(研究分担者:土肥栄祐)
 - 8) 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:土肥栄祐)
 - 9) 科学研究費助成金(若手研究) 22K17015 「うつ・不安患者に生じやすい歯科治療誘発性難治性疼痛の発症機構解明とその予防法確立」(研究代表者:河内貴弘)
 - 10) 特別研究員奨励費(学振 PD) 23KJ2196 「慢性疼痛リスク因子疾患に着目した, 歯科難治性疼痛のバイオマーカーの探索と治療応用」(研究代表者:河内貴弘)
 - 11) 科学研究助成事業 基盤研究(C) 21K07514 精神疾患病態における神経ペプチドの役割に関する検討(研究代表者:秀瀬真輔)

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。神経変性疾患の解明には神経細胞死だけでなく中枢神経系機能不全の全体像の理解が重要である。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、連動性の破綻に関わり、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ため、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。

研究員の構成

(部長)	橋本唯史
(室長)	株田智弘, 間野達雄
(併任研究員)	高橋祐二, 向井洋平, 有賀元(~12.31), 富山健一
(客員研究員)	永井義隆, 武内敏秀, 相澤修, 齊藤勇二, 鈴木一詩
(リサーチフェロー)	株田千華, 酒井了平
(科研費研究補助員)	藤田寛美, 村上美和子, 菊地寿枝(10.1~), 原佳子(10.1~), 藤掛伸宏(11.1~)
(科研費事務助手)	田中留理子
(外来研究員)	大和滋, 樽松文子, 松本千尋, 高橋昌幸, コンツーヴィオリカラルカ
(研究生)	藤原悠紀, 内上寛一, 岸野祐也, 宮崎良太, 田中麻衣子, 小牧之泰, 菊地寿枝(~9.30), 原佳子(~9.30)
(研究見習生)	藤原大, 張潤棋, 木原花野(2.1~)

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，挑戦的研究（萌芽）），日本医療研究開発機構（認知症研究開発事業，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（AD）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，AD 脳では可溶性高分子量 $A\beta$ 分子種（peak1 $A\beta$ ）が出現し，老人斑や cerebral amyloid angiopathy 形成に関与すること

を見出し、その形成に関わる相互作用因子を網羅的に解析した。また、AD 発症最大の遺伝的危険因子 apoE が peak1 A β と相互作用し、老人斑形成に抑制的に働くことを見出し、さらに AD 発症リスクとなる *APOE* $\epsilon 4$ キャリア脳には多数が保因する $\epsilon 3$ に比べ peak1 A β 量が多いことを見出した。これらは日本ブレインバンクネット、及び Massachusetts ADRC との国際共同研究よりご供与頂いた剖検脳を用いた研究結果である。また apoE を標的とする AD 治療薬開発について星薬科大学との共同研究を開始した。

筋萎縮性側索硬化症の病因タンパク質 TDP-43 や FUS について、その凝集体形成と神経変性に関わる分子機序を見出している。FUS は多量体化して TBS 可溶性を喪失し、神経毒性を発揮することを見出し、また TDP-43 はマウス *Ulk1* mRNA あるいはヒト *STMN2* mRNA の発現調節を行うことを見出した。

剖検脳を用いたゲノミクス、エピゲノミクスを含む機能的ゲノミクス解析を行い、アルツハイマー病およびパーキンソン病の病態解明に関する研究を展開している。アルツハイマー病の病態理解を多層的ゲノミクス解析により推進するため、新潟大学および大阪大学との共同研究を実施している。疫学データに基づいた動物モデルの構築を行い、エピゲノム解析、シングルセル解析によって病態の解析を行なっている。

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：

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、リソソーム膜タンパク質 SIDT2 による核酸輸送機構、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 など病因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ている。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縁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作成し解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。SIDT2 以外の関連分子も新たに見いだしており、分解機構における機能解析を進めた。

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、疾患モデルマウスを用いた有効性の実証及び作用機序研究を製薬企業や、新たに大阪大学と共同研究として行っている。

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、国内外との共同研究も多方面にわたり、国際的貢献も大きい。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り、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申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

ホームページなどを通し NCNP や我々の研究活動の紹介に努め、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。

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、派遣大学院生の教育を行った。また、第9回 NCNP メディア塾の講師として参加し、アルツハイマー病の発症機序と治療法開発をメディア関係者に伝えた。

科学コミュニティへの貢献として、橋本は東京大学医学部客員研究員、東京医科歯科大学連携教授、信州大学特任教授、日本認知症学会代議員、日本脳科学連合将来構想委員会委員、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、国内外との共同研究を多数実施した。

専門教育への貢献

- ・ 橋本唯史：「Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease and disease modifying therapy」
信州大学大学院 神経科学研究方法特論 20230710
- ・ 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 20230705
- ・ 株田智弘：「新しいタイプのオートファジーの分子メカニズムと役割」東京農工大学大学院
講義 20230705

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Watanabe H, Murakami R, Tsumagari K, Morimoto S, Hashimoto T, Sonn I, Imaizumi K, Yamada K, Iwatsubo T, Okano H: Astrocytic APOE4 genotype-mediated negative impacts on synaptic architecture in human pluripotent stem cell model. Stem Cell Rep., 18(9): 1854-1869, 2023
- 2) Fujiwara Y, Oroku K, Zhou Y, Takahashi M, Katayama T, Wada K, Tsutsumi N, Sato T, Kabuta T: Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor. RNA Biol., 21(1): 1-9, 2024

(2) 著書

該当なし

(3) 総説

- 1) 橋本唯史: アルツハイマー病とβアミロイド蓄積 (Aβ pathology in Alzheimer's disease), 医

歯薬出版株式会社, 医学のあゆみ 特集「アルツハイマー病—研究と治療の最前線」, 2023年12月, 287(13), 883-887

- 2) 橋本唯史: 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, ニューサイエンス社, 月刊「細胞」, 2024年2月, 56(2), 136-139
- 3) 間野 達雄, 岩田 淳: アルツハイマー病とエピゲノム, 歯薬出版株式会社, 医学のあゆみ, 2023年7月, 40(7), 862-864

(4) その他

該当なし

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 橋本唯史: アミロイド病変を誘発し分布(脳実質/脳血管)を決定する因子. 第64回日本神経病理学会学術研究会/第66回日本神経化学学会大会合同大会, シンポジウム, 神戸, 20230708
- 2) 橋本唯史: アミロイドβオリゴマー・プロトフィブリルの病態生化学. 第42回日本認知症学会学術集会, 学術教育講演, 奈良, 20231125
- 3) 株田智弘: リソソームが直接的にタンパク質・核酸を取り込む細胞内分解機構とその役割. 第2回タンパク質シンポジウム, 東京, 20240124 - 20240125
- 4) 株田智弘: LAMP2B を介したミクロリポファジーの分子メカニズムと役割. 第96回日本生化学会大会, シンポジウム, 福岡, 20231031 - 20231102
- 5) 株田智弘: RNautophagy の分子メカニズムと役割. 第67回日本薬学会 関東支部大会, シンポジウム, 東京, 20230916

(2) 国際学会

- 1) Uchigami H, Kashiwagi-Hakozaki M, Matsubara T, Murayama S, Saito Y, Toda T, Hashimoto T, Iwatsubo T: Seed-competent, high-molecular-weight Aβ species is abundantly extracted in the cerebrovasculature in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference, Poster, Amsterdam, 20230716
- 2) Hashimoto T, Watanabe N, Kishino Y, Matsukawa K, Dormann D, Iwatsubo T: Analysis of molecular mechanisms underlying neuron-to-neuron transmission of FUS. Neuroscience2023, Poster 200.17, Washington DC, 20231113
- 3) Tanaka M, Kokawa A, Uchigami H, Hashimoto T, Iwatsubo T: The isoform-dependent effect of apolipoprotein E on the deposition of Aβ. Neuroscience2023, Poster 258.09, Washington DC, 20231113

(3) 一般学会

- 1) 内上寛一, 箱崎眞結, 松原知康, 村山繁雄, 齊藤祐子, 戸田達史, 橋本唯史, 岩坪威: βアミロイド蓄積を誘発する Aβ seed 分子種と脳アミロイドアンギオパチーとの関係性の検討. 日本医

学会, ポスター, 東京, 20230418

- 2) 岸野祐也, 松川浩二, 松本大成, 宮崎良太, 若林朋子, 野中隆, 亀谷富由樹, 長谷川成人, 橋本唯史, 岩坪威: Casein kinase 1 δ/ϵ は fused in sarcoma (FUS)をリン酸化し, FUSを介した神経変性を軽減する. 第46回日本神経科学大会, ポスター, 仙台, 20230801
- 3) 宮崎良太, 松川浩二, 橋本唯史, 岩坪威: TDP-43によるマウス ULK1のTGリピート配列を介したオートファジー制御. 第46回日本神経科学大会, ポスター, 仙台, 20230801
- 4) 張潤棋, 内上寛一, 小牧之泰, 戸田達史, 橋本唯史, 岩坪威: 3xFLAG タグを利用した seed 能を持つ可溶性 A β オリゴマーの精製法開発. 第42回日本認知症学会, ポスター, 奈良, 20231124 - 20231126
- 5) Kishino Y, Matsukawa K, Matsumoto T, Wakabayashi T, Noanaka T, Kametani F, Hasegawa M, Ushiku T, Hashimoto T, Iwatsubo T: Deciphering the mechanism of neurodegeneration in FUS proteinopathies. 第113回日本病理学会総会, 口頭, 名古屋 20240328 - 20240330
- 6) 酒井了平, 相澤修, 小山・本田郁子, 李賢哲, 株田千華, 株田智弘: 哺乳類におけるマイクロリポファジーの分子機構および病態生理的意義. 第15回オートファジー研究会, 口頭, 新潟, 20231127 - 20231130
- 7) 株田千華, 酒井了平, 株田智弘: SIDT2を介したオートファジーはマイクロオートファジーか膜透過型か?. 第15回オートファジー研究会, ポスター, 新潟, 20231127 - 20231130
- 8) 間野達雄, 橋本唯史: Cell-type specific histone modification in the brain. 第64回日本神経学会学術大会, ポスター, 千葉, 20230603
- 9) 間野達雄, 橋本唯史: Cell-type specific histone modification in the brain. 第46回日本神経科学学会大会, ポスター, 仙台, 20230803
- 10) 間野達雄, 橋本唯史: Long-read snRNA-seq suggested the potential involvement of the serotonin system in ASD-like features of Duchenne muscular dystrophy. NGS EXPO 2023, 口演・ポスター, 大阪, 20231115
- 11) 間野達雄, 大友岳, 戸田達史, 橋本唯史, 岩田淳: Hif1a and α -Syn degradation: A neuron-specific epigenome in Parkinson's disease. 第42回日本認知症学会, ポスター, 奈良, 20231124
- 12) 間野達雄, 大友岳, 戸田達史, 橋本唯史, 岩田淳: Long-read snRNA-seq suggested the potential involvement of the serotonin system in ASD-like features of Duchenne muscular dystrophy. 第46回日本分子生物学会年会, ポスター, 神戸, 20231201

(4)その他

- 1) 橋本唯史: アルツハイマー病の”種”を見つける. 第9回 NCNP メディア塾, 東京, 20230901
- 2) 橋本唯史: アルツハイマー病老人斑の蓄積と伝播. 第1回 NCNP—信州大学合同シンポジウム, 松本, 20240316

C. 班会議発表

- 1) 橋本唯史: マルチオミクス解析を用いたアルツハイマー病の病態解明, 精神・神経疾患研究開発費「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究」令和5年度班会議, 東京, 20230928
- 2) 橋本唯史: アルツハイマー病発症における脳末梢連関に関する研究, AMED/CREST/武田財団研究班合同「腸内細菌叢と神経疾患に関するシンポジウム」, 東京, 20231019
- 3) 橋本唯史: apoE の A β 蓄積に対する質的及び量的な作用, 第2回 The apoE, 新潟, 20231028
- 4) 橋本唯史: アルツハイマー病における seed 依存的 A β 蓄積機序の解明, 革新脳 The Final, 東京, 20240314
- 5) 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疾患の病態解明」班 令和5年度班会議, 東京, 20231019
- 6) 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・神経変性疾患の基礎・臨床融合研究」班 令和5年度班会議, web 開催, 20231120
- 7) 株田智弘: SIDT2 を介したオートファジーはマイクロオートファジーか膜透過型か?. 第5回新学術「マルチモードオートファジー」班会議, 新潟, 20231127 - 20231130
- 8) 株田智弘: 細胞内分解機構に基づく筋疾患の病態解明. 令和5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筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」, 東京, 20231218
- 9) 株田智弘: ErbB4 を基軸とした筋萎縮性側索硬化症の病態解明. 令和5年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「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」, 東京, 20240219
- 10) 間野達雄: 日本医療研究開発機構 認知症開発事業「疾患特異的構造多型に基づくシヌクレイノパチー病態メカニズム解明」令和5年度成果報告会, 東京, 20230628
- 11) 間野達雄: 精神・神経疾患研究開発費「データサイエンスと計算理論研究の融合による脳病態研究の推進」班令和5年度班会議, 東京, 20231024
- 12) 間野達雄: 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班令和5年度班会議, 東京, 20231219-20231220

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 β 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(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)
- 3) 武田科学振興財団 2023 年度特定研究助成「神経・精神疾患病態におけるマイクロバイオームの意義に関する研究」(研究分担者 橋本唯史)

- 4) 新潟大学脳研究所共同研究利用 研究課題名「新規アルツハイマー病病理モデルマウスを用いた A β 蓄積依存的変動遺伝子の網羅的解析」(研究代表者 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) 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(B) 研究課題名「ミクロオートファジーの分子機構と病態との関連性の解明」(研究代表者 株田智弘)
- 7) 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「パーキンソン病における慢性脳低灌流のエピジェネティック制御を介した神経保護効果」(研究代表者 間野達雄)
- 8) 日本医療研究開発機構 認知症開発事業 研究課題名「疾患特異的構造多型に基づくシヌクレイノパチー病態メカニズム解明」(研究分担者 間野達雄)
- 9) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)挑戦的研究(萌芽) 研究課題名「神経変性疾患における核内封入体を中心とした細胞間コミュニケーションの障害」(研究分担者 間野達雄)
- 10) 公益財団法人 ノバルティス科学振興財団 研究奨励金 研究科題名「統合的マルチオミクス解析によるアルツハイマー病の層別化」(研究代表者 間野達雄)
- 11) 公益財団法人 武田科学振興財団 医学系研究助成(基礎) 研究課題名「オートファジー系新規脂質分解システム制御因子の網羅的探索とその機能解明」(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、多くの神経疾患に共通する神経傷害機序の理解、ならびにそのプロセスへの介入による難治性神経疾患克服に不可欠である。さらに、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。

2023 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, 徳永慎治(R5.8.1~)
(客員研究員) 渡邊将平, 長野清一, 宮川剛, 北條浩彦
(リサーチフェロー) 船越政史, 徳永慎治(~R5.7.31), 氏家悠佳, 三宅俊太郎(R5.8.1~)
(科研費研究員) 三宅俊太郎(~R5.7.31), 清水英雄(~R5.6.30)
(科研費研究補助員) 古野暁子, 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
(外来研究員) 荒木匡(R5.8.21~), 今井美沙(R5.8.21~), 北川紗雪(R5.9.1~),
梶千津子(R6.2.14~), 鈴木宏明(R6.2.14~)
(外来研究補助員) 小澤裕介, 大倉津矢子, 菅野恵美香(R5.12.18~)
(研究生) 植松有里佳, 加門正義, 長山建, 大野萌馨, 加門啓子, 津久井桃菜,
山下萌
(研究見習生) 林新

II. 研究活動及び研究紹介

1) 神経軸索変性のメカニズムに関する研究

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。

2023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・病的役割とその活性化機序に関する検討、実験に使用する後根神経節神経細胞など培養神経細胞の軸索突起の変性モデルにおける変性の進行を自動で評価するためのプログラム開発を引き続き行った。
- 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。このコンセプトによる神経保護的疾患治療法のための化合物に関する国内特許出願を行い、更に開発を進めた。この研究に関連して、軸索変性メカニズムに関する総説論文を発表した。

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。短期間の間欠的低酸素負荷によって、 β アミロイドの産生増加とタウリン酸化亢進が長期間にわたって持続することを示した論文を発表した。
- 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

当研究部で長く行っているマウス後根神経節の **Explant** 培養を用いた簡便な髄鞘化培養の手法に関する論文を発表した。また、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。さらに、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～令和 4 年度の「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」に引き続き、令和 5 年度から疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題として「ロングリードシーケンスと iPS 細胞技術で解き明かす、リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構」が採択され、筋強直性ジストロフィー 1 型におけるトリプレットリピート不安定性のメカニズムに関する疾患特異的 iPS 細胞を活用した病態研究を行った。
- 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。
- ③ 神経変性疾患として総括される疾患群に含まれるそれぞれの疾患には異なる原因と病態があるが、加齢とともに発症・進行する、軸索変性から細胞死に至るなどの共通する点もある。近年明らかになりつつある分子レベルの解析においても、神経細胞における細胞周期の亢進・細胞傷害性免疫反応の活性化など機序の異なる神経変性疾患における共通する病態が報告されている。本研究において我々は、特に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者由来 iPS 細胞を用い、神経細胞ゲノムにおけるレトロウイルス由来エレメントの活性化による自律的な細胞死機序の存在を示し、その詳細な機序を探索することを目指している。今年度は、ALS 患者由来 iPS 細胞を運動神経に分化させた培養モデルにおいて、軸索変性～細胞死に先立って生じるレトロウイルス転移の可視化に成功した。

5) 神経分野の研究における倫理的問題

- ① 神経研究分野における倫理的課題に関して、脳神経倫理研究会(生理研研究会)のメンバーとともに検討を行った。
- ② AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム(国際脳)事業に関連して、一般市民の脳画像

研究への参加に関する意識調査を行った。

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、ゲストスピーカーとしてそれぞれの大学で講義を行った。2023年度は、東京農工大学大学院工学府生命工学専攻博士2年2名、修士2年1名、工学部生命工学科4年1名を当研究室に研究生・研究見習生として受け入れ、それぞれの学位取得のための研究指導を実施した。荒木は、沖縄科学技術大学院大学における博士課程学生の学位審査の外部評価委員として論文の評価・学生の指導を行った。

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。

2023年8月7日に開催した東京農工大学—国立精神・神経医療研究センター 第7回合同シンポジウムの企画運営を行った。今年度は、対面での合同シンポジウム開催を復活させ、今回初めて参加した農学部獣医学科教官らを含めて120名の参加者が交流を行い、好評を得ることができた。

NCNPにおける研究の紹介を学生に対して行い、生命科学研究の面白さを伝えるとともにNCNPへの学生のリクルートに寄与した。また、東京農工大学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研究科客員教員、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・再生医科学研究科非常勤教員として、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）、「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」（研究代表者 青木吉嗣）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「SARM1阻害による神経原性疼痛抑制効果機序の多様性に基づく新規治療標的の開発」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 疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題「ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす、リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構」、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。2023 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するとともに、事業終了に伴い、各参画研究機関におけるデータの継続利用のためのガイドラインを策定した。また、2023 年度末に開始となった AMED 脳神経科学統合プログラム 中核拠点の倫理支援担当として事業に参画し、人を対象とする研究の倫理課題に関する支援活動を開始した。
- 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。若月は日本学術振興会特別研究員等審査専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員および国際事業委員会書面審査員・書面評価員を、柳下は日本医療研究開発機構課題評価委員をつとめた。荒木は日本神経科学学会の *Neuroscience Research* 誌の編集委員を、若月は日本生化学会が発行する機関誌「生化学」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、また、若月は日本神経科学学会評議員として、学会活動・大会開催等運営への協力をおこなった。
- 8) NCNP が開催する 2023 年度世界脳週間イベント(2023 年 8 月 26 日)に荒木が参加し、ラボツアーにおいて研究の紹介・学生との交流を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hagihara H, Shoji H, Hattori S, Sala G, Takamiya Y, Tanaka M, Ihara M, Shibutani M, Hatada I, ... Wakatsuki S, Araki T, ... Miyakawa T: Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric disorders involving cognitive impairment. *eLife* 12 RP89376, Mar, 2024,
- 2) Funakoshi M, Araki T: Mechanism of initiation and regulation of axonal degeneration with special reference to NMNATs and Sarm1. *Neurosci Res.* 197 3-8, Dec, 2023
- 3) Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Kobayashi-Ujiie Y, Sakai K, Ichinohe N, Araki T: In vitro myelination using explant culture of dorsal root ganglia: An efficient tool for analyzing peripheral nerve differentiation and disease modeling. *PLOS ONE.* 18(5), e0285897–e0285897, May, 2023

- 4) Wakatsuki S, Araki T : Novel insights into the mechanism of reactive oxygen species-mediated neurodegeneration. *Neural Regener Res* 18(4), p746–749, Apr, 2023

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之 : ユビキチン・プロテアソームシステム依存的タンパク質分解の破綻による神経疾患の発症機序の解明. *日本応用酵素協会誌 No.58 (2023)*, P1-8, 3.1, 2024

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 若月修二, 荒木敏之 : シナプス形成・維持における small non-coding RNA の酵素的役割. 第46回日本分子生物学会年会, 神戸市(神戸ポートアイランド), 12.7, 2023 (12.6-8, 2023)
- 2) 大野萌馨, 若月修二, 高尾啓三, 荒木敏之 : ユビキチン・プロテアソームシステム依存的タンパク質分解の破綻による行動変化の機序の解明. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会・第66回日本神経化学学会大会合同大会, 神戸市(神戸国際会議場), 7.7, 2023(7.6-8, 2023)

(2) 国際学会

- 1) Araki T, Ujiie Y, Wakatsuki S: Identification of chemical compounds for promotion of peripheral nerve myelination by screening of a compound library. Society for Neuroscience meeting 2023, Washington DC, USA (the Walter E. Washington Convention Center), 11.15, 2023, (11.11-15, 2023)
- 2) Gilchris R, Jonathan Ho WH, Marinova MB, Listijono DR, Bertoldo MJ, Richani D, Lynn-Jee K, Brown A, Riepsamen AH, Cabo S, Bustamante S, Zhong L, Selesniemi K, Wong D, Goss DM, Li C, Araki T, Livingston DJ, Turner N, Sinclair DA, Walters KA, Homer HA, Wu LE: Fertility Preservation During Chemotherapy Treatment by NAD⁺ Repletion in Mice. 12th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2023), Adelaide, Australia, (the Adelaide Convention Centre), 9.7–10, 2023
- 3) Hohjoh H, Shimizu H: Responsible and related genes for triplet repeat diseases are involved in the ubiquitin proteasome system. Society for Neuroscience meeting 2023, Washington DC, USA (the Walter E. Washington Convention Center), 11.3, 2023, (11.1-5, 2023)

(3) 一般学会

- 1) 徳永慎治, 林新, 平木啓子, 近藤遼平, 若月修二, 荒木敏之 : ヒト iPS 細胞由来感覚神経細胞

およびシュワン様細胞を用いた髄鞘形成培養モデルの確立に向けた検討. 第 8 回日本ミエリン研究会, 東京都文京区(東大附属病院南研究棟 3 階鉄門臨床講堂), 2.10, 2024

- 2) 柳下聡介, 柴田恵, 古野暁子, 小澤裕介, 橋本翔子, 斉藤貴志, 西道隆臣, 若月修二, 荒木敏之: バンコマイシン投与による腸内細菌叢の攪乱は, 脳内の A β 量を増加させる. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 奈良市(奈良県コンベンションセンター), 11.25, 2023 (11.24-26, 2023)
- 3) 氏家悠佳, 平木啓子, 若月修二, 荒木敏之: PMP22 遺伝子変異マウスを用いた末梢ミエリン形成障害を改善する化合物スクリーニング解析. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台市(仙台国際センター), 8.3, 2023 (8.1-4, 2023)
- 4) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之: ユビキチン・プロテアソームシステム依存的タンパク質分解の破綻による行動変化の機序の解明. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京 6NC リトリートポスターセッション, 東京都千代田区(東京国際フォーラム), 4.22, 2023 (4.21-23, 2023)
- 5) 徳永慎治, 荒木敏之: Axonal integrity evaluation system using SVM-based classifier. 第 31 回日本医学会総会 2023 東京 6NC リトリートポスターセッション, 東京都千代田区(東京国際フォーラム), 4.22, 2023 (4.21-23, 2023)
- 6) 柳下聡介: 微小管との結合に影響を与えるタウのリン酸化部位について. タウ研究会 2023, 名古屋市(名古屋市立大学桜山キャンパス・さくら講堂), 8.19, 2023 (8.18-19, 2023)

(4) その他

- 1) 荒木敏之: シャルコーマリートウス病のヒト細胞モデル構築による治療薬探索研究. 公益財団法人川野小児医学奨学財団令和 5 年度助成研究成果発表会, 東京都千代田区(帝国ホテル東京「雅の間」), 3.2, 2024
- 2) 荒木敏之: 腸内細菌が社会性行動に影響を与えるメカニズム. 腸内細菌叢と神経疾患に関するシンポジウム, 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター研究所 3 号館セミナールーム), 10.19, 2023
- 3) 若月修二: 非コード RNA によるダイレクトな蛋白キナーゼ活性調節メカニズムとシナプス形成におけるその生理的意義の解明. 公益財団法人日本応用酵素協会 2022 年度酵素研究助成第 49 回研究発表会, 大阪市(ライフサイエンスハブウエスト LSHW-A, B 会議室), 11.14, 2023
- 4) 北條浩彦: アンチエイジング因子としての血中マイクロ RNA. 第 10 回脳神経内科教育講演, 高知, 11.24, 2023
- 5) 大野萌馨, 若月修二, 荒木敏之: ユビキチン・プロテアソームシステム依存的タンパク質分解の破綻による行動変化の機序の解明. 東京農工大学-国立精神・神経医療研究センター第 7 回合同シンポジウム, 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター教育研修棟エントランスホール), 8.7, 2023

3. 班会議発表

- 1) 山村隆, 荒木敏之, 佐藤和貴郎, 須田互, 大木伸司, 北條浩彦: 腸内細菌叢を介した神経炎症・変性発達障害の修復機序に関する研究. 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(研究開発代表者：山村隆)，2023年度微生物叢領域会議，東京都千代田区(ステーションコンファレンス東京)，2.16, 2024
- 2) 荒木敏之：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)，中間・事後評価口演報告会，Online, 2.1, 2024
 - 3) 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(研究開発代表者：山村隆)，2023年度班会議，Online, 1.24, 2024
 - 4) 鍋島淳一，荒木敏之：進捗報告. 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)，2023年度進捗報告会，Online, 1.12, 2024
 - 5) 山下萌，若月修二，加門正義，中森雅之，森まどか，小牧宏文，荒木敏之：筋強直性ジストロフィー1型(DM1)におけるCTGリピート伸長のメカニズム. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター令和5年度精神・神経疾患研究開発費5-7「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班(主任研究者：青木吉嗣)，2023年度班会議，東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター教育研修棟ユニバーサルホール)，12.20, 2023 (12.19-20, 2023)
 - 6) 荒木敏之：今年度の進捗状況について. AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題」チーム型「ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす，リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構」(研究開発代表者：櫻井英俊)，Online, 11.28, 2023
 - 7) 荒木敏之：ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす，リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構. 令和5年度AMED再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト研究交流会，東京都千代田区(大手町プレイスカンファレンスセンター)，11.1, 2023
 - 8) 荒木敏之：概要説明・免疫/炎症機序の関与に関する研究について. AMED 慢性の痛み解明研究事業「SARM1阻害による神経原性疼痛抑制効果機序の多様性に基づく新規治療標的の開発」(研究開発代表者：荒木敏之)，2023年度キックオフミーティング，Online, 10.31, 2023
 - 9) 大野萌馨，若月修二，荒木敏之：ユビキチン・プロテアソーム依存的タンパク質分解の破綻による行動変化の機序の解明. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター令和5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)，令和5年度班会議，東京都中央区(AP 東京八重洲)，10.19, 2023
 - 10) 荒木敏之：DM1モデル. AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題」チーム型「ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす，リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構」(研究開発代表者：櫻井英俊)，2023年度キックオフミーティング，京都市(京都大学iPS細胞研究所5

階 518 会議室), 8.4, 2023

- 11) 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), 2023 年度班会議, Online, 11.22, 2023
- 12) 徳永慎治: ミトコンドリアへの影響・SARM1 発現レベルへの影響・オートファジーへの影響. AMED 慢性の痛み解明研究事業「SARM1 阻害による神経原性疼痛抑制効果機序の多様性に基づく新規治療標的の開発」(研究開発代表者: 荒木敏之), 2023 年度キックオフミーティング, Online, 10.31, 2023

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) 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
- 3) 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
- 4) AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム「疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題」チーム型「ロングリードシーケンスと iPS 細胞技術で解き明かす, リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構」研究開発分担者: 荒木敏之
- 5) AMED 慢性の痛み解明研究事業「SARM1 阻害による神経原性疼痛抑制効果機序の多様性に基づく新規治療標的の開発」研究開発代表者: 荒木敏之
- 6) AMED 脳神経科学統合プログラム「脳データ統合プラットフォームの開発と活用による脳機能と疾患病態の解明」研究開発分担者: 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)「神経活動に伴う新規タンパク質の合成が神経原線維変化の形成に与える影響の解明」研究代表者: 柳下聡介
- 11) 科学研究費補助金基盤研究(C)「ヒトシュワン細胞の分化制御機構解明に資する培養技術の確立」研究代表者: 徳永慎治
- 12) 科学研究費補助金基盤研究(C)「髄鞘形成グリアの新規転写因子解析から紐解く末梢神経障害の病態解明」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・管の領域化に始まり、領域固有の神経細胞産生とそれら移動に基づく組織構築、領域を跨いだ神経突起の伸長と経路探索、標的特異的なシナプス形成とその再編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の詳細を遺伝子・分子レベルから細胞・組織レベルに至るスケールで探索し、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6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 (兼任)
(室 長)	井上 高良
(リサーチフェロー)	井上 由紀子
(科研費研究補助員)	小池 絵里子, 浅見 淳子 (R5.10.1~)
(外来研究補助員)	浅見 淳子 (R5.4.1~R5.9.30)
(研 究 生)	堀田 真由子, 平賀 孔 (~R6.3.31), 芳之内 翔成 (~R6.3.31)
(研 究 見 習 生)	吉満 優太郎 (R6.1.10~)
(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高次な脳機能発動の中枢を成している。大脳皮質の組織学的な特徴としては、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様式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スペクトラム症 (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、それ以降、機能領野がどのように形成されるのかについては不明な点が多い。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) の特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統を体系的に作出する手法を用いて研究を進めてきた。その結果、本年

度に至るまで、これら遺伝子発現の『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ゲノム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、これらゲノム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，井上由，浅見，小池）。

- 2) 精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明とそれら診断・治療法の開発に資する研究は重要である。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。本年度は，ヒト *AUTS2* の神経回路特異的発現や発達性読み書き障害 *Dyslexia* に関わる機能ゲノム領域が見出されたので，病態との連関解析を進めた（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システムを確立し，これまでに数多くのノックアウト(KO)，ノックイン(KI)動物個体の作出に成功している（井上由，井上高，小池，吉川，芳之内）。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）。本年度は同プラットフォーム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・シナプス接着分子クラシックカドヘリンの多重 KO マウスの表現型解析や，様々なエピトープタグ KI による複数サブクラス蛋白質の発現動態可視化を行い，生後の視床核境界形成や軸索路の形成過程で興味深い知見が蓄積されつつある（井上由，浅見，堀田，井上高）。また，ヒト疾患変異やヒト特異的なゲノム配列をマウス相同ゲノム領域に導入・置換（＝『ヒト化』）することによって，様々な精神・神経・筋疾患病態が自在にモデリングできることを示すと同時に，ヒト脳・神経機能の進化に関わる側面にもアプローチ可能なことを明確にする研究が進行中である（井上由，小池，浅見，吉満，井上高）。さらには CRISPR/Cas9 の修飾型酵素複合体である『Base editor』を用いて正確かつ安全に塩基編集を行う基盤構築を開始し，マウス生体組織内での精密編集（＝ゲノム医療）が期待できるデータが得られつつある（井上高，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（＝研究生）および学部学生 1 名（＝研究見習生）の研究指導にあたった。
- 2) 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) Hagihara H, Shoji H, Hattori S, Sala G, Takamiya Y, Tanaka M, Ihara M, Shibutani M, Hatada I, Hori K, Hoshino M, Nakao A, Mori Y, Okabe S, Matsushita M, Urbach A, Katayama Y, Matsumoto A, Nakayama KI, Katori S, Sato T, Iwasato T, Nakamura H, Goshima Y, Raveau M, Tatsukawa T, Yamakawa K, Takahashi N, Kasai H, Inazawa J, Nobuhisa I, Kagawa T, Taga T, Darwish M, Nishizono H, Takao K, Sapkota K, Nakazawa K, Takagi T, Fujisawa H, Sugimura Y, Yamanishi K, Rajagopal L, Hannah ND, Meltzer HY, Yamamoto T, Wakatsuki S, Araki T, Tabuchi K, Numakawa T, Kunugi H, Huang FL, Hayata-Takano A, Hashimoto H, Tamada K, Takumi T, Kasahara T, Kato T, Graef IA, Crabtree GR, Asaoka N, Hatakama H, Kaneko S, Kohno T, Hattori M, Hoshiba Y, Miyake R, Obi-Nagata K, Hayashi-Takagi A, Becker LJ, Yalcin I, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Moriya Y, Ikeda K, Kim H, Kaang BK, Otabi H, Yoshida Y, Toyoda A, Komiyama NH, Grant SGN, Ida-Eto M, Narita M, Matsumoto KI, Okuda-Ashitaka E, Ohmori I, Shimada T, Yamagata K, Ageta H, Tsuchida K, Inokuchi K, Sassa T, Kihara A, Fukasawa M, Usuda N, Katano T, Tanaka T, Yoshihara Y, Igarashi M, Hayashi T, Ishikawa K, Yamamoto S, Nishimura N, Nakada K, Hirotsune S, Egawa K, Higashisaka K, Tsutsumi Y, Nishihara S, Sugo N, Yagi T, Ueno N, Yamamoto T, Kudo Y, Ohashi R, Shiina N, Shimizu K, Higo-Yamamoto S, Oishi K, Mori H, Furuse T, Tamura M, Shirakawa H, Sato DX, Inoue YU, Inoue T, Komine Y, Yamamori T, Sakimiura K, Miyakawa T: Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric disorders involving cognitive impairment. *Elife*. 12: RP89367, Mar, 2024
- 2) Dewa KI, Arimura N, Kakegawa W, Itoh M, Adachi T, Miyashita S, Inoue YU, Hizawa K, Hori K, Honjoya N, Yagishita H, Taya S, Miyazaki T, Usui C, Tatsumoto S, Tsuzuki A, Uetake H, Sakai K, Yamakawa K, Sasaki T, Nagai J, Kawaguchi Y, Sone M, Inoue T, Go Y, Ichinohe N, Kaibuchi K, Watanabe M, Koizumi S, Yuzaki M, Hoshino M: Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation. *Nat Commun*. 15 (1): 458, Feb, 2024
- 3) Hoshino N, Kanadome T, Takasugi T, Itoh M, Kaneko R, Inoue YU, Inoue T, Hirabayashi T, Watanabe M, Matsuda T, Nagai T, Tarusawa E, Yagi T: Visualization of trans homophilic interaction of clustered protocadherin in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 120(38): e2301003120, Sep, 2023

(2) 著書

なし

(3) 総説

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 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」。北里大学理学部 特別講演, 相模原, 7.20, 2023.

(2) 国際学会

- 1) Kurebayashi N, Kodama M, Murayama T, Ishida R, Mori S, Sugihara M, Konishi M, Miura A, Nishio H, Inoue YU, Inoue T, Noguchi S, Kagechika H, Sakurai T : Effects of a high-affinity and selective RyR2 inhibitor on Ca²⁺ signals in cardiomyocytes and arrhythmias in CPVT model mice. Biophysical Society Annual Meeting 2024, Philadelphia, USA, 2.10-14, 2024.
- 2) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Inoue T, Osumi N : Transport of CyclinD2 mRNA in radial glial cells regulates their cell cycle progression and subsequent corticogenesis. Society for Neuroscience 52nd Annual Meeting, Washington DC, USA, 11.11-15, 2023.
- 3) Nakatake Y, Furuie H, Inoue YU, Inoue T, Yoshizawa K, Yamada M : The involvement of the oxytocin signaling in the transmission of social stress in mice. Society for Neuroscience 52nd Annual Meeting, Washington DC, USA, 11.11-15, 2023.

(3) 一般学会

- 1) 犬束歩, 服部愛咲, 吉田国秀, 高柳友紀, 井上(上野)由紀子, 尾仲達史 : 小脳におけるオキシトシン受容体発現の多様性とその調節. 第 101 回日本生理学会大会, 北九州, 3.28-30, 2024.
- 2) Inutsuka A, Hattori A, Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue YU, Onaka T : Cell type-specific modulation of oxytocin receptor expression in the cerebellum. 第 33 回バソプレシン・オキシトシン研究会, 東京, 1.6, 2024.
- 3) 呉林なごみ, 児玉昌美, 村山尚, 石田良典, 森修一, 杉原匡美, 小西真人, 三浦綾, 西尾元, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 野口悟, 坂本多穂, 黒川洵子, 影近弘之, 櫻井隆 : カテコラミン誘発性多型性心室頻拍(CPVT)モデルマウスの不整脈に対する新規 RyR2 特異的阻害薬の効果. 第 97 回薬理学会年会, 神戸, 12.14-16, 2023.
- 4) 井上(上野)由紀子, 浅見淳子, 小池絵里子, 星野幹雄, 井上高良 : 神経発達障害やヒト進化に関連する巨大遺伝子座 *AUTS2* の大規模エンハンサー解析. 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.6-8, 2023.
- 5) 橋詰晃一, 早瀬ヨネ子, 小方茂弘, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 後藤雄一, 田谷真一郎, 星野幹雄 : 神経細胞同士の接着に起因する mTOR シグナル抑制機構とその疾患との関係. 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.6-8, 2023.

- 6) 中嶋花緒, 二本垣裕太, 井上(上野)由紀子, 和栗一真, 井上高良, 井上尊生, 篠原恭介: マウス精子形成における *Ccdc9* 遺伝子および *Ccdc9b* 遺伝子の機能解析. 第 96 回日本生化学会大会, 福岡, 10.31-11.2, 2023.
- 7) 堀田真由子, 井上(上野)由紀子, 浅見淳子, 平賀 孔, 井上高良: II 型クラシックカドヘリン複数サブクラスのタグノックインマウス作出とそれら脳発生における蛋白動態の可視化. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台, 8.1-8.4, 2023.
- 8) 井上(上野)由紀子, 浅見淳子, 小池絵里子, 星野幹雄, 井上高良: 神経発達障害やヒト進化と関連する巨大遺伝子座 *AUTS2* の大規模エンハンサー解析. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台, 8.1-4, 2023.
- 9) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 長谷川生子, 井上(上野)由紀子, 中村卓郎, 井上高良, 星野幹雄: 小脳アストログリア細胞の発生における転写因子 *MEIS1* の機能解析. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台, 8.1-4, 2023.
- 10) 橋詰晃一, 早瀬ヨネ子, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 田谷真一郎, 星野幹雄: 細胞接着分子 *DSCAML1* の欠損によるてんかん発症の分子機構. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台, 8.1-4, 2023.
- 11) 佐藤大気, 井上(上野)由紀子, 久我奈穂子, 服部聡子, 森本由起, Giovanni Sala, 佐々木拓哉, 宮川剛, 井上高良, 河田雅圭: 「不安を感じやすさ」の進化的背景: ヒト型遺伝子変異導入マウスを用いた検証. 日本ゲノム編集学会第 8 回大会, 東京, 6.6-8, 2023.

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」班会議, 東京, 10.19, 2023.

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: 大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 2) 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 (研究分担者 井上高良)
- 3) 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〉の提唱と体系化、並びにそのコンセプトに基づく病態解明および治療法開発に取り組んでいる。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のが〈情報医学・情報医療〉である。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5年度は、NCNP 脳病態 AI 研究センター（仮称）の設立準備室の活動が本格化し、当研究部のスタッフがその主要業務を担っている。特任研究室長として立森久照と科研費研究員の川島貴大が加わり、NCNP の情報資産を取りまとめると共に、NTT と NCNP との連携協定に基づく共同研究シーズの掘り起こしにあたり、中心的な役割を担った。また超高周波音響を用いた情報医療開発は報道機関から注目を集め、多くのメディアで取り上げられた。

令和6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, 高橋雄太
- (特任室長) 立森久照
- (客員研究員) 仁科エミ, 清水昭 (7.1~), 日下琢雅 (1.23~)
- (リサーチフェロー) 宗田卓史
- (テクニカルフェロー) 上野修 (~2.20)
- (科研費研究員) 河合徳枝, 小島大樹, 山口博行, 川島貴大, 品川和志 (5.1~)
- (外来研究員) 出井勇人
- (科研費研究補助員) 青木滯 (1.1~)
- (センター事務助手) 赤迫こずえ
- (科研費事務助手) 青木滯 (8.1~12.31)
- (研究生) 宮本順, 飯田頼嗣, 遠山朝子, 内田裕輝, 鈴木隆太郎, 野寺真里花, 小林般, 城ヶ崎小都, 榎木美咲 (10.11~)
- (研究見習生) 栗林熙樹, 山下慧悟 (8.1~) 宮野ゆりあ (10.24~)

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5年度の研究では、予測情報処理における予測シグナルの遅延が、統合失調症における意思作用感の障害に帰結する、との仮説をシミュレーションと実際の患者の行動データを用いて検証した。さらに、マルチモーダル深層学習を通じて獲得する共通表現が、算術計算などの認知能力の基盤となり得ることを、計算モデルシミュレーションを通じて示した。これらの研究の成果は、原著論文2編、総説論文4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。令和5年度の研究では、脳画像を含むバイオマーカーから認知機能の自然経過を予測するAIを用いて、治療における割り付けを是正することで、治療薬の効果の検出力が向上しうることを示した。本研究の成果は、原著論文1編、総説論文1編として出版した。

c. 理論駆動型とデータ駆動型の融合研究

脳計算理論に基づく脳情報処理のモデル化に、大規模生物学データ駆動的手法を統合することで、高精度脳機能シミュレーターを構築し、精神・神経疾患の病態解明を行っている。令和5年度の研究では、マカクザルの皮質脳波が脳内の情報処理を経て生成されるプロセスを、脳計算理論に基づく人工ニューラルネットワークによりモデル化し、リアルタイム脳波生成シミュレーターを構築することに成功した。このシミュレーターを用いて、仮想的投薬実験・仮想的神経回路介入実験を行い、効率的な麻酔状態の再現方法を検討し、新しい介入実験フレームワークを提案した。この成果は、国内学会発表では大きな反響を得て、現在は論文投稿準備を進めている。

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。

令和5年度には、超高周波音響が自律神経調節機能に及ぼす影響を調べる実験を開始すると共に、認知症行動・心理症状および糖尿病や高血圧症の患者を対象とする臨床研究を進めるために、複数の民間医療機関との連携を確立した。また令和4年度に発表した、人間の耳では音として感じることのできない20kHz以上の超高周波を豊富に含む音が、ブドウ糖負荷後の血糖値上昇を顕著に抑制する発見は、人間の耳に聴こえない超高周波を豊富に含む音が耐糖能を改善することにより、糖尿病の予防に繋がることが期待されるとして社会的な注目を集め、日経BPの連載記事として取り上げられるとともに、ラジオNIKKEIで放送された他、日本ストレスマネジメント

学会など多数の招待講演を実施した。

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が、令和 5 年度は、新規に採用した立森を中心に、NCNP 病院・バイオバンク・各研究所に散在する大規模情報資産に関するヒアリングを実施し、センター内情報資産のカタログ化を進めた。民間企業（NTT）とのパートナーシップ協定の締結を支援し、産学官連携体制の構築を進めた。また、山下が中心となり令和 3 年 11 月に開始した「脳病態数理・データ科学セミナーシリーズ」として、年度内に計 6 回の研究会を開催した。センター内外より毎回 60～80 名が参加し、好評を得た。さらに、CPSY TOKYO として計算論的精神医学のハンズオンセミナーおよびシンポジウム形式の研究会を開催し、同領域の若手から独立研究者まで 100 名以上参加し、教育のみでなく、研究者同士をつなぐハブとしての機能を果たした。

Ⅲ. 社会活動

本田は、日本脳科学関連学会連合産学連携諮問委員会のインフォメーションメディスン推進タスクフォース代表と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) Wang C, Tachimori H, Yamaguchi H, Sekiguchi A, Li Y, Yamashita Y: A multimodal deep learning approach for the prediction of cognitive decline and its effectiveness in clinical trials for Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 14(1): 105, Feb, 2024
- 2) Noda K, Soda T, Yamashita Y: Emergence of number sense through the integration of multimodal information: developmental learning insights from neural network models. *Front Neurosci*. 18: 1330512, January, 2024
- 3) Okimura T, Maeda T, Mimura M, Yamashita Y: Aberrant sense of agency induced by

- delayed prediction signals in schizophrenia: a computational modeling study. *npj Schizophr.* 9: 72, Oct, 2023
- 4) Li X, Ono C, Warita N, Shoji T, Nakagawa T, Usukura H, Yu Z, Takahashi Y, Ichiji K, Sugita N, Kobayashi N, Kikuchi S, Kimura R, Hamaie Y, Hino M, Kunii Y, Murakami K, Ishikuro M, Obara T, Nakamura T, Nagami F, Takai T, Ogishima S, Sugawara J, Hoshiai T, Saito M, Tamiya G, Fuse N, Fujii S, Nakayama M, Kuriyama S, Yamamoto M, Yaegashi N, Homma N, Tomita H: Comprehensive evaluation of machine learning algorithms for predicting sleep-wake conditions and differentiating between the wake conditions before and after sleep during pregnancy based on heart rate variability. *Frontiers in Psychiatry.* 14: Jun, 2023
 - 5) Sumiyoshi T, Morio Y, Kawashima T, Tachimori H, Hongo S, Kishimoto T, Watanabe K, Otsubo T, Oi H, Nakagome K, Ishigooka J: Feasibility of remote interviews in assessing disease severity in patients with major depressive disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology Reports.* 44(1): 149-157, Mar, 2024
 - 6) Yoshitomi M, Iijima K, Kosugi K, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Kawashima T, Tachimori H, Sumitomo N, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Morioka M, Iwasaki M: Intraventricular hemorrhage volume and younger age at surgery may be risk factors for postoperative hydrocephalus after hemispherotomy in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics/.* 33(3): 193-198, Dec, 2023
 - 7) Nakamura A, Matsumura T, Ogata K, Mori-Yoshimura M, Takeshita E, Kimura K, Kawashima T, Tomo Y, Arahata H, Miyazaki D, Takeshima Y, Takahashi T, Ishigaki K, Kuru S, Wakisaka A, Awano H, Funato M, Sato T, Saito Y, Takada H, Sugie K, Kobayashi M, Ozasa S, Fujii T, Maegaki Y, Oi H, Tachimori H, Komaki H: Natural history of Becker muscular dystrophy: a multicenter study of 225 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 10(12): 2360-2372, Oct, 2023
 - 8) 竹島正, 河野稔明, 臼田謙太郎, 奥村泰之, 福田正人, 吉田光爾, 立森久照: 【曲がり角に立つ精神科入院医療-マクロ状況と精神科臨床から-】統計からみた精神科入院医療の変化【原著論文/特集】. *精神神経学雑誌.* 125(9): 762-770, 9月, 2023
 - 9) Kawai K, Tachimori H, Yamamoto Y, Nakatani Y, Iwasaki S, Sekiguchi A, Kim & Naho Tamura Y: Trends in the effect of COVID-19 on consultations for persons with clinical and subclinical eating disorders. *BioPsychoSocial Medicine.* 17(1): 29, Aug, 2023
 - 10) Nakamura M, Taulu S, Tachimori H, Tomo Y, Kawashima T, Miura Y, Itatani M, Tobimatsu S: Single-trial neuromagnetic analysis reveals somatosensory dysfunction in chronic Minamata disease. *NeuroImage: Clinical.* 38: 103422, May, 2023

(2) 著書 なし

(3) 総説

- 1) 山下祐一：計算論的精神医学：統合失調症の基本病態理解のための新たなフレームワーク．精神科診断学. 16(1): 69-70, 3月, 2024
- 2) Idei H, Yamashita Y: Elucidating multifinal and equifinal pathways to developmental disorders by constructing real-world neurorobotic models. Neural Networks. 169: 57-74, Jan, 2024
- 3) 出井勇人, 宗田卓史, 山下祐一：自由エネルギー原理と計算論的精神医学. 人工知能. 38(6): 833-840, 11月, 2023
- 4) 吉田正俊, 宮園健吾, 西尾慶之, 山下祐一, 鈴木 啓介：自由エネルギー原理, 能動的視覚, サリエンス. 人工知能. 38: 787-795, 11月, 2023
- 5) 山下祐一：計算論的精神医学・統合失調症の病態理解のための新たなフレームワーク. 医学のあゆみ. 286: 588-593, 8月, 2023
- 6) 山口博行, 山下祐一：自己教師あり深層学習を用いた精神疾患脳画像研究. 精神医学. 65: 1064-1074, 7月, 2023

(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：脳情報から精神・神経疾患に迫る『情報医学』の可能性. パラレル脳センシング技術研究部門 第3回公開シンポジウム, 野田市, 12.9, 2023
- 2) 本田学：ハイパーソニック・エフェクトの脳科学～脳を癒す森の音. やまなみ大学招待講演, 長野県上水内郡, 9.2, 2023
- 3) 本田学：「ストレスマネジメントへの情報医療からのアプローチ」. 日本ストレスマネジメント学会第21回学術大会・研修会, 東京, 7.30, 2023
- 4) 山下祐一：計算論的精神医学：精神医学における数理・データ科学の役割と展望. 神経回路学会オータムスクール ASCONE2023, 上総一ノ宮, 11.29, 2023
- 5) 山下祐一：計算論的精神医学：統合失調症の基本病態理解のための新たなフレームワーク. 第42回精神科診断学会, 富山, 9.22, 2023
- 6) Yamashita Y: Altered hierarchical predictive processing: Exploring psychiatric and neurodevelopmental disorders through a neurorobotics approach. International Symposium on Predictive Brain and Cognitive Feelings, Tokyo, 7.20, 2023

(2) 国際学会

- 1) Soda T, Ahmadi A, Tani J, Honda M, Hanakawa T, Yamashita Y: Developmental Simulation of Atypical flexibility and Hierarchy using Bayesian Neural Network Modeling. Computational Psychiatry Conference 2023, Dublin (Trinity College Dublin), 7.7, 2023 (7.6-7.8)

- 2) Suzuki R, Idei H, Yamashita Y, Ogata T: Hierarchical Variational RNN Modeling of Sensory Attenuation with Temporal Delay in Action-Outcome. In Proceedings of IEEE International Conference on Development and Learning and on Epigenetic Robotics (ICDL-EpiRob 2023), Macau, China, 11.9, 2023 (11.9 – 11.11)
- 3) Idei H, Tani J, Ogata T, Yamashita Y: Surviving Uncertainty: Exploring Open-ended Allostatic Planning in a Homeostatic Variational Recurrent Neural Network. International Symposium on Predictive Brain and Cognitive Feelings, Tokyo, (Ito International Research Center), 7.20, 2023 (7.19 – 7.20)
- 4) Kojima H, Suzuki K, Yamashita Y: Top-Down and Bottom-Up Information Flow in the Predictive Processing of Natural Images. International Symposium on Predictive Brain and Cognitive Feelings, Tokyo, (Ito International Research Center), 7.20, 2023 (7. 19– 7.20)
- 5) Kato A, Yamashita Y: Computational Psychiatry Research Map(CPSYMAP): Web-based Database for Visualizing Research Papers. Computational Psychiatry Conference 2023, Dublin, Ireland, 7.8, 2023 (7.6-7.8)
- 6) Yamashita Y, Idei H: Similarities and contrasts of computational pathways to schizophrenia and autism spectrum disorders:implications from a developmental neurorobotics model of predictive processing. Computational Psychiatry Conference, Dublin, Ireland, 7.7, 2023 (7.6-7.8)

(3) 一般学会

- 1) 内田裕輝, 疋田貴俊, 本田学, 山下祐一 : うつ病における食行動変化の強化学習モデル. 第 45 回日本生物学的精神医学会年会, 沖縄 (万国津梁館), 11.6, 2023(11.6-11.7)
- 2) 北村尚也, 大越慶太, 三好洸了, 堤武弘, 仁科エミ, 河合徳枝, 本田学 : ハイパーソニック・サウンドが睡眠の質及び不安に及ぼす影響の検討. 日本睡眠学会第 45 回定期学術集会, 横浜 (パシフィコ横浜) , 9.16, 2023 (9.15-9.17)
- 3) 小島大樹, 鈴木真介, 遠山朝子, 山下祐一 : 画像・言語の共埋め込みモデルによる食品選好の定量的評価法. 日本発達神経科学会第 12 回学術集会, 福岡 (九州大学医学部 百年講堂), 11.19, 2023 (11.18-11.19)
- 4) 高橋雄太, 村田真悟, 富田博秋, 山下祐一 : 生成系脳型 AI モデルの開発 : 自由エネルギー原理に基づく霊長類広範皮質脳波生成シミュレーション. 第 45 回日本生物学的精神医学会年会, 沖縄 (万国津梁館), 11.6, 2023 (11.6-11.7)
- 5) 野田寛真, 宗田卓史, 山下祐一 : マルチモーダル深層学習の神経表現と算術計算に対する有効性の検討. 2023 年度人工知能学会全国大会(第 37 回), 熊本 (熊本城ホール), 6.9, 2023 (6.6-6.9)
- 6) Kobayashi-Takahashi Y, Iwasaki M, Baba S, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Kawashima T, Tachimori H, Nakagawa E: Patient Journey to Epilepsy Surgery in children with Focal Cortical Dysplasia—probable risk factors for delayed surgical

intervention— . 第 56 回日本てんかん学会, 東京 (京王プラザホテル), 10.20, 2023(10.19-10.21)

- 7) 山口博行, 川越泰子, 木谷卓矢, 塩崎一昌: 脳アミロイド血管症における認知機能障害の特徴の検討. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 奈良市 (奈良県コンベンションセンター), 11.24, 2023 (11.24-11.26)

(4) その他

- 1) 本田学: 脳から考える情報医療とブレインヘルスケア. 応用脳科学コンソーシアム「応用脳科学アカデミー」, 7.4, 2023 (オンライン開催)
- 2) 本田学: 現代文明の病理を癒す情報環境. ハイパーソニック・エフェクトに関するシンポジウム「森のささやき」は現代文明社会の病理を癒すか?, 東京, 5.14.2023
- 3) 品川和志, 出井勇人, 梅田聡, 山下祐一: マインドワンダリングへの気づきに関わる脳波成分の抽出. CPSY TOKYO 2024, 東京 (国立精神・神経医療研究センター), 3.29, 2024 (3.28-29)
- 4) 高橋雄太, 出井勇人, 山下祐一: Digital Twin Brain: Real-time Consciousness Monitoring and Drug Simulation using Primate ECoG Data. (デジタルツイン脳: 霊長類 ECoG データを用いたリアルタイム潜在状態推定と仮想投薬シミュレーション). CPSY TOKYO 2024, 東京 (国立精神・神経医療研究センター), 3.29, 2024 (3.28-29)
- 5) 小島大樹, 鈴木真介, 遠山朝子, 山下祐一: 画像・言語の共埋め込みモデルによる食品選好の定量的評価法. CPSY TOKYO 2024, 東京 (国立精神・神経医療研究センター), 3.29, 2024 (3.28-29)
- 6) 野田寛真, 宗田卓史, 山下祐一: マルチモーダル深層学習を通じた数感覚の創発. CPSY TOKYO 2024, 東京 (国立精神・神経医療研究センター), 3.29, 2024 (3.28-29)
- 7) 山下祐一: 計算論的精神科学入門. 応用脳科学コンソーシアム「応用脳科学アカデミー」, 11.17, 2023 (オンライン開催)
- 8) Takahashi Y: The Digital Twin Brain: Prototype Development with Primate ECoG Data and its Potential in Psychiatric Disorder Research. Tohoku-UCL Integrative Neuroscience Seminar Series, オンライン, 3.6, 2024

3. 班会議発表

- 1) 内田裕輝, 疋田貴俊, 本田学, 山下祐一: うつ病で増減する食欲への内受容感覚変動の寄与: ホメオスタシス強化学習モデルによる構成論的理解. ムーンショット目標 9 令和 5 年度リトリート会議, レクター葉山(神奈川), 5.28, 2023 (5.27-29)
- 2) 高橋雄太: 若手チャレンジ: 自由エネルギー原理にもとづく多感覚・行動・脳波信号の統合的シミュレーションによる精神疾患病態解明. JST CREST「マルチセンシング」領域 2023 年度領域会議, 京都 (知恩院和順会館), 1.18, 2024 (1.17-1.19)

V. 競争的資金獲得状況

- 科学研究費補助金・基盤 A 「情報環境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
- 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業「超高周波音の内受容感覚の気づき促進メカニズム解明と社会実装」課題推進者 本田 学
- 精神・神経疾患研究開発費「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」班 研究代表者 本田 学
- 科学研究費補助金・基盤 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
- 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業「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
- 科学技術振興機構 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
- 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 分担研究者 山下祐一
- 精神・神経疾患研究開発費「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」班 分担研究者 山下祐一
- 学術研究助成基金助成金 若手研究「個人の脳領域間の結合性を反映したニューラルネットワークによる自閉症認知特性の再現」 研究代表者 高橋雄太
- 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST 若手チャレンジ「自由エネルギー原理にもとづく多感覚・行動・脳波信号の統合的シミュレーションによる精神疾患病態解明」研究代表者 高橋雄太
- JSPS 特別研究員奨励費 「脳の計算論と生物学の統合による感覚減衰の発生機序の解明及び精神疾患理解への展開」 研究代表者 出井勇人
- 科学研究費補助金 若手研究 課題名「生成系深層学習を用いた精神疾患脳画像の次元的アプローチ」研究代表者 山口博行

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。モデル動物を用いた研究に加えて、ヒトの手術脳検体を用いたマルチオミックス解析によるてんかん脳病態の研究も行っている。

研究員の構成

- (部長) 星野幹雄
(室長) 堀 啓(～2023.6.30), 川内大輔, 宮下聡(2023.5.8～)
(リサーチフェロー) 嶋岡可純, 橋詰晃一, 足立透真
(科研費研究員) 稲田仁
(科研費研究補助員) 蛇見真紀(～2023.8.31), 新井幸美(～2023.8.31),
清田三夏子, 長谷川生子, 西谷佳代
(科研費事務助手) 田口希, 田中美咲(2023.9.19～), 山田恵里(2024.3.1～),
首藤瑞穂(2023.9.1～)
(センター研究補助員) 高山明美
(外来研究員) 水野隼斗
(研究生) 一條研太郎, 王万晨, 紀开元, 肖知隴, 小松奏子,
陶山京香, 石橋佳奈, 田部直央, 神宮真歩, 藤山知之,
早瀬ヨネ子, 宮下聡(～2023.5.7), 出羽健一, 大輪智雄,
諏訪間瑠夏
(研究見習生) 水野美波, 園田亮介, 廣澤秀和(2023.9.4～2023.10.27)
(客員研究員) 有村奈利子, 田谷真一郎

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 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、さらに相同変異を持つマウスの解析から、この変異が疾患の原因となりうることを見出した。令和5年度はベタインおよび化学シャペロンを用いた治療法の開発を目指して研究を遂行し脳波異常や形態学的な異常の改善を認める結果が得られ始めている(橋詰, 陶山, 田部, 清田)。DSCAML1 のファミリー分子である DSCAM がプルキンエ細胞のシナプスに局在し、GLAST をシナプスに局在化させることによって、シナプス間隙の過剰グルタミン酸を適切にバグマングリアに取り込ませることが可能となることを明らかにした。この機能の異常は、てんかんなど

の原因となる可能性が示唆され論文として報告した（宮下，清田，Nature Communications 2024）。

- 2) マウスの小脳をモデルとした神経発生の研究を実施している。小脳全細胞における MEIS1 の欠損によって、小脳が著しく退縮し、運動障害が生じることを見出した(大輪，足立，一條，紀，水野，長谷川)。また，小脳アストログリア系細胞の発生に関しても，研究を実施しており，生後すぐのマウスのアストログリア前駆細胞（Bergmann glia like progenitor, BGLP）から，白質のアストロサイト（WM-astrocyte）が生み出されることを見出した(足立，陶山，水野，長谷川)。さらに，BGLP からバグマンガリア（Bergmann glia, BG）と内顆粒細胞層のアストロサイト（IGL-astrocyte）が生み分けられる際に，転写因子 ZEB1 と ZEB2 が不均等に局在し，異なる細胞の運命を誘導する可能性に関して，研究を伸展している(足立，陶山，水野，長谷川)。
- 3) 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，大脳領域特異的な *Auts2* ノックアウト（KO）マウスを用いて研究を行なっている。*Auts2* 欠損マウスでは大脳が縮小し，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 解析や，*AUTS2* および各種ヒストン修飾抗体を用いた Cut&Tag 解析により，*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明らかにし，*AUTS2* と相互作用するエピジェネティック因子を新たに同定した。現在，この研究成果を論文としてまとめ，投稿中である（嶋岡・堀）。また，上記と同じ *Auts2* KO マウスの成体脳を用いた解析から，歯状回における成体神経新生（adult neurogenesis）の産生能も低下していることを見出しており，時期特異的なコンディショナル *Auts2* KO マウスを作成し，詳細な解析を進めている。さらに，*Auts2* KO マウスにおける adult neurogenesis の低下が運動することによって回復するかについても検証中である。また，adult neurogenesis 系譜における単細胞トランスクリプトーム解析を行うための予備検証を行っている（諏訪間・嶋岡）。
- 4) 主要な小児脳腫瘍である髄芽腫の発達過程で生じるがん特異的なエピゲノムの形成機構を ATAC-seq や RNAseq, ChIP-seq さらには一細胞マルチオミクスを用いて解析し，髄芽腫ゲノムの形成と維持に関わる分子やゲノム領域を治療標的として同定した（川内，王，神宮）。また化学療法が確立されていない小児脳腫瘍である ZFTA 型上野腫の新しい治療戦略を，オミクス解析と HTS，脳オルガノイド技術を用いて提案するための証拠を蓄積している(川内，肖)。さらに，同定した低分子化合物を脳腫瘍の治療に活用するため，脳腫瘍内に低分子を輸送する高分子ミセルの開発を進展させている（川内，水野）。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，肖，西谷）。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 星野は，非常勤講師として新潟大学医学部および早稲田大学で，客員教授として東邦大学で講義を行った。

- 2) 星野は、東京医科歯科大学の大学院生 5 名（同大学の連携教授として）、東邦大学の大学生 1 名、大学院生 1 名（同大学の客員教授として）、北里大学の大学生 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、Frontiers in Cell and Developmental Biology の Editor を務めた。
- 4) 星野は、Nature Communications, Stem Cell Reviews and Reports, 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。
- 5) 川内は、東京医科歯科大学の大学院生 2 名を副指導者として研究指導を行った。
- 6) 川内は、東邦大学の大学院生 1 名を副指導者として研究指導を行った。
- 7) 川内は、第 8 2 回日本癌学会 2023 年 腫瘍別シンポジウム にて座長と招待講演を行った。
- 8) 川内は、1st Heidelberg Conference on Cancer Neuroscience にて口頭発表を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Dewa K, Arimura N, Kakegawa W, Itoh M, Adachi T, Miyashita S, Inoue YU, Hizawa K, Hori K, Honjaya N, Yagishita H, Taya S, Miyazaki T, Usui C, Tatsumoto S, Tsuzuki A, Uetake H, Sakai K, Yamakawa K, Sasaki T, Nagai J, Kawaguchi Y, Sone M, Inoue T, Go Y, Ichinohe N, Kaibuchi K, Watanabe M, Koizumi S, Yuzaki M, Hoshino M. Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation. *Nat Commun.* 15(1):458. 2024
- 2) Hagihara H, (著者 8 人)...., Hori K, Hoshino M, (著者 119 人)....Miyakawa T. Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric disorders involving cognitive impairment. *Elife*, 12, PR89376, 2024
- 3) Iijima K, Komatsu K, Miyashita S, Suyama K, Murayama K, Hashizume K, Tabe NK, Miyata H, Iwasaki M, Taya S, Hoshino M. Transcriptional features of low-grade neuroepithelial tumors with the BRAF V600E mutation associated with epileptogenicity. *Genes Cells.* 29(3):192-206. 2024
- 4) Tran DM, Yoshioka N, Bizen N, Mori-Ochiai Y, Yano M, Yanai S, Hasegawa J, Miyashita S, Hoshino M, Sasaki J, Sasaki T, Takebayashi H. Attenuated cerebellar phenotypes in Inpp4a truncation mutants with preserved phosphatase activity. *Dis Model Mech.* 16(7), dmm050169, 2023
- 5) Watanabe T, Mizuno HL, Norimatsu J, Obara T, Cabral H, Tsumoto K, Nakakido M, Kawauchi D, Anraku Y. Ligand installation to polymeric micelles for pediatric brain tumor targeting. *Polymers.* 2023; 15(7):1808. PMID: 37050422.
- 6) Okonechnikov K, Joshi P, Sepp M, Leiss K, Sarropoulos I, Murat F, Sill M, Beck P, Chan CH, Korshunov A, Sahm F, Deng MY, Dominik Sturm D, Desisto J, Donson A, Green AL,

Robinson G, Orr BA, Gao Q, Darrow E, Hadley JL, Northcott PA, Gojo J, Ryzhova M, **Kawauchi D**, Hovestadt V, Filbin MG, Zuckermann M, Pajtler KW, Kool M, Jones DTW, Jäger N, Kutscher LM, Kaessmann H, Pfister SM.

Mapping pediatric brain tumors to their origins in the developing cerebellum.

Neuro Oncol. 2023; 25(10):1895-1909. PMID: 37534924.

(2) 著書

- 1) **川内大輔** 生化学みにれびゅう「小児脳腫瘍における融合遺伝子の発がん制御」生化学, 日本生化学学会 2023

(3) 総説

星野幹雄, 「ニューロンの段階的発達と“個性” *AUTS2* 遺伝子の研究から」生体の科学 (医学書院), 特集-脳と個性, 75 巻, 1 号, 2024 年

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) **Hoshino M**: “The *AUTS2* gene and neurodevelopmental disorders.”, 特別講演, Stem Cell Institute, University of Minnesota, Minneapolis, USA, Nov 15, 2023.
- 2) **星野幹雄**: 「神経発達の生理と病理」特別講演, 同志社大学大学院 脳科学研究科 2023 リトリート, 同志社大学, 8.30.2023
- 3) **星野幹雄**: 脳神経発達と *AUTS2* 遺伝子」日本毒性学会・日本内分泌攪乱物質学会, 共同シンポジウム, 「横浜, 6.21, 2023
- 4) **星野幹雄**: 「脳の発生と性分化における転写因子 *Ptf1a* の役割」, 日本神経科学大会, シンポジウム, 仙台, 8.3, 2023
- 5) **星野幹雄**: 「*Ptf1a* 遺伝子が脳の発生と性分化に果たす役割」日本神経化学会・日本神経病理学会合同年会, シンポジウム, 神戸, 7.6-8.2023
- 6) **星野幹雄**: 「『小脳の発達』および『脳の男性化・女性化』と *Ptf1a* 遺伝子」, NCNP ブレインバンクセミナー, YouTube 2023 春
- 7) **星野幹雄**: 「動物モデルとヒト検体を用いたてんかんの病態解明」, 地域中核・特色ある研究大学, 合同シンポジウム, 藤田医科大学, 2.22. 2024
- 8) Symposium: 脳腫瘍における基礎研究とトランスレーショナルリサーチの最新の知見
Dynamic chromatin alteration causes oncogenic hijacking by NFIA/B during medulloblastoma tumorigenesis
Shiraishi R, Gabriele Cancila, Kumegawa K, Maruyama R, Olivier Ayrault, Kawauchi D
第 82 回日本癌学会 2023 年 腫瘍別シンポジウム 座長・シンポジスト
- 9) **Shimaoka K, Hori K, Ueno-Inoue Y, Go Y, Abe M, Sakimura K, Inoue T, Imamura T, Hoshino M**; Molecular function and pathogenesis of *AUTS2* in neurogenesis. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会 合同大会, 兵庫 (神戸国際会議場),

2023.7.8 (2023.7.6–7.8)

(2) 国際学会

1) Kawauchi D, Uesaka N

Conditional expression and activation of DREADDs reveals novel impact of neuron-tumor communications on brain tumor progression.

1st Heidelberg Conference on Cancer Neuroscience 2023 年 7 月 18 日

2) Adachi T, Ichijo K, Owa T, Miyashita S, Suyama K, Ji Kaiyuan, Mizuno M, Hasegawa I, Inoue Y, Nakamura T, Inoue T, Hoshino M: Functional elucidation of the transcription factor MEIS1 during fate determination of cerebellar astroglial cells. Society for neuroscience 2023, Washington D.C, 2023.11.11-15.

3) Adachi T, Ichijo K, Owa T, Miyashita S, Ji Kaiyuan, Mizuno M, Hasegawa I, Inoue Y, Nakamura T, Inoue T, Hoshino M: Function of transcription factor Meis1 in the differentiation of Bergmann glia from astroglial progenitor. 17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN2023), Singapore, 2023.6.21.

(3) 一般学会

1) 宮下聡, 田部直央, 飯島圭哉, 橋詰晃一, 陶山京香, 岩崎真崎, 星野幹雄: 「神経発生異常を伴うてんかん患者の snRNAseq 解析による てんかん原生の細胞分子機構の解明」, 神経発生討論会, 2024.3.8-9

2) Shimaoka K, Hori K, Hoshino M: Functional analysis of AUTS2 in neuron production. 第 46 回日本分子生物学会年会, 兵庫 (神戸ポートアイランド), 2023.12.7 (2023.12/6–12.8)

3) 嶋岡可純, 星野幹雄: AUTS2 はマウス大脳皮質において神経細胞産生を制御する. 第 17 回神経発生討論会・第 20 回成体脳ニューロン新生歓談会 合同大会, 愛知 (名古屋市立大学 桜山キャンパス), 2024.3.8 (2024.3.8–3.9)

4) Hashizume K, Hayase Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Taya S, Hoshino M: Molecular Mechanisms of Epileptogenesis Caused by Deficiency of the Cell Adhesion Molecule DSCAML1. 第 46 回日本神経科学大会, 宮城(仙台国際センター), 2023 年 8 月 2 日(2023 年 8 月 1 日-2023 年 8 月 4 日)

5) Hashizume K, Hayase Y, Ogata S, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Goto Y, Taya S, Hoshino M: Mechanisms of mTOR signaling regulation dependent on neuronal cell adhesion and its association with diseases. 第 46 回日本分子生物学会, 兵庫(神戸国際展示場), 2023 年 12 月 6 日(2023 年 12 月 6 日-2023 年 12 月 8 日)

6) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 宮下聡, 陶山京香, Ji Kaiyuan, 水野美波, 長谷川生子, 井上由紀子, 中村卓郎, 井上高良, 星野幹雄: 小脳発生期のアストログリア生み分け機構についての研究. 第 46 回日本神経組織培養研究会, 神奈川県三浦海岸, 2023 年 12 月 2 日 - 2023 年 12 月 3 日.

7) 足立透真, 一條研太郎, 大輪智雄, 宮下聡, Ji Kaiyuan, 水野美波, 長谷川生子, 井上由紀子, 中

村卓郎, 井上高良, 星野幹雄: 小脳アストログリア細胞の発生における転写因子 MEIS1 の機能解析. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台, 2023 年 8 月 1 日 - 2023 年 8 月 4 日.

- 8) 諏訪間瑠夏, 堀啓, 嶋岡可純, 星野幹雄: 成体脳の神経新生制御に関わる AUTS2 の生理機能の解明. 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸ポートアイランド, 2023 年 12 月 7 日 (2023 年 12 月 6 日-2023 年 12 月 8 日)
- 9) 諏訪間瑠夏, 堀啓, 嶋岡可純, 星野幹雄: 成体脳の神経新生制御に関わる AUTS2 の生理機能の解明. 第 17 回神経発生討論会・第 20 回成体脳のニューロン新生懇談会 合同大会, 名古屋市立大学 桜山キャンパス, 2024 年 3 月 8 日 (2024 年 3 月 8 日-2024 年 3 月 9 日)

3. 班会議発表

- 1) 川内大輔: 脳オルガノイドを用いた小脳脳腫瘍の治療標的の検証方法の確立. 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(5-7)「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 5 年度班会議, @NCNP
- 2) 川内大輔: 神経と腫瘍の細胞間コミュニケーションによるがん進展メカニズム 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(5-4)「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究」青木班 (分担研究者: 川内大輔) 令和 5 年度班会議, @NCNP
- 3) 宮下 聡: AMED 分科会
「手術検体を用いた発達障害・てんかん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明」 2023.9.27
- 4) 宮下 聡: ヒト手術脳検体を用いたトランスクリプトーム解析によるてんかん発症メカニズムの解明. 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 5 年度班会議, ONLINE, 10.18.2023
- 5) 宮下 聡: 機械学習を用いたオミクスビッグデータの解析. 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(3-9)「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」(主任研究者: 本田学) 令和 5 年度班会議, ONLINE, 10.24.2023
- 6) 宮下 聡, 星野幹雄: 手術脳検体を用いた一細胞核トランスクリプトーム解析による mTOR オパチーてんかんの細胞分子病態の探索. 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(3-9)「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」(主任研究者: 中川 栄二) 令和 5 年度班会議, 11.18.2023
- 7) 足立透真, 星野幹雄: 小脳バグマングリアとアストロサイトの生み分け機構についての研究. 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』 主任研究者 星野 幹雄 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所), 令和 5 年度班会議プログラム, AP 東京八重洲, 2023 年 10 月 19 日.

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, 川内大輔, 宮下聡)
- 2) 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)
- 3) 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, 研究分担者 宮下聡)
- 4) 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)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費 本田班「データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進」(分担研究者 星野幹雄, 宮下聡)
- 6) 公益財団法人 康本徳守記念結節性硬化症関連神経難病研究基金「手術脳検体とビッグデータ解析を用いた結節性硬化症の病態解明と治療法開発」(研究代表者 星野幹雄)
- 7) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 次世代がん医療加速化研究事業 「エピゲノムの理解に基づく小児脳腫瘍の新規治療標的の同定を目指した研究開発」 (研究代表者 川内大輔)
- 8) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 次世代がん医療加速化研究事業「脳腫瘍と神経細胞のコミュニケーションの理解を基盤とした新しい脳腫瘍治療戦略に関する研究」(研究分担者 川内大輔)
- 9) 科学研究費助成事業 基盤研究(A)「脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションを解明するコネクトミクス解析基盤の創出」(研究代表者 川内大輔)
- 10) 精神・神経疾患研究開発費 青木班「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」(分担研究者 川内大輔)
- 11) 精神・神経疾患研究開発費 村松班「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究 (分担研究者 川内大輔)
- 12) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 飯島班 「脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションを解明するコネクトミクス解析基盤の創出」(研究分担者 川内大輔)
- 13) 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)
- 14) Children's Hospital Foundation (研究代表者 川内大輔)
- 15) 公益法人 内藤記念科学振興財団 研究助成金「エピゲノムの理解に基づく小児脳腫瘍の新規治療標的の同定」(研究代表者 川内大輔)
- 16) 公益法人 高松宮妃癌研究基金「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な脳腫瘍形成メカニズムの解明」(研究代表者 川内大輔)
- 17) 公益財団法人 武田科学振興財団 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)
- 18) 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 研究助成金 「髄芽腫のエピゲノム解析による治療標的分子の探索」(研究代表者 川内大輔)

- 19) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「シナプス発達に関わる自閉症関連遺伝子 AUTS2 の新規転写制御機構の解明」(研究代表者 堀啓)
- 20) 4) 科学研究費助成事業 若手研究「小脳における Unipolar brush cells の神経回路網および生理機能解析」(研究代表者 宮下 聡)
- 21) 5) 公益財団法人 康本徳守記念結節性硬化症関連神経難病研究基金 包括的トランスクリプトーム解析による結節性硬化症の脳神経病態の解明 (研究代表者 宮下 聡)
- 22) 6) 公益財団法人 先進医薬研究振興財団 てんかん・発達障害の手術脳検体を用いた単一細胞トランスクリプトームによる病態解明 (研究代表者 宮下 聡)
- 23) 科学研究費助成事業 若手研究「中間型神経前駆細胞を制御する新規分子機構の解明」 (研究代表者 嶋岡 可純)
- 24) 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)
- 25) 日本学術振興会 若手研究「二段階神経細胞産生に関わる小脳・大脳皮質共通の分子基盤と生物学的意義の探索」(研究代表者 足立透真)
- 26) 科学研究費助成事業 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) 公益財団法人金原一郎医学医療振興財団 第 37 回研究交流助成金 「The transcription factor Meis1 contributes to the generation of BG from astroglial progenitors by directly regulating BG-specific genes」(研究代表者 足立透真)
- 28) The Asian Pacific Society for Neurochemistry APSN 2023 Young Investigator Colloquiums (YIC) 「Function of transcription factor Meis1 in the differentiation of Bergmann glia from astroglial progenitor」(研究代表者 足立透真)
- 29) 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「小児脳腫瘍と脳内微小環境のコミュニケーションによる腫瘍進展メカニズムの解明」(研究代表者 水野隼斗)
- 30) JH 横断的研究推進事業「UI snRAN 変異型髄芽種における異常 RNA スプライシングの解明とドライバーイベントの同定」(研究代表者 水野隼斗)
- 31) 公益財団法人 母子健康協会 研究助成金
- 32) 「抗 CD276 断片化抗体修飾型 ASO 内包ナノマシンによる高効率小児髄芽腫治療の実現」(研究代表者 水野隼斗)

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

微細構造研究部では、ヒトに進化的に近い霊長類のマーモ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モセットによる自閉症モデル動物の開発に成功した。このマーモセットは、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モセットを分子、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) 研究員の構成

(部 長) 一戸紀孝

(室 長) 野口 潤, 渡邊 恵

(併 任 研 究 員) 住吉太幹, 松元まどか(~11.30), 飯島和樹(~11.30)

(客 員 研 究 員) 川合伸幸, 肥後剛康, 阿部 央, 小松三佐子, 谷 利樹, 中神明子,
佐々木哲也, 山口和彦, 黒谷 亨, 中垣慶子, 松田慎吾,
宮下俊雄(6.1~)

(リサーチフェロー) 中村月香, 長谷川有美

(科 研 費 研 究 員) 白石涼子(11.1~)

(科 研 費 研 究 補 助 員) 磯田李紗, 佐藤知子, 土屋明子(10.1~), 白石涼子(5.8~10.31)

(センター事務助手) 浅井ひぢり

(センター研究補助員) 境 和久

(研 究 生) 佐柳友規, 安江みゆき, 代田惇朗, 三嶋 晶(~6.6), 土屋明子(~9.30)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 自閉症様マーモ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, 佐藤知子, 中神明子, 安江みゆき, 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、生まれた子の自閉スペクトラム症(ASD)の発症リスクが高まることが報告されている。我々はそのメカニズムをヒトに近縁な小型霊長類であるコモン・マーモセットに応用し、妊娠期にVPAを投与した母獣から生まれた仔を「ASDモデル群」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。これまでの研究成果から、ASDモデル群は非曝露群と比べて、①他個体への社会的注意/関心が弱い(Nakagami et al., 2022)、②二者間における互惠的・非互惠的な交換の違いを認識すること

ができない(Yasue et al., 2015), ③他個体への注意欠如から不公平を忌避することができない(Yasue et al., 2018), ④ストレスホルモンであるコルチゾール値が 1 日を通して有意に高い(Nakamura et al., 2022)などの特徴が認められた。④他個体から分離された時の Call に異常が見られる(Watanabe et al., 2021)。これらの結果から、本モデル動物が ASD 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。我々はこの延長として、ASD モデル個体と定型発達個体を持つ家族の call を調べ、ASD モデル個体を持つ家族では call のやりとりの回数が低下していることを見いだした (Mimura et al., 投稿準備中)。Actiwatch を用いて ASD モデル個体は ASD に見られるように過活動を示し、また予測のつきにくい行動や落ち着きのなさがあることがわかった。この過活動の特徴は唾液中のコルチゾールとの相関があり、両者の間に知覚過敏(Chao et al., under reviewer)などの共通の原因があることが示唆された。治療法の開発のためには、解析速度を解析する必要があり、行動解析の自動化を目指して、機械学習を用いて 2 頭の個体の視線を検知・計測する手法を開発した。また call の自動解析を都立大学との共同で開発した (Uesaka et al., 2023)。

2) ASD モデルのヒトの非侵襲的イメージングと同等な手法による検討

(担当者) 鈴木 航, 松元まどか, 飯島和樹, 境 和久, 一戸紀孝, Zenas Chao, 小松美佐子

霊長類マーモセットのモデル動物を用いて、ASD 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。

ECoG により ASD モデルの広範囲の皮質領域の脳活動を測定した。聴覚 odd-ball 課題を用い Mismatch Negativity の低下を観察した。これは ASD モデルの皮質のトランスクリプトームにおいて GAD1, parvalbumin という抑制性ニューロン関連遺伝子の低下と一致しており、ヒト ASD の所見とも一致する。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。ASD モデルを TSPO イメージングをおこなったところ、TSPO バインディングが上昇している部位が観察された。これはヒトにおける所見と同様で、ヒトと同様に ASD モデルマーモセットでも microglia の過活動があることを示唆している。これらは ASD モデルマーモセットがヒト ASD のよいモデルとなっていることを裏付けている。Local-Global 聴覚 task 下の ECoG 記録データを用いて、ASD モデルマーモセットに聴覚知覚過敏があること、次にくる音の予測が脳の計算レベルの 2 段階にわたって、乱れていることが示された (Chao et al., Under review: Commun Biol)。ASD の階層予測性の乱れが示された初めての研究である。

3) 自閉症の脳分子サブタイプの解析

(担当者) 渡邊 恵, 境 和久, 一戸紀孝

Parikshack らによる 2016 年の Nature 誌の研究で用いられたヒト自閉症者の死後脳遺伝子発現のオリジナルデータを解析し、自閉症サブタイプの存在を探索した。自閉症において SD

の高い遺伝子がばらつきが大きくサブタイプの要因になっていると考え、各遺伝子の SD を解析した。全部の遺伝子を使うとサブタイプへの寄与が低い遺伝子がノイズとなり、サブタイプ化が曖昧になり検出能が低下するためである。結果として、脳の4つの主要細胞種（ニューロン、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト）において特異的遺伝子のトップ50が一貫して SD が高いことを見いだした。また、各細胞種特異的トップ50は細胞種内では相互に相関が高く、他の細胞種とは相関が低いことも見いだした。これはこれらの遺伝子がサブタイプの検知において有用であることを示している。

クラスター数予測解析の結果、3個が適当とされた。実際にクラスター解析を行った結果、3つのクラスター（G1, G2, G3）に分離された。G1, G2, G3の各個人は、グループ内部で相関が高く、グループ間では相関が低かった。これは各グループの独立性を支持する。主成分分析の結果、各グループは PC1, PC2 の平面でオーバーラップがなかった。これも各グループの独立性を支持する。また、細胞種特異的遺伝子だけに依存するクラスターではないことを全遺伝子のモジュールを用いた主成分分析によっても確認され、オーバーラップが極めて少ないことが確認された。G1 はミクログリアのアップレギュレーション、オリゴデンドロサイトとニューロンのダウンレギュレーションで特徴づけられ、G2 はアストロサイト、オリゴデンドロサイトのアップレギュレーション、ニューロンの著しいダウンレギュレーションで特徴づけられた。各細胞種の遺伝子発現において、G1 と G2 は相補的な関係にあった。G3 はオリゴデンドロサイトのダウンレギュレーション以外には、他の細胞種においてコントロールとの差異が見いだしにくかった。G1, G2, G3 には年齢差、性差、死後脳の時間、RNA のクオリティーにおいて差異は見られなかった。G2 の個人はすべててんかんを併発していた。

このサブタイプがこのデータセットでだけ成り立つサブタイプではないことをテストするために、Zhan et al. (2023: PNAS) で用いられたデータセットを解析した。G1, G2, G3 の各個人とよりよく相関する個人をそれぞれ G1', G2', G3' とした。この新しいグループ内の個人はよく相関し、グループ間での相関は低かった。この新しいデータセットにも3つのサブタイプがあることが指示された。G1-G3 の各個人の平均値と G1'-G3' の各個人の平均値間の相関をとると G1: $r = 0.88$, G2: $r = 0.72$ と驚くべき高い相関を示した。各細胞種の遺伝子発現の特徴も G1'-G3' は G1-G3 をそれぞれよく再現していた。主成分分析の結果、PC1, PC2 の平面で G1'-G3' と G1-G3 の各個人の分布はよくオーバーラップしていた。Zhan et al. (2023: PNAS) の結果は、Parikshack et al. (2016: Nature) のデータを全体で平均すると、相互に矛盾があった。特にオリゴデンドロサイト特異的遺伝子の平均値において、逆方向に変化していた。これは、自閉症に関する多くの報告にしばしば見られる、お互いの研究結果が相矛盾するという現象である。我々は Zhan et al. (2023: PNAS) の G1'-G3' の平均値を G1-G3 の平均値と置き換え、G1'-G3' 各個人の数に掛けた線形加算を行うと、2つの研究の食い違いがなくなることを見いだした。これは、これまで想定されていた、研究間の相違がサブタイプの比率から来ているという仮説を支持する。以上のように、Zhan et al. (2023: PNAS) のデータにおいて、G1-G3 と同様な分離されたサブタイプが存在することが示唆された。

4) 自閉症の脳分子サブタイプと ASD モデルマーマーモセット、ヒト ASD 者由来 iPSC オルガノイ

ドとの比較

(担当者) 渡邊 恵, 一戸紀孝

バルプロ酸マーモセットの遺伝子発現は、細胞種特異的遺伝子において G1 と高い相関を示した。この高い相関は全体の遺伝子発現においても確認された。また主成分分析の結果も、G1 の各個人の分布とバルプロ酸マーモセットの各個体の分布がよくオーバーラップすることを見いだした。これはバルプロ酸マーモセットが自閉症の G1 のよいモデルになっていることを示すとともに、G1 が死後脳研究において問題とされる、死後変化という **confounding factor** によるアーティファクトではないことをサポートし、重要である。また広汎なモデル動物との比較は、他のモデル動物の自閉症サブタイプとの類似性が低いことが示された。

バルプロ酸を投与した **organoid** 研究のデータ (Cui et al. 2020) との G1-G3 との比較を行った結果、G1 と最も近いことを見いだした。この結果とバルプロ酸マーモセットの遺伝子発現が G1 に近づくことから、バルプロ酸の母体投与が G1 の方向へ遺伝子発現の **trajectory** を向けているという可能性を示唆している。G1 との大きな違いは、ニューロン関連遺伝子のアップレギュレーションであるが、これは脳の巨大化を示す自閉症の **organoid** でも見られており、**organoid** 自体が未成熟で妊娠中期までしか発達できていないことを関連する可能性がある。

さらに G1-G3 の各個体から採取されたヒストンアセチレーションの結果を解析した。G1 の各個人はすべてアセチレーションが亢進しているグループであることがわかった。G3 はアセチレーションに関してよりヘテロであった。バルプロ酸マーモセットは G1 と同様にヒストンアセチレーションが亢進していた。バルプロ酸が **HDAC** を抑制してアセチル化を亢進させることから、**organoid** のデータも組み合わせて、ヒストンのアセチレーションと G1 方向への **trajectory** のなんらかの関係があることが示唆された。

これらの結果は、バルプロ酸マーモセットが自閉症サブタイプのモデルとして特定されたはじめてのモデル動物であることを示している。我々が見いだした自閉症サブタイプは、複数の研究、動物モデル、**organoid** のデータを用いて包括的に捉えられたもので、自閉症のサブタイプを理解し、診断や治療に役立てるための新しい方向性を提供する。バルプロ酸マーモセットモデルを用いた今後の研究は、自閉症の神経生物学的基盤をさらに深く探求し、治療法の開発に貢献することが期待される。

5) 自閉症 subtype のバイオマーカー候補の検討

(担当者) 渡邊 恵, 野口 潤, 中垣慶子, 土屋明子, 境和久, 一戸紀孝

死後脳の解析は、上記のようにヒト自閉症の明瞭な 3 つのサブタイプの存在を示している。しかし、この所見を臨床的に意味のあるこのサブタイプを生体で区別する手法の開発が臨床応用には重要である。我々はまず ROC 解析を用いて AUC が高い各グループ特異的な遺伝子でよいバイオマーカーとなる可能性のあるものをリストアップした。この解析の過程で、各グループの特徴が明らかになった。グループ 1 は炎症関連遺伝子の **up-regulation** で特徴づけられ、グループ 2 は神経関連の遺伝子の **down-regulation** およびミエリン関連遺伝子の **up-regulation** が特徴であり、グループ 3 はコントロールとの違いが小さい。我々は非侵襲的 MRI

とりわけ DTI で解析可能と考えられるミエリン関連の遺伝子, PET で解析可能と考えられる炎症性ミクログリア過活動関連の遺伝子 TSPO, E/I ratio や局所の神経活動に関連し EEG/MEG で捉えられると考えられる抑制性ニューロンマーカーGABA合成酵素 (GAD1), パルプアルブミン (PVALB)が生体でサブタイプを区別しえるバイオマーカー候補となると考えた. また, これらのマーカーにおいてバルプロ酸マーマセットは, グループ1と同様な遺伝子発現の挙動を示した. 当班ではヒト自閉症の MRI, PET, EE/MEG 研究のエキスパートが参加しており, 各班員のアドバイスと協力により, バルプロ酸マーマセットの MRI, PET, ECoG の解析を行い, 遺伝子発現から推測されるイメージングにおけるフェノタイプが検知しえるかをテストした. また, 各班員には並行してヒト自閉症の同様な手法によるデータを探索してもらった. その結果, 下記の手法と指標が生体で非侵襲的にヒト自閉症のサブタイプを検索するためのバイオマーカー候補と考えられた.

6) 自閉症モデルマーマセット樹状突起・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

自閉スペクトラム症(自閉症)の原因は神経細胞のシナプス機能の変容と関連があることが推測されている.我々は生きた動物のシナプスの可視化や, シナプスに含有される核酸やタンパク質の解析を通じてシナプス機能変容を明らかにすることを目指している. 大脳皮質の錐体細胞は樹状突起スパインにおいて, 大半の興奮性シナプスを形成する. 麻酔下のマーマセットで3日ごとの2光子顕微鏡観察を行い, スパインの生成と消去はバルプロ酸曝露自閉症モデルマーマセットにおいてコントロールよりも速いこと, 生成シナプスは近接(クラスタリング)して生じる傾向があること等を見出した. また, 同側の神経細胞の軸索上のシナプス(軸索ブトン)の生成・消去もモデル動物において速くなっていたが, 反対側からの軸索では変化がないことを見出した (Noguchi et al., Commun Biol. In press).

一方, 我々はシナプトソーム精製によるシナプス内の核酸, タンパク質等の解析を進めている. まず, コントロールマウス由来のシナプトソーム含有 RNA を次世代シーケンサーによって解析することを実施した. また, スパイン内のカルシウム依存的に活動スパインをマーキングできる遺伝子プローブを発現することによって活性化されたスパインを可視化する準備を進めている.

III. 社会活動

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

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) Dewa KI, Arimura N, Kakegawa W, Itoh M, Adachi T, Miyashita S, Inoue YU, Hizawa K, Hori K, Honjaya N, Yagishita H, Taya S, Miyazaki T, Usui C, Tatsumoto S, Tsuzuki A, Uetake H, Sakai K, Yamakawa K, Sasaki T, Nagai J, Kawaguchi Y, Sone M, Inoue T, Go Y, Ichinohe N, Kaibuchi K, Watanabe M, Koizumi S, Yuzaki M, Hoshino M : Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation. Nat Commun, 1;15(1):458, Feb, 2024
- 2) Okuno T, Ichinohe N, Woodward A : A reappraisal of the default mode and frontoparietal networks in the common marmoset brain. Front Neuroimaging. 9;2:1345643, Jan, 2024
- 3) Minato Uesaka, Hideto Kawauchi, Kouei Yamaoka. Yukoh Wakabayashi. Yuma Kinoshita, Nobutaka Ono, Jun Noguchi, Satoshi Watanabe, Noritaka Ichinohe. Seico Benner, and Hidenori Yamasue : Automatic Call Classification of Autism Model Marmosets by Deep Learning and Analysis of Their Vocal Development. 2023 Asia Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPAASC). doi.org/10.1109/APSIPAASC58517. 2023.10317121, Nov,2023
- 4) Zenas C. Chao, Misako Komatsu, Madoka Matsumoto, Kazuki Iijima, Keiko Nakagaki, Noritaka Ichinohe : Diverse Configurations of Erroneous Predictive Coding Across Brain Hierarchies in a Non-Human Primate Model of Autism Spectrum Disorder. bioRxiv. doi.org/10.1101/2023.11.19.567773, Nov,2023
- 5) Watakabe A, Skibbe H, Nakae K, Abe H, Ichinohe N, Rachmadi MF, Wang J, Takaji M, Mizukami H, Woodward A, Gong R, Hata J, Van Essen DC, Okano H, Ishii S, Yamamori T: Local and long-distance organization of prefrontal cortex circuits in the marmoset brain. Neuron. 19;111(14):2258-2273.e10, Jul, 2023
- 6) Numata-Uematsu Y, Wakatsuki S, Kobayashi-Ujiie Y, Sakai K, Ichinohe N, Araki T : In vitro myelination using explant culture of dorsal root ganglia: An efficient tool for analyzing peripheral nerve differentiation and disease modeling. PLoS One. 24;18(5): e0285897, May 2023
- 7) Hata J, Nakae K, Tsukada H, Woodward A, Haga Y, Iida M, Uematsu A, Seki F, Ichinohe N, Gong R, Kaneko T, Yoshimaru D, Watakabe A, Abe H, Tani T, Hamda HT, Gutierrez CE, Skibbe H, Maeda M, Papazian F, Hagiya K, Kishi N, Ishii S, Doya K, Shimogori T, Yamamori T, Tanaka K, Okano HJ, Okano H : Multi-modal brain magnetic resonance imaging database covering marmosets with a wide age range. Sci Data. 27;10(1):221, Apr, 2023

(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

- 1) Noritaka Ichinohe : Cross-Species Omics Convergence: Valproate-Exposed Marmosets Illuminate Human Autism Spectrum Disorders. Application of New Technologies to Nonhuman Primate Models: Opportunities for International Collaboration. Hong Kong (HKUST), 2024.2.25-28
- 2) Uesaka M, Kawauchi H, Yamaoka K, Wakabayashi Y, Kinoshita Y, Ono N, Noguchi J, Watanabe S, Ichinohe N, Benner S, Yamasue H. : Automatic Call Classification of Autism Model Marmosets by Deep Learning and Analysis of Their Vocal Development. Proc. APSIPAASC, Taiwan (Taipei International Convention Center), 2023.11.3
- 3) Madoka Nakamura, Akiko Nakagami, Miyuki Yasue, Tomoko Sato, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe : Behavioral assessment and biomarker development for characterization of a marmoset model of autism spectrum disorder. Society for Social Neuroscience 2024, Tsukuba (Tsukuba International Congress Center), 2024. 3.25-3.28

(3) 一般学会

- 1) Noritaka Ichinohe, Toshiki Tani, Hiroshi Abe, Hiromi Mashiko, Kazuhisa Sakai, Satoshi Watanabe, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori: Neural Pathways of Marmoset Auditory Cortex: Layer Emphasized Projections. 第13回日本マーマセット研究会大会. 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024.2.20-21
- 2) 渡我部 昭哉, Henrik Skibbe, 中江 健, 阿部 央, 一戸 紀孝, Muhammad Febrian Rachmadi, 高司 雅史, 水上 浩明, Alexander Woodward, Rui Gong, 畑 純一, David C. Van Essen, 岡野 栄之, 石井 信, 山森 哲雄: マーマセット前頭前野の投射マッピング. 第46回日本神経科学大会, 仙台市 (仙台国際センター), 2023.8.1-4
- 3) Rui Gong, Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe, Alexander Woodward: Techniques for Population-Based Brain Atlas Construction for the Common Marmoset Monkey. 第46回日本神経科学大会, 仙台市 (仙台国際センター), 2023.8.1-4

- 4) 野口潤, 磯田李紗, 渡邊恵, 中垣慶子, 境和久, 水上浩明, 川島祐介, 一戸紀孝: 大脳皮質神経細胞のシナプスを構成する分子の解析. 第 13 回日本マーモセット研究会大会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024.2.20-21
- 5) 渡邊 恵, 中垣 慶子, 長谷川 有美, 川島 祐介, 一戸 紀孝: 自閉スペクトラム症モデルマーモセットの大脳皮質におけるプロテオーム解析. 第 13 回日本マーモセット研究会大会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024. 2.20-21
- 6) 渡邊 恵, 小倉 淳, 加藤 孝一, 中垣 慶子, 土屋 明子, 野口 潤, 磯田 李紗, 小賀 智文, 一戸 紀孝: 自閉症モデルマーモセットの大脳皮質トランスクリプトームと PET 画像から示唆されるヒト自閉症のサブタイプ. 第 46 回日本神経科学大会, 仙台市 (仙台国際センター), 2023.8.1-4
- 7) 中村 月香, 佐藤 知子, アンナ マリア ハジエフ, 笹井 俊太郎, 三村 喬生, 渡邊 恵, 黒谷 亨, 境 和久, 野口 潤, 川合 伸幸, 一戸 紀孝: 小型霊長類モデル動物から読み解く自閉スペクトラム症の特性と個体差研究. 第 13 回日本マーモセット研究会大会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024.2.20-21
- 8) Madoka Nakamura, Tomoko Sato, Anna Maria Hadjev, Shuntaro Sasai, Koki Kimura, Satoshi Watanabe, Toru Kurotani, Kazuhisa Sakai, Jun Noguchi, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe: Markerless gaze direction estimation using deep neural networks in common marmosets. 日本動物心理学会第 83 回大会, 東京都足立区 (帝京科学大学千住キャンパス), 2023.10.8-9
- 9) Madoka Nakamura, Toru Nakamura, Akiko Nakagami, Keiko Nakagaki, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe: Increased cortisol levels correlate with hyperactivity in the prenatal valproic acid-induced marmoset model of autism spectrum disorder. The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 仙台市 (仙台国際センター), 2023.8.1-4
- 10) 中村月香, 中村亨, 中神明子, 中垣慶子, 川合伸幸, 一戸紀孝: 自閉スペクトラム症モデルマーモセットにおけるコルチゾール値の上昇は過活動性と相関する. 第 31 回日本医学会総会 6NC リトリート, 東京都千代田区 (東京国際フォーラム), 2023.4.22
- 11) 長谷川有美, 中垣慶子, 土屋明子, 白石涼子, 一戸紀孝: マーモセットへのアシタバ投与効果の検討. 第 13 回日本マーモセット研究会大会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024.2.20-21
- 12) 山口和彦: 学習する神経回路網としての小脳皮質. 第 21 回日本神経理学療法学会学術集会シンポジウム, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2023.9.10

3 班会議発表

- 1) 野口 潤 : シナプトゾームの系統的解析による自閉症治療法の探索. 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 3-5「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) 2023 年度班会議, オンライン, 2023.11.22
- 2) 山口和彦, 代田惇朗, 高橋祐二, 一戸紀孝 : 自己免疫性小脳失調症の抗体探索および神経生理学的分析. 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 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」(主任研究者: 高橋祐二) 2023 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2024.2.19

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「霊長類モデル動物を用いた脳神経機能及びその疾患に関する基盤的研究」(分担: 一戸紀孝)
- 3) 武田科学振興財団特定研究助成神経・精神疾患病態におけるマイクロバイオームの意義に関する研究」(分担: 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脳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「樹状突起スパインの分子解析による自閉スペクトラム症病態の研究」(分担: 野口潤)
- 6) 科学研究費助成事業・基盤研究 (C)「自閉スペクトラム症モデル動物シナプス 2 光電子顕微鏡を用いた病態の研究」(代表: 野口 潤)
- 7) 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)
- 8) 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をミッションとしてきた。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を進める中で、臨床と基礎を有機的に連結する Translational research(TR)を発展させ、さらに近年では筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)の病態解明と治療標的の同定にも精力を傾けてきた。また神経系疾患における腸内細菌叢の役割を明らかにしたパイオニアとして、基盤 S , AMED-CREST 研究などを推進してきた。令和5年度は、二次進行型 MS の病態に関わる腸内細菌種 *Tyzzarella nexilis* を発見したことが特筆すべきマイルストーンである。国際的な活動としては、国際神経免疫学会(ISNI)の学術集会 ISNI2025 (Chair 山村)を 2025 年 10 月に幕張メッセで開催するために、内外の関係者と連携を取る活動を進めている。

本年度の業績発表の中で、J Autoimmun に掲載された再発しない MS の分子・免疫機序の解明に関する論文は、足掛け 20 年かけて完遂した EAE 基礎研究の成果であり、病院所属の林幼偉医師と研究所免疫研究部の連携の成功例である。また NMO の病態に迫る研究では、CD11c high B cells が NMO の脳病巣や脳萎縮と関連することを、病院神経内科、放射線診療部との連携により証明した。また、SPMS で増加している Eomes 陽性 T ヘルパー細胞が、実は神経変性疾患 ALS や AD においても増加しており、細胞障害活性を保持していることを発見し、Annals of Neurology の Brief communication として発表した。これらの論文業績については、プレスリリースでも情報を発信した。しかし、そのほかにも NMO に対する抗 IL-6 受容体抗体治療の作用機序に関する研究(Neurology: N2), MS の寛解(NEDA-3)を予測するバイオマーカーの発見(Immunol Med)など、NCNP 免疫研究部でしか実施できないオリジナリティーの高い研究の成果を発表できたことを誇らしく感じている。

新たに発足したプロジェクトとしては、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)を B 細胞標的医薬 Rituximab で治療する医師主導治験(2024 年 8 月に first patient in 予定)、NMO の precision medicine に関わる情報収集を目指した研究(分子標的医薬切り替え試験 ; JANMOS 研究)、そして Eomes 陽性 Th 細胞と NRP1 陽性 Th 細胞の多様性から神経疾患の病態に迫る研究(基盤研究 A)がある。ME/CFS Rituximab 治験と JANMOS 研究では、佐藤和貴郎室長が実務責任者として活躍し、NCNP 全体のみならず、企業を巻き込む研究活動として実施しているところである。

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。当部では神経免疫に関心を持つ大学院生、研究生、留学生を受け入れている。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、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5年度 人事一覧

(部長)	山村 隆
(室長)	大木 伸司, 佐藤 和貴郎 (~9/30)
(リサーチフェロー)	Shanthappa Manu Mallahalli, 葉 姿汶
(テクニカルフェロー)	竹尾 明子
(科研費研究員)	木村 敦子
(科研費研究補助員)	佐々木 博世, 古藤 千春, 井上 桐
(科研費事務助手)	荒井 朋子
(併任研究員)	林 幼偉 (NCNP 病院), 勝元 敦子 (NCNP 病院), 佐藤 和貴郎 (10/1~) (TMC)
(客員研究員)	三宅 幸子 (順天堂大学), 宮本 勝一 (和歌山県立医科大学), 田川 朝子 (平塚市民病院), 高橋 和也 (医王病院), 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's Hospital), 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, 天野 永一郎, 堀内 碧, 荒武 由利子
(外来研究員)	Ben Raveney, 山口 広美, 門脇 淳, 竹脇 大貴, 佐藤 裕, 高橋 文緒
(外来研究補助員)	古澤 雅子

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:

大木室長のグループは, 神経系慢性炎症に関わる Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の動態や誘導機序について解析を進めている. 本年度は, 神経変性疾患 ALS やアルツハイマー病における同細胞の関わりを示す論文を発表したが (Kanazawa et al. Ann Neurol), Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の誘導機序に迫るために, I 型インターフェロンを過剰産生する遺伝子改変マウスやアルツハイマー病マウスモデルなどを駆使して研究を推進した. Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の認識する抗原として LINE-1 に到達して以来, LINE-1 に関連する分子ネットワークの解明から神経変性に迫ろうという研究も進めている. 企業との連携により, Eomes 陽性 T ヘルパー細胞を標的とする医薬の創製に取り組んできたが, ようやく臨床開発に繋がられるシーズが獲得され, 複数の機関との連携が進んでいる.

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 (ランダム化・二重盲検・プラシーボ対照) を完遂し, SPMS に対する OCH の有用性が明らかになった. また

バイオマーカー解析では、OCH 投与によって病原性 GM-CFS 産生 Th 細胞の減少することが確認された。以上の情報を、欧州 MS 学会、米国 MS 学会、米国神経学会 (AAN)、国内の関連学会で発表し、phase III 治験を実施するための活動を継続した。治療の困難な炎症性疾患(代表は SPMS)に対する経口治療薬として臨床現場にとどけるために、さまざまな活動を展開しているところである。

3) NMO および MS 難治例の免疫学的発症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。天野研究員は、自己抗体産生に関連する CD11c+ B 細胞と NMO 病態の関わりについて研究を進め、同細胞数は NMO の脳病巣の再発や脳萎縮の程度と有意に創刊することなどを明らかにした(Neurology: N2 2023)。山村と佐藤は NMO の難治例に対して抗 C5 抗体ラブリズマブを導入することにより、NMO の precision medicine の手がかりを得るための大型研究(JANMOS 研究)を立ち上げた。目標症例 30 例のところ、既に 8 例のエントリーがあった。

病院脳神経内科の勝元医師と研究所 Raveney 研究員は、二次進行性 MS に適応のある新薬 Siponimod と B 細胞標的医薬 Ofatumumab の薬効について、治療前後のリンパ球サブセットの解析により、治療反応性を比較的早期に予測する方法の開発に成功した。また蓑手研究員は、MS の NEDA-3 (No evidence of disease activity-3)の達成に関連した免疫指標の探索を進め、non-conventional monocyte の頻度の重要性を指摘した論文を発表した(Immunol Med 2024)。

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 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、短鎖脂肪酸産生菌が減少していることなどを明らかにしてきた (PLOS ONE 2015)。平成 30 年度より、神経変性・神経発達と腸内細菌叢の関連を解析する研究(AMED-CREST)を推進し、これまで SPMS 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)。さらに二次進行性 MS の重症度と関連する腸内細菌を多数同定した。中でも Tyzzerella nexilis は日本人 SPMS に限らず、海外の進行型 MS 症例でも増加していることが確認され、SPMS 発症の促進要因であることが示唆された。Tyzzerella nexilis 分離・培養に成功したが、詳細な検討により、分離された菌はこれまで報告のない新規菌株を含み、新規株は horizontal gene transfer によって病原性因子を獲得していることなどが確認された(preprint 公開中; 論文 Cell Host & Microbe 改訂校準備中)。

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、ブレインフォグ、痛みの症状などを伴う難治性疾患であり、感染症を契機として発症することが多い。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本疾患の病態解明に力を注いできた。400 名以上の患者の臨床情報、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。自己免疫病態の矯正が有効であると想定され、CD20 抗体 rituximab の薬効を検証する医師主導治験を企画してきたが、IRB 承認、連携企業の選定など、様々な手続きが完了し、2024 年 8 月には第一例に対する投与が実現する運びとなった。

6) 自己免疫介在性 NRP1 陽性 Th 細胞を軸にした神経炎症過程の研究

当研究部ではオープ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を明らかにしてきた。大木室長は、NR4A2 陽性 Th 細胞が自己抗原反応性を示し、同細胞を欠損するマウスでは自己免疫疾患は発症しないが、外来抗原に対する免疫応答は保たれることを示した。さらに細胞表面に NRP1 を発現する Th 細胞が自己反応性を示し、同細胞が自己免疫疾患治療の理想的な標的になることを報告した(Raveney et al. EMBO Mol Med 2023)。一連の研究成果を発展させるために研究申請を行なったところ基盤 A 研究として採択され、準備を進めているところである。

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、京都大学の大学院生の研究指導にあたった。山村は京都大学大学院医学研究科多系統委縮症治療学講座 特任教授(11.16~)、千葉大学大学院非常勤講師(客員教授)を務めた。大木は千葉大学大学院医学薬学府 非常勤講師、佐藤は順天堂大学革新的医療技術開発研究センター非常勤講師を務めた。

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)
- ・特定 NPO 法人日本多発性硬化症ネットワーク 評議員(佐藤)

3) マスコミ関係：

■多発性硬化症関係

2023 年 4 月 10 日 Multiple Sclerosis News Today

Immune regulation treatment for MS found safe in 1st human study
by Lindsay Shapiro

2023 年 5 月 26 日 YAHOO! Japan ニュース

食物繊維は脳神経疾患とも関係 パーキンソン病などへの影響は？腸内細菌と食生活(下)
マイクロビオータ研究最前線 By 大岩ゆり

2023年6月5日 QLifePro

多発性硬化症，経口治療薬 OCH の P2 試験で有効性を示唆—NCNP

2023年6月5日 日経バイオテク

国立精神・神経医療研究センター，多発性硬化症に対する経口糖脂質 OCH の第二相医師主導治験の成果発表—難治性の二次性進行型に対する画期的治療の可能性

2023年10月11日 日経バイオテク

国立精神・神経医療研究センター，再発しない多発性硬化症の分子基盤を解明.

2023年10月12日 医療 NEWS

多発性硬化症，再発しないために重要な分子メカニズムを解明 —NCNP ほか

2023年10月20日 QLife

再発しない多発性硬化症の分子メカニズム解明，新しい治療法開発に期待.

■視神経脊髄炎に関する紹介記事

2024年2月14日 日経バイオテク

国立精神・神経医療研究センター，視神経脊髄炎の重症度・脳萎縮と関連するB細胞の特徴を解明：血液中の CD11c high B 細胞に基づく理解

2024年2月19日 QLifePro 医療ニュース

視神経脊髄炎，CD11c 高発現 B 細胞が重症度や脳萎縮と関連—NCNP ほか

2024年2月19日 RareS. 難病・稀少疾患ニュース

視神経脊髄炎における脳萎縮の進行を予防するために B 細胞が関与する慢性炎症を制御することが重要である可能性を示唆

■ME/CFS 関係：

2024年3月12日 nippon.com KYODO

慢性疲労症候群の臨床試験へ 今夏，抗体薬「リツキシマブ」

配信記事の掲載誌は以下：

山陽新聞デジタル

日本海新聞 NetNihonkai

沖縄タイムス

東京新聞

北海道新聞

北国新聞

福島民友新聞
みんゆう Net
千葉日報
埼玉新聞
さんいち Eye
愛媛新聞 ONLINE
下野新聞
北日本新聞社 webun プラス
新潟日報デジタルプラス
神戸新聞
奈良新聞
四国新聞
dmenu ニュース
西日本新聞 me
東奥日報社
高知新聞
山陰中央新報デジタル
大分合同新聞
デイリースポーツ
茨城新聞クロスアイ
Hot pepper beauty
南日本新聞
京都新聞
ケアマネジメントオンライン
Pharmacy Newsbreak
西日本新聞
あなたの静岡新聞
毎日新聞

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 病院脳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 病院脳神経内科併任医師として脳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等政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・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)
- 日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員会 外部評価委員(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 Congress Chair (山村)
- ・ISNI 2025 Emerging area development committee (Local) Chair (佐藤)

- ・日本神経免疫学会名誉会員 (山村)
- ・日本神経免疫学会国際対応委員会委員 (山村) (~R5.9)
- ・日本神経免疫学会 MS/NMOSD 委員会委員 (山村) (~R5.9)
- ・日本神経免疫学会評議員 (大木, 佐藤)

- ・日本免疫学会 評議員 (山村)
- ・日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員会委員 (山村)

- ・日本神経化学会 評議員 (大木)

- ・日本臨床免疫学会代議員 (山村, 佐藤)
- ・日本臨床免疫学会 倫理委員会委員 (山村)
- ・日本臨床免疫学会 認定医・ガイドライン小委員会委員 (佐藤)
- ・日本臨床免疫学会学術・認定医委員 (佐藤)
- ・IACFS/ME member (佐藤)

7) 雑誌編集など

- ・Editorial board member
Journal of Neuroimmunology (佐藤)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

1. Minote M, Sato W, Kimura K, Lin Y, Okamoto T, Takahashi R, Yamamura T: High frequency of circulating no-classical monocytes is associated with stable remission in multiple sclerosis. Immunol Med <https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2331271>, 2024
2. Kanazawa T, Sato W, Raveney BJE, Takewaki D, Yokoi Y, Saika R, Takahashi Y, Fujita T, Tamaoka A, Oki S, Yamamura T: Involvement of Epmesdermin-expressing T-helper cells

in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* <https://doi.org/10.1002/ana.26920>, 2024

3. Amano E, Sato W, Kimura Y, Kimura A, Lin Y, Okamoto T, Sato N, Yokota T, Yamamura T: CD11^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuromyelitis optica. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm.* 11: e200206, 2024
4. Faissner S, Bongert M, Trendelenburg P, Thiel S, Yamamura T, Hellwig K, Gold R: Eomesodermin expressing CD4⁺ Th cells and association with pregnancy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 17: 1-14, 2024
5. Okamoto T, Ishizuka T, Shimizu R, Asahina Y, Nakamura H, Shimizu Y, Nishida Y, Yokota T, Lin Y, Sato W, Yamamura T: Efficacy and safety of the natural killer T cell-stimulatory glycolipid OCH-NCNP1 for patients with relapsing multiple sclerosis: Protocol for a randomized, placebo-controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 13: e46709, 2024
6. Lee J-S, Sato W, Son CG: Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews.* 23: 103484, 2024
7. Kimura K, Nishigori R, Hamatani M, Sawamura M, Ashida S, Fujii C, Takata M, Lin Y, Sato W, Okamoto T, Kuzuya A, Takahashi R, Yamamura T, Kondo T: Resident memory-like CD8⁺ T cells are involved in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases in the central nervous system. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm.* Nov 10, 11: e200172, 2024
8. Matsuoka T, Araki M, Lin Y, Okamoto T, Gold R, Chihara N, Sato W, Kimura A, Tachimori H, Miyamoto K, Kusunoki S, Yamamura T: Long-term effects of IL-6 receptor blockade therapy on regulatory lymphocytes and neutrophils in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol: Neuroimmunol Neuroinflamm.* 11: e200173, 2024
9. Lin Y, Sakuraba S, Masikamany C, Reddy J, Tanaka Y, Miyake S, Yamamura T: Harnessing autoimmunity with dominant self-peptide: Modulating the sustainability of tissue-preferential antigen-specific Tregs by governing the binding stability via peptide flanking residues. *J. Autoimmunity.* 140: 103094, 2023 Doi: 10.1016/j.jaut.2023.103094.
10. Kimura Y, Sato W, Maikusa N, Ota M, Shigemoto Y, Chiba E, Arizono E, Maki H, Shin I, Amano K, Matsuda H, Yamamura T, Sato N: Free-water corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging.* 27: May 2023 <https://dpo.org/10.1111/jon.13128>

(2) 著書

林 幼偉: 視神経脊髄炎. 日本医事新報社「アウトカムを改善するステロイド治療戦略」. p234-243, 2023年1月発行

(3) 総説

1. Raveney BJE, Yamamura T, Oki S: Neuropilin-1 (NRP1) – a new marker for pathogenic

autoreactive T helper cells in autoimmune disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 14: 126-127, 2023

2. 山村 隆：多発性硬化症の分子標的医薬. ここまできた分子標的薬・抗体製剤の最新情報 from A to Z. *日医雑誌*, 152: 420-421, 2023
3. 山村 隆：腸内細菌叢の変化から多発性硬化症の発症を捉える. 特集 常在微生物叢の異常から自己免疫疾患を読み解く. *Microbiome Science*, 2: 24-28, 2023
4. 山村 隆：視神経脊髄炎に対する IL-6R 抗体治療:現状と課題. 特集/シンポジウム 3:NMOSD に対する生物学的製剤治療の現状と課題-2. *神経治療*, 40: 283-286, 2023
5. 竹脇大貴, 山村 隆：多発性硬化症の発症における腸内マイクロバイオームの役割. *臨床免疫・アレルギー科*, 80: 191-198, 2023
6. 山村 隆：脳神経内科疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS) -研究の流れ. *脳神経内科*, 99: 585-587, 2023
7. 佐藤和貴郎：筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群：免疫性神経疾患としてみる 特集 1 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群 *脳神経内科*, 99: 1-7, 2023
8. 佐藤和貴郎:ME/CFS と Long COVID の共通する病態機序 難病と在宅ケア, 29: 53-56, 2024
9. 林 幼偉: 神経疾患に対するアフエレーシス Plasmapheresis for neurological disease. *腎臓内科*, 18: 204-217, 2023

(4) その他

1. 山村 隆 (監修)：多発性硬化症. *Medical Note. Medical Note Expert 診療サポート情報*. Online. 2023.7.14
2. 山村 隆：医学顧問代表として思うこと. *日本多発性硬化症協会ニュース・レター No.46*, p4, 2023.7

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

1. 山村 隆：シンポジウム. 腸内細菌叢研究がもたらす中枢神経疾患医療の変革：現在の到達点. 第 64 回日本神経学会, 東京, 2023.5.31
2. 竹脇 大貴, 山村 隆：腸管免疫に注目して MS の病態に迫る. 最新の基礎研究から MS の病態に迫る～特に障害進行を引き起こす病態メカニズムに関して～. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2023.9.14
3. 竹脇 大貴, 山村 隆：多発性硬化症の病態進展における腸内細菌の役割. シンポジウム マイクロバイオームと免疫疾患. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
4. 山村 隆：特別講演 Long COVID と慢性疲労症候群. コロナ後遺症 (Long COVID) の病態解明と治療法開発にむけて. 第一回伊勢志摩難病シンポジウム. 伊勢, 2023.11.3
5. 山村 隆：MRI 画像で異常が確認できない神経免疫疾患. シンポジウム 23. 機能的神経障害・ヒステリーを科学する. -徹底的原因究明. 第 41 回日本神経治療学会, 東京, 2023.11.5
6. 山村 隆：腸内細菌叢解析から見えてきた多発性硬化症の病態. シンポジウム 4. 神経疾患

における脳腸相関の最前線. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 奈良, 2023.11.24

7. 竹脇 大貴, 山村 隆: 食事・腸管免疫と脳内炎症. シンポジウム: 脳内炎症からみた認知障害; 脳保護は可能か? 第 42 回日本認知症学会, 奈良, 2023.11.26
8. 山村 隆: 新時代の視神経脊髄炎治療. 招待講演. 第 61 回日本神経眼科学会総会, 東京, 2023.12.2
9. 山村 隆: 特別講演 Involvement of Eomes-expressing cytotoxic Th cells in neurodegenerative disorders. 第 8 回日本骨免疫学会ウインタースクール, 長野県, 2024.2.1
10. 佐藤和貴郎: Late breaking symposium: Biomarker Analysis of Phase II Trial of OCH-NCNP1 for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis -Decrease of GM-CSF-producing T cells- 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023.6.1
11. 佐藤和貴郎: 特別講演 神経免疫学から見た ME/CFS—病態理解から治療へ—. 第 19 回日本疲労学会総会・学術集会, 成田, 2023.6.25
12. 佐藤和貴郎: シンポジウム 2. ME/CFS 診療の拠点と連携—取り組みと経験—. 第 19 回日本疲労学会総会・学術集会, 成田, 2023.6.25
13. 佐藤和貴郎: シンポジウム COVID-19 罹患後症状. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群と Long COVID の共通する病態機序. 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023.6.25
14. Wakiro Sato: The Neuroimmunology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). 6th Chronic Fatigue Syndrome International Symposium Daejeon, Korea, 2023, Daejeon, 2023.11.12
15. 大木伸司: シンポジウム 6. 神経免疫の観点から神経変性を捉え直す. 神経変性病態の形成過程における免疫依存性神経細胞障害の意義. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2023.9.13 -2023.9.15
16. 高橋文緒, 張 晨陽, 山村 隆, 大木伸司: 1PS-03. DNA 複製ストレス耐性の功罪—疾患生物学について—. L1 レトロ転移を介した成熟神経細胞の細胞周期依存的な自律的細胞死の分子機序の解析. 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2023.11.27 -2023.12.1
17. 林 幼偉, 木村公俊, 山田陽子, 佐藤和貴郎, 坪田佳代子, 岡本智子, 安田聖一, 高橋祐二, 山村 隆: 多発性硬化症における血液浄化療法の治療ターゲットについて: 「シンポジウム 9」免疫性神経疾患におけるアフエレンシス療法の "Target". 病因物質と治療目標. 第 44 回日本アフエレンシス学会, 盛岡, 2023.10.21 ~2023.10.22
18. 竹脇 大貴: 異分野との連携により多発性硬化症のアンメットニーズに挑戦する. U40 シンポジウム_基礎・臨床・社会医学の連携と融合. 第 31 回日本医学会総会, 東京, 2023.4.22

(2) 国際学会

1. Raveney BJE, Hori S, Sato W, Oki S, Yamamura T: Pathogenic autoreactive Th cells in autoimmune neuroinflammation are identified by expression of Neuropilin-1 (NRP1). FOCIS 2023, Boston, US, 2023.6.21
2. Sato W, Raveney BJ, Amano E, Oki S, Yamamura T: B and T cell abnormalities with anti-GPCR antibody production in ME/CFS and long COVID. IACFS/ME 2023, 2023.8.23

3. Raveney BJE, Oki S, Sato W, Yamamura T: Siponimod treatment in chronic neuroinflammation: investigation of its effects on pathogenic Th cell populations. ISNI 2023. Quebec, 2023.8.22
4. Takewaki D, Kiguchi Y, Masuoka H, Sato W, Ogata Y, Hattori M, Suda W, Yamamura T: Identification of pathogenic bacteria underlying multiple sclerosis progression. ISNI Congress 2023. Quebec, Canada, 2023.8.23
5. Palace J, Traboulsee A, Saiz A, De Seze J, Kleiter I, Bennett JL, Stokmaier D, Klingelschmitt G, Te-ying AY, Vodopivec I, Yamamura T: Long-term efficacy of satralizumab in patients with AQP4-IgG+ NMOSD: Updated analysis from the open-label SAKuraMoon study. MS Milan 2023 9th JointECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.10.11
6. Greenberg BM, Fujihara K, Weinshenker B, Patti F, Kleiter I, Bennett JL, Palace J, Triyatni M, Blondeau K, Burdeska A, Ngwa I, Klingelschmitt G, Yamamura T: Infection in NMOSD: An analysis of the patterns of infection in SAKuraMoon (an open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of satralizumab) with post-marketing data and US-based health claims data. MS Milan 2023 9th JointECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.10.11
7. Yamamura T, Isobe N, Kawachi I, Nohara C, Miyazaki Y, Tomita M, Tsumuraya T, Yamashita K, Nakahara J, Nakashima I, Fujihara K: Safety Of Satralizumab In Japanese Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: 6-month Interim Analysis Of Post-Marketing Surveillance Study. 9th annual Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum. Florida, US, 2024.3.1

(3) 一般学会

1. 住友典子, 佐藤和貴郎, 竹脇大貴, 須田互, 中川栄二, 山村隆: 自閉スペクトラム症における腸内細菌の特徴. 第65回日本小児神経学会学術集会. 岡山, 2023.5.27
2. Eiichiro Amano, Ben Raveney, Takanori Yokota, Takashi Yamamura, Shinji Oki: Regulation of CD11c+B cell by NRP-1+ T-helper cells in an animal model of autoimmune diseases. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023.5.31
3. Shinji Oki, Takashi Yamamura, Fumio Takahashi: Immune-mediated neuron cell death and its relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. 第64回日本神経学会学術集会, 千葉, 2023.5.31
4. 竹脇大貴, 木口悠也, 増岡弘晃, 佐藤和貴郎, 須田互, 山村隆: Progressive MS patients-derived gut bacteria induce neuronal inflammation via flagella-Th17 axis. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023.5.31
5. Youwei Lin, Shun Sakuraba, Yoshimasa Tanaka, Takashi Yamamura: Benign autoimmunity: the binding stability of self-peptides controls tissue antigen-specific effector regulatory T cells; 第64回日本神経学会, 東京, 2023.5.31~2023.6.3

6. 新見淳, 勝元 敦子, 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋 祐二, 山村 隆: 高齢発症の多発性硬化症における臨床的特徴. 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023.6.3
7. 三森雅広, 勝元敦子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 雑賀玲子, 岡本智子, 山村 隆, 高橋祐二: 当院のオフアツムマブ導入多発性硬化症患者の臨床成績の後方視的検討 第 64 回日本神経学会学術大会, 東京, 2023.6.3
8. Mimori M, Katsumoto A, Sato W, Youwei L, Saika R, Okamoto T, Yamamura T, Takahashi Y: Clinical outcome of ofatumumab for multiple sclerosis patients in our facility. Sendai conference 2023, 2023.7.1
9. Fumio Takahashi, Chenyang Zhang, Takashi Yamamura, Shinji Oki; Multilayered neuronal disorders caused by derepression of LINE-1. LINE1 再活性化により引き起こされる多段階神経細胞障害機序の解析.第 66 回日本神経化学学会大会, 神戸, 2023.7.6
10. 新見淳, 岡本智子, 佐野輝典, 勝元敦子, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 山村隆, 高橋祐二: 1 年の経過で再発性多発性中枢神経病変を認め, 治療に難渋したシェーグレン症候群の 52 歳女性例 第 246 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2023.9.2
11. 堀内 碧, 佐藤和貴郎, 竹脇大貴, 増岡弘晃, 須田 互, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群における腸内細菌の異常と臨床的・免疫学的特徴. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2023.9.14
12. 佐藤和貴郎, 岡本智子, 林 幼偉, 石塚量見, 中村治雅, 竹脇大貴, 須田 互, 佐藤典子, 木村有喜男, 舞草伯秀, 竹綱正典, 岡田 悠, 三宅幸子, 山村 隆: 再発性多発性硬化症に対する新規治療薬 OCH-フェーズ 2 試験におけるバイオマーカー解析. 第 35 回日本神経免疫学会総会, 東京, 2023.9.14
13. 竹脇大貴, 佐藤 和貴郎, 木口 悠也, 増岡 弘晃, 中西 裕美子, 大野 博司, 須田 互, 山村 隆: 多発性硬化症の進行を抑制する腸内細菌種の探索. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 2023.9.14
14. Ben JE Raveney, Atsuko Kimura, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Atsuko Katsumoto, Reiko Saika, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura: Neuropilin-1 (NRP1): a marker for self-reactive Th cells in autoimmune neuroinflammation. 東京, 2023. 9.14
15. Yamasaki R, Bennett JL, Greenberg B, Weinshenker BG, Traboulsee A, Yeaman MR, Javed A, Blondeau K, Klingelschmitt G, Marcillat C, Gholizadeh S, Vodopivec I, Levy M, Yamamura T: Long-term Efficacy and Safety of Satralizumab in AQP4-IgG+ NMOSD Adults: Results from SAKURA Moon. 第 35 回日本神経免疫学会, 東京, 2023.9.14
16. 天野永一郎, Ben Raveney, 横田隆徳, 山村隆, 大木伸司: 膠原病モデルマウスの自己反応性 B 細胞分化と Nrp-1 陽性ヘルパー T 細胞の機能. 第 35 回日本神経免疫学会学術大会, 東京, 2023.9.15
17. 林 幼偉, 山村 隆: 自己免疫ワクチンによる MS の抗原特異治療の可能性. 第 35 回日本神経免疫学会, 東京, 2023.9.13-9.14
18. 佐藤和貴郎, 天野永一郎, Ben Raveney, 大木伸司, 山村 隆: 慢性疲労症候群および long COVID 患者末梢血における抗 GPCR 抗体と自己免疫関連リンパ球の特徴. 第 35 回日本神経

免疫学会学術集会, 東京, 2023.9.13

19. 堀内 碧, 佐藤和貴郎, 竹脇大貴, 増岡弘晃, 須田 互, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群における腸内細菌異常と中枢神経症状. 第 25 回日本神経消化器病学会, 東京, 2023.9.29
20. 堀内 碧, 佐藤和貴郎, 竹脇大貴, 増岡弘晃, 須田 互, 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群と腸内細菌叢. 第 51 回臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
21. 竹脇大貴, 山村 隆: 多発性硬化症の病態進展における腸内細菌の役割. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
22. 佐藤和貴郎, 天野永一郎, B Raveney, 大木伸司, 山村 隆: 慢性疲労症候群と long COVID における抗 GPCR 抗体および自己免疫関連リンパ球の特徴. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
23. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 増岡弘晃, 木口悠也, 中西裕美子, 大野博司, 須田 互, 山村 隆: 多発性硬化症の進行を抑制する腸内細菌種の探索. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
24. 佐藤和貴郎, 岡本智子, 林 幼偉, 石塚量見. 中村治雅, 竹脇大貴, 須田 互. 佐藤典子. 木村有喜男, 舞草伯秀, 竹綱正典, 岡田 悠, 三宅幸子, 山村 隆: 再発性多発性硬化症に対する NKT 細胞活性化経口薬 OCH のフェーズ 2 試験—有効性とバイオマーカー評価. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
25. Ben JE Raveney, D Takewaki, S Oki, W Suda, and T Yamamura: The influence of the microbiome on pathogenic Th cell populations in an SPMS-like model of late, chronic neuroinflammation. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
26. 竹脇大貴, 佐藤 和貴郎, 増岡弘晃, 木口悠也, 中西裕美子, 大野 博司, 須田 互, 山村 隆: 多発性硬化症の進行を抑制する腸内細菌種の探索. 第 51 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2023.10.6
27. Fumio Takahashi, Chenyang Zhang, Takashi Yamamura, Shinji Oki: L1 レトロ転移を介した成熟神経細胞の細胞周期依存的な自律的細胞死の分子機序の解析. 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2023.12.6-8
28. Eiichiro Amano, Ben JE Raveney, Takashi Yamamura, Shinji Oki: NRP-1⁺ helper T cells promote the expansion of CD11c⁺ B cells and orchestrate IgG antibody-mediated autoimmune diseases. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2024.1.17-1.19
29. Ben JE Raveney, Atsuko Kimura, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Atsuko Katsumoto, Reiko Saika,, Shohei Hori, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Self-reactive Th cells express Neuropilin-1 (NRP1) following activation in autoimmune disease. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 2024.1.17-1.19
30. Tzu-wen Yeh, Chenyang Zhang, Ben Raveney, Fumio Takahashi, Marco Prinz, Takashi Yamamura, Shinji Oki: Critical roles of IFN-I- and MHC-II-associated microglia on the development and regulation of Eomes-expressing helper T cells under neurodegeneration. 第 52 回日本免疫学会学術集会, 千葉. 2024.1.17-1.19

(4) その他

1. 山村 隆: 21 世紀の MS 治療—長期予後を見据えた B 細胞標的療法の使い方. Innovative therapeutic Strategies for MS 2023. 東京, オンライン配信. 2023.4.10
2. 山村 隆: 視神経脊髄炎治療 Up to Date. Osaka Neurology Web Seminar. 2023.4.14
3. 山村 隆: 神経免疫学からみた NMO の病態と治療. NMOSD セミナー, ZOOM 2023.5.9
4. 山村 隆: MS と NMO の最前線. 小平市医師会学術講演会, 小平, 2023.5.18
5. 山村 隆: 神経免疫学からみた NMO の病態と治療. 神経免疫の基礎と臨床. MS と NMOSD を中心に. 京都, 2023.6.14
6. 山村 隆: 21 世紀の MS 治療 —B 細胞標的薬の使用経験と最新データを踏まえて—. 東京, 2023.6.22
7. 山村 隆: MS と NMO. 第 19 回脳神経内科短期臨床研修セミナー, 国立精神・神経医療研究センター, 小平, 2023.7.18
8. 山村 隆: 神経免疫学からみた NMO の病態と治療. Kagoshima NMOSD Expert Conference 2023. 鹿児島, 2023.7.19
9. 山村 隆: 21 世紀の MS 治療. 長期予後を見据えた B 細胞標的療法の使い方. MS Online Clinical Conference, 新宿, 2023.8.2
10. 山村 隆: Early Intensive Therapies in MS. MS Expert Talk, 東京, 2023.9.12
11. 山村 隆: MS/NMO の病態を解明する神経免疫学. NCNP 多発性硬化症センター オンライン市民講演会, 第 18 回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, 小平, 2023.9.24
12. 山村 隆: 21 世紀の MS 治療. B 細胞標的薬の使用経験と最新データを踏まえて. Innovative Therapeutic Strategies for MS, 東京, 2023.9.28
13. 山村 隆: 中枢神経系自己免疫疾患: パラダイム・シフトと治療の進歩. 第 57 回慶應ニューロサイエンス研究会, 慶応大学, 東京, 2023.10.7
14. 山村 隆: 神経疾患における腸内細菌叢解析の現状と将来の展望. AMED/CREST 武田財団研究班合同. 腸内細菌叢と神経疾患に関するシンポジウム, NCNP, 小平, 2023.10.19
15. 山村 隆: NMOSD のアンメット・メディカル・ニーズ. NMOSD Special Lecture, 札幌, 2023.11.8
16. 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌叢: 新知見と診断・治療への応用. 第 37 回関東パーキンソン病勉強会, TKP 東京駅, 2023.11.11
17. 山村 隆: 神経免疫学の発展と治療薬開発: MS/NMO から long COVID まで. Neuro Immunology Clinical Seminar, ヒルトン大阪, 2023.11.16
18. 山村 隆: MS における最新の知見- 21 世紀の MS 研究と治療-. MS Seminar in KYOTO, 京都, 2023.11.30
19. 山村 隆: MS における最新の知見- 21 世紀の MS 研究と治療-. Neurology Expert Seminar, 大阪, 2024.2.8
20. 山村 隆: 神経免疫学からみた NMO の病態と治療. Neuroimmunology Seminar in Hyogo, 神戸, 2024.2.15
21. 山村 隆: 特別講演. 新家免疫学の発展と治療薬開発: MS/NMO から long COVID まで. 適

塾 2024. 東京一大阪, 2024.2.17

22. 佐藤和貴郎: 神経免疫学の挑戦—多発性硬化症の制圧へ向けて—. 相模原, Neurology Conference, 2023.5.12
23. 佐藤和貴郎: 慢性疲労症候群と Long COVID. 小平市医師会学術講演会, 小平, 2023.5.18
24. 佐藤和貴郎: より良い MS 診療をめざして—研究医の視点から—. MS Week Web 講演会, 2023.6.13
25. 佐藤和貴郎: 免疫・腸内細菌研究から見える神経疾患の景色. Osaka Neurology Symposium, 2023.7.13
26. 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)における脳腸関連の解明と喫煙の作用. 喫煙研究財団令和4年度助成研究発表会, 2023.7.20
27. 佐藤和貴郎: 神経免疫学から見た ME/CFS—病態理解から治療へ— 膠原病トータルケアマネジメント. 2023.10.26
28. 佐藤和貴郎: ME/CFS および Long COVID の免疫病態について. 第6回起立不耐症研究会, 2023.11.26
29. 佐藤和貴郎: Update し続ける多発性硬化症診療へ—どう肚を決めるか? 2024年 北里大学/東海大学コラボ講演会(Novartis Web Symposium), 2024.3.4
30. 竹脇 大貴: 腸内細菌と MS. 多発性硬化症/視神経脊髄炎 第18回講演会, 東京, 2023.9.24
31. 林 幼偉: 視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)の病態と治療: 最新知見; 田辺三菱講演会, 東京, 2023.5.8
32. 林 幼偉: NMOSD の病態と最適な治療を考える. NMOsd expert meeting, 東京, 2023.6.5

3. 班会議発表

1. 佐藤和貴郎: ME/CFS とコロナ罹患後症状 (文献調査)「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究班」調査報告 2023.4.13
2. 佐藤和貴郎: 研究現状報告 厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究班」 2023.6.24
3. 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) および自閉スペクトラム症(ASD)の口腔および腸内細菌叢と機能的意義の解明. AMED/CREST 武田財団研究班合同腸内細菌叢と神経疾患に関するシンポジウム, 2023.10.19
4. 大木伸司, ベン・レイバニー, 張晨陽, 高橋文緒, 葉姿汶, 山村 隆: 病原性ヘルパーT細胞の性状から MS の病態多様性を再考する. 神経免疫班 (桑原班) 班会議, 東京, 2024.1.11
5. 佐藤和貴郎: 実態調査 厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究班」 2024.1.30
6. 佐藤和貴郎: バイオマーカーの探索 厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究班」 2024.1.30

7. 林 幼偉, 山村 隆: 自己免疫ワクチンによる多発性硬化症の疾患抗原特異的治療への展望: 自己抗原ペプチドを用いた抗原特異的制御性 T 細胞の誘導: 神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究研究班, 東京, 2024.1.11

4. 特許・出願・権利化

特許

(特許登録)

1. 発明の名称: 進行型免疫性脱髄疾患の予防, 発症抑制又は治療剤
登録国: オーストラリア
特許登録番号: 2017368518
登録日: 2023/8/31
2. 発明の名称: Method for prediction and evaluating therapeutic effect in diseases related to IL-6 and neutrophils.
登録国: 米国
特許登録番号: US 11,851,486 B2
登録日: 2023/12/26

(特許出願)

1. 発明の名称: 「二次進行型多発性硬化症の診断を補助する方法, 及び多発性硬化症の治療薬のスクリーニング方法」
国内出願番号: 特願 2023-163848
出願人: NCNP, 理化学研究所
出願日: 2023 年 9 月 26 日
2. 発明の名称: 抗ヒトCX3CR1抗体
出願人: NCNP, 株式会社カイオム・バイオサイエンス
出願番号: PCT/JP2023/046028 (PCT) ; 112150338 (台湾)
出願日: 2023 年 12 月 21 日; 2023 年 12 月 22 日

【受賞】

1. 高橋文緒: 日本多発性硬化症協会 2023 年度研究助成: EAE の病態形成における LINE-1 レトロ転移の研究, 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部
2. 天野永一郎: 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 創世賞, 2023.9.15
3. 天野永一郎: 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 ベストポスター賞, 2023.9.15

V. 競争的研究費

- AMED 革新的先端研究開発支援事業エリートタイプ (CREST) 「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)
- 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)(桑原班) 「神経免疫疾患領域における難

病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究」山村(分担)

- 厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業)(阿部班)「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS)の実態調査および客観的診断法の確立に関する研究」佐藤(分担)
- 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤 B(北條班)「老化と関連する血中の細胞外マイクロ RNA の同定とアンチエイジング機能性核酸の創出」大木(分担)
- 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(若手研究)「腸内細菌と髄鞘抗原との分子相同性に基づく多発性硬化症の新たな病態機序の解明」竹脇(代表)
- 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(特別研究員奨励費)「多発性硬化症の進行に関連する病原腸内細菌が引き起こす神経炎症・神経変性の本態解明」竹脇(代表)
- 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(若手研究)「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」葉(代表)
- 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(特別研究員奨励費)「神経変性疾患における免疫依存性神経細胞障害機序の解析」高橋(代表)
- 精神・神経疾患研究開発費(荒木班)「神経変性・発達障害の病因・病態・治療法開発研究」大木(分担)
- (公財)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)
- 武田科学振興財団 特定研究助成(荒木班)「神経・精神疾患病態におけるマイクロバイオームの意義に関する研究」佐藤(分担)
- (公財)ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 特別研究助成金「多発性硬化症の進行に関連する病原性腸内細菌が神経炎症・神経変性を引き起こす機序の解明」竹脇(代表)
- (一社)日本神経学会 日本神経学会研究シーズ企業導出助成金「唾液細菌叢偏倚；多発性硬化症の早期診断を可能にする有望なバイオマーカー」竹脇(代表)
- (公財)持田記念医学薬学振興財団 持田記念研究助成金「Study of NRP1 as a new marker targeting pathogenic immune cells in autoimmune diseases」Raveney Benjamin(代表)
- 認定 NPO 法人日本多発性硬化症協会 調査研究助成金「EAE の病態形成における LINE-1 レトロ転移の研究」高橋(代表)

1 1 . 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

1) 研究部の目的

神経薬理研究部では、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー型認知症、自閉症など精神・神経疾患における、免疫・血管・内分泌と神経系のクロストークの解明を目指している。また、見出した機序に基づき、精神・神経疾患の治療法の開発を目指している。

2) 研究体制

(部 長)	村松里衣子
(室 長)	田辺章悟, 植田堯子
(リサーチフェロー)	全麗麗
(客員研究員)	Zhu Jun
(外来研究員)	桜井佑介(-10.6), 間野悟(-10.6), 山本真理子(10.1-)
(研究補助員)	宍道薫, 稲垣由紀
(事務助手)	大澤友香, 佐野みのり(4.11-10.31), 小町紀子(1.9-)
(研究生)	樋口京香, 中野静香, 平林俊太朗, 米津好乃, 瀬田孟仁, 篠田真有, 木村智也, 山岸浩, 渡辺晴輝, 三宅雄大, 吉岡大晶, Alcaide Martin Daniel, Hedele Zeng, Yang TianYi, 関本彩乃(9.1-)

II. 研究活動

脳の神経回路の修復機構に関する探索研究を行っている。本年度は神経回路の機能的な修復に有効なミエリンに着目した研究を実施した。ミエリンを形成するオリゴデンドロサイトの前駆細胞の機能評価のための三次元培養系を構築し(Nakano et al, *Biomater. Sci.*, 2023)。また、筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスにおけるオリゴデンドロサイトの細胞死の抑制機序の一端を報告した(Maruyama et al, *Front. Cell. Neurosci.*, 2023)。また、国際共同研究として、神経因性疼痛におけるミクログリアの関与についての研究を実施した(Gilabert et al, *iScience.*, 2023)。

III. 社会的活動

- 1) 大阪大学医学部招へい教授, 東京農工大学客員教授, 早稲田大学客員教授, 明治薬科大学客員教授, 信州大学特任教授, 北里大学非常勤講師 (村松里衣子)
- 2) 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, 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 Interstellar Initiative 課題評価委員会委員, 橋渡し研究推進プログラム 異分野融合型研究開発推進支援事業 課題評価委員会委員, 革新的先端研究開発支援事業「ストレスへの応対と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域 課題評価委員会委員, 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 先端国際共同研究推進プログラム(ASPIRE)課題評価委員会委員 (村松里衣子)
- 3) 科学技術振興機構 創発的研究支援事業アドバイザー (村松里衣子)

- 4) 日本学術会議連携会員 (村松里衣子)
- 5) 日本薬理学会理事, 賞等選考委員会委員, 企画教育委員会委員, 研究推進委員会委員, 年会学術企画委員会委員 (村松里衣子)
- 6) 日本神経科学会理事, 神経科学ニュース編集委員会委員 (村松里衣子)
- 7) 日本神経化学会理事, ダイバーシティ推進委員会委員長 (村松里衣子)
- 8) 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学学会大会 合同大会プログラム委員 (村松里衣子)
- 9) Neuro2024 プログラム委員 (村松里衣子)
- 10) 羊土社「実験医学」誌 編集サポーター (村松里衣子)
- 11) Neuroscience Research, Section Editor (村松里衣子)
- 12) 各種民間財団の審査委員(村松里衣子)
- 13) 科学技術専門家ネットワーク専門調査官 (田辺章悟)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著論文

- 1) Gilabert D, Duveau A, Carracedo S, Linck N, Langla A, Grutter T, Muramatsu R, Koch-Nolte F, Fossat P, Boué-Grabot E, Ulmann L. Microglial P2X4 receptors is essential for spinal neurons hyperexcitability and tactile allodynia in male and female neuropathic mice. *iScience* 26(11), 108110, Oct, 2023
- 2) Maruyama T, Tanabe S, Uyeda A, Suzuki T, Muramatsu R. Free fatty acids support oligodendrocyte survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 17, 1081190, May, 2023
- 3) Nakano S, Uyeda A, Matsunaga Y, Muramatsu R. Phenotypic and transcriptional characterization of oligodendrocyte precursor cells in a 3D culture. *Biomaterials Science* 11(8), 2860-2869, Apr, 2023

(2) 著書

- 1) 三宅雄大, 三澤日出巳, 村松里衣子: 老化した肝臓がもたらす認知機能の低下, 日本薬理学雑誌, 159(1):69, 2024
- 2) 米津好乃, 三澤日出巳, 村松里衣子: 髄鞘修復における臓器間ネットワークの役割, 月刊「細胞」, 55: 758-761, 2023

(3) 総説

- 1) Alcaidea D, Cacheuxa J, Bancaud A, Muramatsu R, Matsunaga Y. Solute transport in the brain tissue: what are the key biophysical parameters tying in vivo and in vitro studies together? *Biomaterials Science* 11(10), 3450-3460, May, 2023.

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 村松里衣子: 脳神経回路の修復を促すメカニズムの探索と評価系作成, 第1回国立精神・神経医療研究センター-信州大学合同シンポジウム, 長野, 講演 (2024.3.16)
- 2) 村松里衣子: 脳の神経再生を制御する分子細胞機構, 第97回日本薬理学会年会, 神戸, シンポジウム (2023.12.15)
- 3) 村松里衣子: 脳神経組織における炎症収束と組織レジリエンス, 第96回日本生化学大会, 福岡, シンポジウム (2023.11.1)
- 4) 村松里衣子: 神経回路の変性に関わるメカニズムの探索, 第42回日本認知症学会学術集会, 奈良, シンポジウム (2023.11.25)
- 5) 村松里衣子: 神経回路の修復を阻むメカニズム, 第二回北海道大学遺伝子病制御研究所生理学研究所ジョイントシンポジウム, 札幌, 招待講演 (2023.9.5)
- 6) 村松里衣子: 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける血中因子の含有量変動がミエリンに与える作用, 第46回日本神経科学大会, 仙台, シンポジウム (2023.8.1)
- 7) 村松里衣子: 脳神経回路の傷害と修復を制御する生体システム, 東京大学大学院薬学系研究科先端研究キャリアセミナー, 東京, 講演 (2023.7.18)
- 8) 村松里衣子: ミエリンを標的とした脳機能回復メカニズム, 第46回日本基礎老化学会大会, 横浜, シンポジウム (2023.6.17)
- 9) 村松里衣子: ミエリン依存的な脳機能回復メカニズムと老化, 東北大学加齢研セミナー, 仙台, 招待講演 (2023.4.26)
- 10) 村松里衣子: 神経傷害の修復機構を基盤とする神経疾患治療戦略, 第31回日本医学会総会, 東京, シンポジウム (2023.4.22)
- 11) 田辺章悟, 村松里衣子: 脳内免疫システムの破綻による脳発達障害の病態メカニズム, 第97回日本薬理学会年会, 神戸, シンポジウム (2023.12.14)
- 12) 田辺章悟, 村松里衣子: 臓器感覚情報の伝達による脳脊髄炎の病態形成機構, 第46回日本神経科学大会, 仙台, シンポジウム (2023.8.2)
- 13) 田辺章悟, 村松里衣子: 脳発達期の免疫システムによるオリゴデンドロサイトの形成と障害機構, 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/第66回日本神経化学学会大会合同大会, 神戸, シンポジウム (2023.7.8)

(2) 国際学会

- 1) Shizuka Nakano, Akiko Uyeda, Yukiko Matsunaga, Rieko Muramatsu: Characterization of the properties of oligodendrocyte precursor cell in 3-dimensional culture, 2023 TERMIS-AP Virtual Student Paper Contest, Online, Oral (2023.12.1)
- 2) Lili Quan, Rieko Muramatsu: Astrocytic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U facilitates scar formation after spinal cord injury. Neuroscience 2023, Washington, D.C., Poster (2023.11.13)

- 3) Jun Zhu, Lili Quan, Rieko Muramatsu: In vitro HIV-1 Tat protein exposure alters the morphological characteristics in the primary mouse cortex endothelial cells and gene expression in human brain microvascular endothelial cells. Neuroscience 2023, Washington, D.C., Poster (2023.11.11)
- 4) Rieko Muramatsu: Central nervous system regeneration by rejuvenation of the systemic environment, The 9th Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Shanghai, Symposium (2023.7.25)
- 5) Rieko Muramatsu: Neurovascular interaction regulates central nervous system regeneration, 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023, Glasgow, Symposium (2023.7.7)
- 6) Lili Quan: Targeting heterogeneous unclear ribonucleoprotein U in astrocytes to restore central nervous system impairment, 17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN2023), Singapore, Oral (2023.6.21)

(3) 一般学会

- 1) Lili Quan, Rieko Muramatsu: Mitigation of neuromuscular junction denervation in amyotrophic lateral sclerosis mice through reduction of a novel circulating factor, 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会, 名古屋, ポスター (2024.3.9)
- 2) Yoshino Yonezu, Shogo Tanabe, Hidemi Misawa, Rieko Muramatsu: Low-density lipoprotein facilitates pericyte-derived fibrotic scarring after spinal cord injury, 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会, 名古屋, ポスター(2024.3.9)
- 3) 植田 堯子, 村松里衣子: 自閉スペクトラム症における末梢環境による病態制御機構, 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会, 名古屋, 口演 (2024.3.8)
- 4) 全麗麗, 田辺章悟, 村松里衣子: 循環系に備わる筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスにおける神経筋接合部変性因子の探索, 第97回日本薬理学会年会, 神戸, 講演 (2023.12.14)
- 5) 平林 峻太郎, 植田 堯子, 木下 薫, 小笠原 裕樹, 村松 里衣子: 老化と認知症に共通して認知機能を制御する, 脳血管内皮細胞由来因子の探索, 第67回日本薬学会関東支部大会, 東京, ポスター (2023.9.16)
- 6) 米津好乃, 田辺章悟, 三澤日出巳, 村松里衣子: Apolipoprotein B-100に誘導された癒痕化による脊髄損傷後の機能回復阻害作用, 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/第66回日本神経化学会大会合同大会, 神戸, 口演発表 (2023.7.7)

(4) その他

- 1) 村松里衣子: 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, アステラス病態代謝研究会第53回研究報告会, 東京, 口演 (2023.10.21)
- 2) 村松里衣子: ミエリンの修復メカニズム, 第一回神経化学の若手 KYOUEN, 東京, 口演 (2023.6.24)

- 3) 村松里衣子: 脳の神経回路の修復メカニズム, 東京農工大学大学院講義「生命工学フロンティア特論 I, IV」, 東京, 大学院講義 (2023.6.28)
- 4) 村松里衣子: Rejuvenation to recover brain function, 信州大学学術研究院神経化学研究方法特論, オンライン, 大学院講義 (2023.7.11)
- 5) 村松里衣子: 脳の神経回路の再生機構の基礎, 北里大学薬学研究科, 東京, 大学院講義 (2023.5.31)
- 6) 田辺章悟, 村松里衣子: 免疫系の老化がアルツハイマー病の病態を加速させるメカニズム, 6NC リトリート, 東京, ポスター (2023.4.22)
- 7) 樋口京香, 植田堯子, 田辺章悟, 村松里衣子: 傷ついた神経回路の修復を促進する分子機構の解明, 会いに行ける科学者フェス, 東京, ポスター (2023.10.7)
- 8) 平林峻太郎, 植田堯子, 高取(木下)薫, 小笠原裕樹, 村松里衣子: アルツハイマー病と加齢に関連する, 認知機能の低下を制御する血管内皮細胞由来因子の探索, 東京農工大学—国立精神・神経医療研究センター第7回合同シンポジウム, 東京, ポスター (2023.8.7)
- 9) 中野静香, 植田堯子, 松永行子, 村松里衣子: 三次元培養モデルを用いたオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖能と分化能の評価, 第22回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, ポスター (2023.6.17)

3. 班会議発表

- 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, 令和5年度AMED 横断萌芽PJ 進捗報告会, オンライン, 口演 (2023.11.22)
- 2) 村松里衣子: 脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発, 令和5年度AMED マルチセンシング領域会議, 東京, 口演, ポスター (2023.10.27-28)
- 3) 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, 令和5年度AMED 横断萌芽PJ 分科会, 東京, ポスター (2023.8.25)
- 4) 村松里衣子: 脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発, 令和5年度春のAMED-CREST 研究代表者会合, 東京, 口演 (2023.5.17)
- 5) 田辺章悟, 村松里衣子: Spatial transcriptomics による筋萎縮性側索硬化症の時空間的な脳病態解析, 令和5年度, ゲノム編集班班会議, 東京, 口演 (2023.10.19)
- 6) 田辺章悟, 村松里衣子: Spatial transcriptomics による筋萎縮性側索硬化症の時空間的病態解明, JH 横断的研究推進費課題「組織1細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築」研究班シンポジウム, 東京, 口演 (2023.5.23)
- 7) 植田堯子, 村松里衣子: 末梢環境による自閉症症状誘発機構の解明, 令和5年度PRIMEな会, 東京, 口演・ポスター (2023.5.18)
- 8) 米津好乃, 田辺章悟, 三澤日出巳, 村松里衣子: 血液を介した中枢-末梢連関による脊髄損傷後の神経修復阻害機構の解明, 2023年度疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発班班会議, 東京, 口演 (2023.12.19)

【受賞】

- 1) 全麗麗: 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会 Young Investigator

Award

- 2) 全麗麗：第 97 回日本薬理学会年会 年会優秀発表賞
- 3) 米津好乃：第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会 若手道場優秀発表賞

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「脳外部環境による神経回路修復阻害機構の解明」 村松里衣子 (研究代表者)
- 2) 日本学術振興会科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A) 「免疫系の若返りによる脳可塑的变化の誘導」 村松里衣子 (研究代表者)
- 3) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) 「髄鞘の巻き付きの新規評価系の構築」 村松里衣子 (研究代表者)
- 4) 研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 「脳機能障害の malignant loop 抑制手法の開発」 村松里衣子 (研究代表者)
- 5) 研究開発法人日本医療研究開発機構 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) 「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」 村松里衣子 (研究代表者)
- 6) 精神・神経疾患研究開発費「脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究」 村松里衣子 (研究代表者)
- 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」 村松里衣子 (研究分担者)
- 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」 村松里衣子 (研究分担者)
- 9) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「異常タンパク質の蓄積による神経回路変性の空間的分子病態メカニズム」 田辺章悟 (研究代表者)
- 10) 日本学術振興会科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) 「脳内免疫の老化を起点とした認知症病態の解明」 田辺章悟 (研究代表者)
- 11) 研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「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」 田辺章悟 (研究代表者)
- 12) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「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」 植田堯子 (研究代表者)
- 13) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 「脊髄損傷後のアストログリア瘢痕形成に関わるメカニズムの解明」 全麗麗 (研究代表者)
- 14) 日本学術振興会科学研究費助成事業 特別研究員奨励費 「神経・血管組織モデルを用いた物理環境制御による異種細胞間相互作用評価」 中野静香 (研究代表者)
- 15) 日本学術振興会科学研究費助成事業 特別研究員奨励費 「血液を介した中枢-末梢連関による脊髄損傷後の神経再生阻害機構の解明」 米津好乃 (研究代表者)

1 2. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

当研究部は、筋ジストロフィーを中心とした神経筋疾患を対象に、ヒト尿由来細胞や、マウス、イヌ、マイクロミニブタなどの疾患モデルを駆使して、最先端の遺伝子発現制御や幹細胞研究を行っている。本年度はAMEDなどからの大型競争的資金を活用し、国際原著論文15報、著書2報、総説5報を発表した。

病態研究では、筋衛星細胞の機能特性を解明し、筋疾患の新規治療法を提案し、その成果を論文化した。また、DMDとサルコペニアで共通する脂質代謝経路の活性化による病態抑制を発見し、薬剤スクリーニングを実施している。さらに、マウスとヒトの骨格筋におけるジストロフィン・タンパク質の絶対定量法を確立し、加えて、mRNAを用いたジストロフィン補充の研究も進めている。

トランスレーショナル研究では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）治療薬に関して5つのプレスリリースを行った。エクソン44スキップ薬のブロギジルセン（NS-089/NCNP-02）については、米国での第II相試験治験計画合意、米国でのブレイクスルーセラピー指定、ブロギジルセンの医師主導試験成果の論文発表、欧州でのオーファンドラッグ指定を達成した。また、エクソン50スキップ薬のNS-050/NCNP-03については、米国での第I/II相試験治験計画合意を達成した。

現在、東京医科歯科大学、東京農工大学、東京理科大学、日本獣医生命科学大学と連携し、大学院生を研究室に受け入れ、次世代研究者の育成と研究指導に力を入れている。共同研究先である日本新薬株式会社からも研究員1名を常駐で受け入れ、共同研究を推進している。加えて、国内の筋疾患治療研究の拠点として、早稲田大学や京都大学を含む研究機関から多くの研究者を一時的に受け入れ、共同研究を進めている。

産学官民の連携を企図し日本希少疾患コンソーシアムは、2024年2月29日に任意団体化した。また、日本製薬工業協会と連携し、ヒト尿由来細胞の利活用推進に向けた産学連携協議会の創設に関わり、研究代表機関として参加している。

国際的な共同研究推進の取り組みとして、アルバータ大学、オックスフォード大学、ロンドン大学、カロリンスカ研究所と密に連携し、DMD病態研究や核酸医薬研究を推進した。さらに、パリ・サックレー大学から修士学生1名を6ヶ月間受け入れる等、積極的な国際交流を図っている。

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） | 本橋紀夫、峰岸かつら、富成司(R5.7.1～) |
| （併 任 研 究 員） | | 森まどか、本橋裕子、滝澤歩武 |
| （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、岡田尚巳、
稲田全規、倉岡睦季、堀田秋津、澤田泰宏、木村公一、上住聡芳、
関口正幸、小林正典、喜納裕美、池田真理子、Joel Nordin、篠原恭介 |

- (研 究 員) 今村道博
- (リサーチフェロー) Valentine William Jennings , Sathyaprakash Chaitra
富成司(~R5.6.30), 邦武克彦(R5.10.1~)
- (科 研 費 研 究 員) 竹内絵理, 芦田雪
- (科研費研究補助員) 邦武克彦(~R5.9.30), 寺田玲子, 大久保陽子, 森智子, 寺村菜津子
白柿早瞳(R5.5.8~), 鎌田由依(R5.11.1~)
- (外 来 研 究 員) 渡辺直樹, 篠田昴樹, 岡田直樹, 田中風樹, Saifullah(~R5.6.6)
- (科 研 費 事 務 助 手) 藤本眞美
- (研 究 生) 佐藤充人, 福島雄大, DU Xuan, ポサダス・エレラ・ギジェルモ
笠原優子, 大越一輝, 青木鋭人, 鈴木友子, 立堀知奈, CHEN CHANG
土肥浩太郎, 酒井敬史, 中嶋花緒, 松本和樹, 大矢詩乃, 飯嶋雄太
竹村英子(R5.4.11~), Saifullah(R5.6.27~), 林地のぞみ(R5.9.12~)
Benetiere Simon(R5.9.12~), Theodora Markati(R5.9.12~)
住谷瑛理子(R5.9.26~), 橋本泰昌(R5.10.24~), 國石洋(R5.11.7~)
(以上, 研究生)
- (研 究 見 習 生) 白土真優, 渡部果林, 堂本実咲希, 中山茉優, 叶明子(R5.4.25~)
五藤望音(R5.6.13~), 井上琴望(R5.6.13~), 池田瞭(R5.6.13~)
(以上, 研究見習生)

II. 研究活動及び研究紹介

(1) 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、特許出願技術である新規高活性配列探索法を用いて、2ヶ所の離れた塩基配列を標的とする世界初のデュアル・ターゲティング核酸医薬であるエクソン44スキップ薬を開発した。患者由来筋細胞やカニクイザルへの投与でその有効性を示し、非臨床試験で見出した配列を用いて医師主導治験が6名の患者に対して実施された。これにより、静脈から全身投与することで世界で初めてヒトを対象に平均15%以上のジストロフィン・タンパク質の発現回復に成功し、米国食品医薬品局よりブレイクスルーセラピー指定、希少小児疾患指定、オーファンドラッグ指定を受けた。米国での第II相試験治験計画も合意に至った。また、筋強直性ジストロフィー (DM1) に対するsiRNA医薬開発については、AMED難治性疾患実用化研究事業の支援を受け、筋指向性脂質付加siRNA医薬品の配列探索及び構造最適化を実施した。モデル動物およびDM1患者由来細胞を用いた効果検証を行い、非臨床POCの取得に至った。

(2) 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

本橋らは筋衛星細胞の部位特異的な機能特性と筋疾患に着目し、筋衛星細胞の自己複製メカニズムを解明することで、サルコペニアを含む筋疾患に対する治療法を提案した。また、DMDとサルコペニアで共通する脂質代謝新規シグナル経路を同定し、この経路の活性化によって特にDMD病態の進行抑制に関与することを見出した。現在、この経路を活性化させる薬剤・化合物スクリーニングを行っており、創薬に向けた研究を展開している。富成らは東京農工大学の稲田全

規准教授らと連携して、高速液体クロマトグラフィー質量分析計（HPLC-MS）を用いたマウスおよびヒトの骨格筋組織における全長型ジストロフィン（Dp427）タンパク質の絶対定量法を確立した。mRNA医薬研究として、AMED難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、世界初の試みであるDp427タンパク質の発現誘導を企図したDp427 mRNA医薬の研究を進めている。現在、Dp427 mRNA合成法と構造最適化によって、細胞試験においてDp427タンパク質発現が誘導されることを確認した。siRNA医薬研究については、AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムの支援を受けて、筋萎縮性側索硬化症モデル動物であるヒトSOD1G93Aトランスジェニックマウスを対象に、筋指向性脂質付加siRNA医薬品の薬効・薬理試験を進めている。

(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、東京大学メディカル情報生命と連携して、無侵襲に繰り返し採取できるヒト尿由来細胞を対象としたシングルセルRNA-seq解析を行い、筋細胞への分化能を有する尿由来細胞の細胞表面マーカーであるCD90を特定した。このCD90陽性尿由来細胞で分泌される特定のプロテオグリカンが*in vitro*での筋分化を促進するばかりか、*in vivo*で筋損傷後マウスの筋再生を加速させ得ることも見出し、研究を進めている。また、大越らは健常者から樹立した尿由来細胞を対象に、直接誘導して得た運動ニューロンスフェロイドと筋管を単一プレート上で共培養することで、神経筋接合部を作製することに成功した。同様の手法を用いて、筋萎縮性側索硬化症患者由来の尿由来細胞より神経筋接合部を作出したところ、健常者由来のものと比較して、筋管の自発収縮速度が低下することをモーション解析により見出した。一方で、Sathyaprakashらは、尿由来細胞からiPS細胞へ初期化後に、大脳及び海馬オルガノイドへ分化誘導する手法をラボ内で確立した。本オルガノイドをDMD患者の尿由来細胞から作製することで、DMDの中樞神経障害のモデルとする計画である。

(4) 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

竹内らは中枢神経系におけるジストロフィンの機能を解析するためDMDモデルイヌCXMD_Jを対象に新たな実験系を構築して研究を進め、CXMD_Jでは恐怖や不安様行動が増加し、副交感神経系の働きが低下することを見出した。また、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として、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うと同時に、ペプチド付加人工核酸によるエクソン・スキップに関する研究を開始した。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開発した世界最小、かつ長寿命のDMDマイクロミニ・ブタモデルの骨格筋および心筋の解析を行い、当該モデルは骨格筋症状に加えて心筋症を呈する点で、DMD研究の極めて有用な動物モデルになることを示し、論文文化を進めた。

(5) 筋トルク測定による筋機能評価（運動誘発性筋損傷に対するプレコンディショニングを含む）

札幌医科大学の協力を得てマウスおよびイヌを対象とした筋トルク測定器を導入し、疾患モデル動物の筋トルクを非侵襲的かつノンバイアスに評価できる実験系を確立した。この機器を用いた解析から、疾患モデル動物に対する治療薬等の有効性をより正確に評価することが可能となっ

た。加えて、電気刺激の頻度や強度等を調整することで定量的な運動負荷モデルを作成することができるため、リハビリテーション医学の観点からも、筋障害・筋萎縮予防に向けたより効果的なトレーニング法開発に貢献することが期待される。

Ⅲ. 社会的活動

(1) 行政等への貢献

- 1) 青木吉嗣：日本希少疾患コンソーシアム発足記念シンポジウム，神奈川県（湘南アイパーク），7.18.2023

(2) 市民社会への貢献

- 1) 青木吉嗣：令和5年度日本筋ジストロフィー協会全国大会，東京都，6.14.2023
- 2) 青木吉嗣，小牧宏文，岩坪威，中込和幸：デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬（NS-089/NCNP-02）の米国におけるブレイクスルーセラピー指定，希少小児疾患指定，オーファンドラック指定のお知らせ，報道関係者向けレクチャー，8.10.2023
- 3) 本橋紀夫：筋ジストロフィー治療研究の現在地と今後の展望．第19回筋ジストロフィー市民公開講座，オンライン，7.8.2023

(3) 専門教育への貢献

- 1) 青木吉嗣：尿由来細胞を用いた非侵襲的病態再現・創薬プラットフォーム．日本製薬工業協会，研究開発委員会，東京，4.17.2023
- 2) 青木吉嗣：学部3年生講義．神経・筋難病の遺伝子治療（3・4限）．東京農工大学．東京都小金井市，5.31.2023
- 3) 青木吉嗣：生命フロンティア特論大学院講義．神経・筋難病の遺伝子を標的にした治療法開発．東京農工大学脳神経科学講義シリーズ（4限）．東京農工大学．東京都小金井市，7.5.2023
- 4) 青木吉嗣：神経筋難病の遺伝子治療．フロンティア・バイオメディカルエンジニアリング．早稲田大学．東京都新宿区，4.26.2023
- 5) 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．早稲田大学．東京都新宿区，10.14.2023 10.21.2023 11.18.2023
- 6) 青木吉嗣：筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療の開発．京都大学薬学部基礎生物化学特論I・創薬生物科学特論A，京都，11.7.2023
- 7) 本橋紀夫：理工学術院講義「神経科学の最前線」，東京都（早稲田大学），12.12.2023，1.9.2024，1.16.2024
- 8) 青木吉嗣：信州大学・NCNPシンポジウム．デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の最前線．松本，3.16.2024

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著 (Publication)

- 1) Ishizuka T, Komaki H, Asahina Y, Nakamura H, Motohashi N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Yone C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y: Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-089/ NCNP-02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a phase I/ II clinical trial. *Neuropsychopharmacology Reports*. 43(2):277-286, Apr, 2023.
- 2) Yamauchi N, Tamai K, Kimura I, Naito A, Tokuda N, Ashida Y, Motohashi N, Aoki Y, Yamada T: High-intensity interval training in the form of isometric contraction improves fatigue resistance in dystrophin-deficient muscle. *J Physiol*. 601(14): 2917-2933, May, 2023.
- 3) Watanabe N, Tone Y, Nagata T, Masuda S, Saito T, Motohashi N, Takagaki K, Aoki Y, Takeda S: Exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy: NS-089/NCNP-02, a dual-targeting antisense oligonucleotide. *Mol Ther Nucleic Acids*. 20:34:102034, Sep, 2023.
- 4) Motohashi N, Minegishi K, Aoki Y: Inherited myogenic abilities in muscle precursor cells defined by the mitochondrial complex I-encoding protein. *Cell Death Dis*. 14(10):689, Oct, 2023.
- 5) Kunitake K, Motohashi N, Inoue T, Suzuki Y, Aoki Y: Characterization of CD90/Thy-1 as a crucial molecular signature for myogenic differentiation in human urine-derived cells through single-cell RNA sequencing. *Sci Rep*. 14(1):2329, Jan, 2024.
- 6) Urano K, Tanaka Y, Tominari T, Takatoya M, Arai D, Miyata S, Matsumoto C, Miyaura C, Numabe Y, Itoh Y, Hirata M, Inada M: The stiffness and collagen control differentiation of osteoclasts with an altered expression of c-Src in podosome. *Biochem Biophys Res Commun*. 16:704:149636, Feb, 2024.
- 7) Tominari T, Takatoya M, Matsubara T, Matsunobe M, Arai D, Matsumoto C, Hirata M, Yoshinouchi S, Miyaura C, Itoh Y, Komaki H, Takeda S, Aoki Y, Inada M: Establishment of a Triple Quadrupole HPLC-MS Quantitation Method for Dystrophin Protein in Mouse and Human Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 25(1):303, Dec, 2023.
- 8) Valentine WJ, Shimizu T, Shindou H: Lysophospholipid acyltransferases orchestrate compositional diversity of phospholipids. *Biochimie*. 215:24-33, Dec, 2023.
- 9) Zhu A, Chiba S, Shimizu Y, Kunitake K, Okuno Y, Aoki Y, Yokota T: Ensemble-Learning and Feature Selection Techniques for Enhanced Antisense Oligonucleotide Efficacy Prediction in Exon Skipping. *Pharmaceutics*. 15(7):1808, Jun, 2023.
- 10) Fusagawa H, Yamada T, Sato T, Ashida Y, Teramoto A, Takashima H, Naito A, Tokuda N, Yamauchi N, Ichise N, Ogon I, Yamashita T, Noritsugu Tohse: Platelet-rich plasma does not accelerate the healing of damaged muscle following muscle strain. *J Orthop Res*. Jan. 2024.
- 11) Fusagawa H, Sato T, Yamada T, Ashida Y, Kimura I, Naito A, Tokuda N, Yamauchi N,

Ichise N, Terashima Y, Ogon I, Teramoto A, Yamashita T, Tohse N: Skeletal muscle endurance declines with impaired mitochondrial respiration and inadequate supply of acetyl-CoA during muscle fatigue in 5/6 nephrectomized rats. *J Appl Physiol.* 135(4):731-746, Oct, 2023.

- 12) Tokuda N, Watanabe D, Naito A, Yamauchi N, Ashida Y, Cheng AJ, Yamada T: Intrinsic contractile dysfunction due to impaired sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in compensatory hypertrophied muscle fibers following synergist ablation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 325(3):C599-C612, Sep, 2023.
- 13) Sakai-Takemura F, Saito F, Nogami K, Maruyama Y, Elhussieny A, Matsumura K, Takeda S, Aoki Y, Miyagoe-Suzuki Y. Antioxidants restore store-operated Ca²⁺ entry in patient-iPSC-derived myotubes with tubular aggregate myopathy-associated Ile484ArgfsX21 STIM1 mutation via upregulation of binding immunoglobulin protein. *FASEB Bioadv.* 2023 Oct 26;5(11):453-469.
- 14) Preethy S, Aoki Y, Minegishi K, Iwasaki M, Senthilkumar R, Abraham SJK. Resolution of fibrosis in mdx dystrophic mouse after oral consumption of N-163 strain of *Aureobasidium pullulans* produced β-glucan. *Sci Rep.* 2023 Oct 9;13(1):17008.
- 15) 邦武克彦, 小倉礼, 古川宗磨, 伊藤泰広 : ^{99m}Tc-ECD SPECT で示唆された RCVS における脳組織障害の遷延. *日本頭痛学会誌.* 49(3):573-577, Apr, 2023.

(2) 著書 (Books)

- 1) Kunitake K, Sathyaprakash C, Motohashi N, Aoki Y: Quantitative Evaluation of Exon Skipping in Urine-Derived Cells for Duchenne Muscular Dystrophy. *Methods Mol Biol.* 2587:153-164, 4.2023.
- 2) Motohashi N, Minegishi K, Imamura M, Aoki Y: Techniques for Injury, Cell Transplantation, and Histological Analysis in Skeletal Muscle. *Methods Mol Biol.* 2640: 193-205, 4.2023.

(3) 総説 (Review)

- 1) 青木吉嗣, 芦田雪, 本橋紀夫 : エクソン・スキップ薬の骨格筋取り込み機序と治療開始のタイミング, *Prog Med.* 43(11):39-43, 11.2023.
- 2) 平田美智子, 富成司, 新井大地, 松本千穂, 稲田全規 : ヒアルロン酸による炎症性骨吸収の抑制作用. *Functional Food Research.* 19:50-55, 10.2023.
- 3) 富成司, 青木吉嗣 : デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する全長型ジストロフィン補充療法の挑戦. *遺伝子医学.* 13(4):16-22, 10.2023.
- 4) 伊藤泰広, 小野村仁美, 小倉礼, 守吉秀行, 古川宗磨, 邦武克彦, 西田卓, 中井紀嘉, 鈴木淳一郎, 吉田眞理 : RCVS と PACNS (中枢神経系原発性血管炎)—頭痛を含めた臨床像と診断・治療上の課題—. *日本頭痛学会誌.* 49(3):564-572, 4.2023.
- 5) 邦武克彦, 青木吉嗣 : デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップの臨床.

(4) その他

- 1) Aoki Y. Mr. Takashi Onaka Memorial Oration: I. Updates on solutions to DMD. J Stem Cells Regen Med. 2023;19(1):19-21.

2. 学会発表 (Presentations)

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

- 1) 青木吉嗣: Emerging Oligonucleotide Therapeutics for Neuromuscular Diseases, MDUK ONMC Talk, オックスフォード大学, 5.17.2023.
- 2) 青木吉嗣: 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ薬開発 -尿由来細胞を用いた神経・筋難病研究-, 藤田医科大学ブレインサイエンスセミナー, 愛知県豊明市, 6.30.2023.
- 3) 青木吉嗣: エキシソンスキップの核酸医薬の開発, 第 43 回 JBDA バイオベンチャーフォーラム, 東京都品川区, 7.20.2023.
- 4) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬核酸医薬ビルトラルセンの実用化について, 第 43 回 JBDA バイオベンチャーフォーラム, 東京都文京区, 12.13.2023.
- 5) 青木吉嗣: 疾患モデルを基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発, 2023 年度第 3 回 環研カンファレンス, 愛知県名古屋市, 12.22.2023.
- 6) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の最前線, 第 1 回国立精神・神経医療研究センター・信州大学合同シンポジウム, 長野県松本市, 3.16.2024.

(2) 国際学会 (International conferences)

- 1) 青木吉嗣: Neogenetics is also expanding rapidly in the therapeutic field. Gene therapy and antisense RNA will be under discussion, Human Genetics Asia 2023, 東京都千代田区, 10.14.2023.
- 2) 青木吉嗣: NS-089/NCNP-02-201 のグローバル・フェーズ 2 デザインに関するポスター発表, 2023 年度 MDA カンファレンス, フロリダ USA, 3.3-6.2024.
- 3) Valentine WJ: Lysophospholipid acyltransferases regulate phosphatidylcholine compositions of satellite cells and regenerating skeletal muscle. The University of Utah Research-In-Progress Series. Salt Lake City, Utah, USA. 10.23.2023.
- 4) Takeuchi E, Hashimoto Y, Imamura M, Kikusui T, Sekiguchi M, Aoki Y: Enhanced anxiety associated with brain Dp427 deficiency in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. 34th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Canada(Montreal), 5.7-10.2023.

(3) 一般学会 (Conferences in Japan)

- 1) 青木吉嗣: 難治性疾患に立ち向かう核酸医薬の最前線, 第 70 回日本実験動物学会総会, 茨城県つくば市, 5.25.2023.

- 2) 青木吉嗣：筋ジストロフィー治療の最前線，第 41 回日本神経治療学会学術集会，東京都品川区，11.4.2023.
- 3) 青木吉嗣：運動器研究のフロンティア，第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会，Web，1.19.2024.
- 4) 本橋紀夫，Saifullah，芦田雪，寺田玲子，大久保陽子，青木吉嗣：筋代謝制御による筋ジストロフィーの新しい治療戦略，第 9 回日本筋学会学術集会，大阪府（千里ライフサイエンスセンター），8.18-19.2023.
- 5) 本橋紀夫，青木吉嗣：筋代謝制御による核酸医薬デリバリー効率改善の試み，第 41 回日本神経治療学会学術集会，東京都（グランドプリンスホテル新高輪），11.3-5.2023.
- 6) 田中優樹，富成司，松本千穂，宮浦千里，平田美智子，稲田全規：ルテインによる骨代謝調節作用の解析. 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会，鳥取県（米子コンベンションセンター），1.19-20.2024.
- 7) 清水絢介，田中優樹，富成司，宮浦千里，稲田全規，平田美智子：オメガ 3 脂肪酸による破骨細胞分化の制御作用. 第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会，鳥取県（米子コンベンションセンター），1.19-20.2024.
- 8) 富成司，高戸谷賢，新井大地，平田美智子，青木吉嗣，稲田全規：廃用性筋萎縮における筋量制御因子の網羅解析. 第 9 回日本筋学会学術集会，大阪府（千里ライフサイエンスセンター），8.18-19.2023.
- 9) 富成司，高戸谷賢，新井大地，平田美智子，青木吉嗣，稲田全規：廃用性筋萎縮における筋分解関連因子の時系列的な発現変動. 第 41 回日本骨代謝学会学術集会，東京都（都市センターホテル），7.27-29.2023.
- 10) 春日麗，富成司，松本千穂，平田美智子，青木吉嗣，稲田全規：廃用性筋萎縮モデルマウスを用いた遺伝子発現の網羅解析. 第 41 回日本骨代謝学会学術集会，東京都（都市センターホテル），7.27-29.2023.
- 11) Valentine William，本橋紀夫，柳田圭介，徳岡涼美，北芳博，清水孝雄，進藤英雄，青木吉嗣：LPLATs remodel phospholipid in dystrophic skeletal muscle and are required for efficient regeneration. 第 9 回日本筋学会学術集会，大阪府（千里ライフサイエンスセンター），8.18-19.2023.
- 12) 邦武克彦，橋立(吉田)智美，進藤英雄，青木吉嗣：ヒト尿由来細胞におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィー特異的な脂質プロファイルの探索. 第 31 回日本医学会総会，東京都（国際フォーラム），4.21-23.2023.
- 13) 邦武克彦，橋立(吉田)智美，進藤英雄，青木吉嗣：Specific alterations of lipidome in urine-derived cells from Duchenne muscular dystrophy patients. 第 64 回日本神経学会学術大会，千葉県（幕張メッセ），5.31-6.3.2023.
- 14) 邦武克彦，本橋紀夫，鈴木穰，青木吉嗣：デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の CD90 陽性尿由来細胞を用いた高精度なエクソン・スキップ治療評価系. 第 9 回日本筋学会学術集会，大阪府（千里ライフサイエンスセンター），8.18-19.2023. 【Student's Award 最優秀賞受賞】

- 15) Takeuchi E, Hashimoto Y, Imamura M, Kikusui T, Sekiguchi M, Aoki Y: Brain Dp427 deficiency enhanced anxiety-like behavior in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. 第46回日本神経科学大会, 宮城県 (仙台国際センター), 8.1-4.2023.
- 16) 國石洋, 竹内絵理, 山田光彦, 松崎秀夫: マウス耳介迷走神経刺激による文脈的恐怖消去学習の促進作用. 第46回日本神経科学大会, 宮城県 (仙台国際センター), 8.1-4.2023.
- 17) 竹内絵理, 橋本泰昌, 今村道博, 菊水健史, 関口正幸, 青木吉嗣: 筋ジストロフィー犬 CXMDJ の中枢機能解析. 第9回日本筋学会学術集会, 大阪府 (千里ライフサイエンスセンター), 8.18-19.2023.
- 18) 芦田雪, 本橋紀夫, 青木吉嗣: マイオスタチン発現抑制と筋収縮トレーニングの併用による骨格筋萎縮治療. 第9回日本筋学会学術集会, 大阪府 (千里ライフサイエンスセンター), 8.18-19.2023.

(4) その他

- 1) 本橋紀夫: 筋代謝制御による筋ジストロフィーの治療戦略, 第16回筋ジストロフィー治療研究会, 北海道, 11.11-12.2023.
- 2) 本橋紀夫, 芦田雪, Saifullah, 青木吉嗣: 筋脂質代謝と筋疾患との関連. 第8回若手による骨格筋細胞研究会, 東京都 (東京医大), 2.22.2024.
- 3) 本橋紀夫: RNA 結合タンパク質を介した筋代謝制御. 第10回骨格筋生物学研究会, 北海道 (札幌医科大学), 3.8-10.2024.
- 4) 富成司, 青木鋭人, 稲田全規, 青木吉嗣: 筋特異的ユビキチンリガーゼ MuRF1 を介した筋萎縮病態の解明. 第16回筋ジストロフィー治療研究会, 北海道, 11.11-12.2023.
- 5) 芦田雪, 五十嵐博中, 本橋紀夫, 青木吉嗣: mdx52 マウスが呈する社会性行動異常における AQP4 の役割. 第16回筋ジストロフィー治療研究会, 北海道, 11.11-12.2023.
- 6) 芦田雪, 五十嵐博中, 竹内絵理, 本橋紀夫, 関口正幸, 青木吉嗣: mdx52 マウスが呈する社会性行動異常における AQP4 の役割. 第10回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, 大阪府, 2.23.2024.
- 7) 芦田雪, 本橋紀夫, 青木吉嗣: 筋収縮トレーニングによる筋保護効果. 第10回骨格筋生物学研究会, 北海道 (札幌医科大学), 3.8-10.2024.

3. 班会議発表 (Hankaigi-meeting)

- 1) 本橋紀夫, 芦田雪, Saifullah, 青木吉嗣: 骨格筋代謝に着目した筋疾患病態解明と治療法開発. 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明」班 (主任研究者: 西野一三) 令和5年度班会議, 東京都 (小平), 12.18.2023.
- 2) 本橋紀夫, 芦田雪, 青木吉嗣: 筋代謝制御による核酸医薬デリバリー効率改善の試み. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班 (主任研究者: 青木吉嗣) 令和5年度班会議, 東京都 (国立精神・神経医療研究センター), 12.19-20.2023.
- 3) 富成司, 青木鋭人, 青木吉嗣: 筋特異的ユビキチンリガーゼ MuRF1 を介した筋萎縮病態の解明. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班

(主任研究者：青木吉嗣) 令和 5 年度班会議，東京（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター），12.19-20.2023.

- 4) 青木鋭人，富成司，本橋紀夫，稲田全規，青木吉嗣：デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する Muse 細胞を用いた治療研究. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班（主任研究者：青木吉嗣）令和 5 年度班会議，東京（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター），12.19-20.2023.
- 5) 青木吉嗣，今村道博，大竹正剛，塩谷聡子，鈴木駿，梶原一洋，木村公一，高橋英機，小野悦郎：マイクロミニピッグにより作製された DMD ブタモデルの特徴と症状. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班（主任研究者：青木吉嗣）令和 5 年度班会議，東京（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター），12.19-20.2023.
- 6) 大竹正剛，塩谷聡子，鈴木駿，梶原一洋，尾崎絹代，高橋英機，小野悦郎，今村道博，青木吉嗣：DMD 遺伝子編集マイクロミニピッグ基礎情報及びキャリアメスブタの繁殖能力調査. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班（主任研究者：青木吉嗣）令和 5 年度班会議，東京（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター），12.19-20.2023.
- 7) 邦武克彦，本橋紀夫，鈴木穰，青木吉嗣：ヒト尿由来細胞のシングルセル RNAseq 解析で明らかとなった筋分化制御におけるプロテオグリカンの役割. 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班（主任研究者：青木吉嗣）令和 5 年度班会議，東京（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター），12.19-20.2023.
- 8) 芦田雪，五十嵐博中，本橋紀夫，青木吉嗣：mdx52 マウスが呈する社会性行動異常における AQP4 の役割. 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 5 年度班会議，東京都（AP 東京八重洲），10.19.2023.

V. 競争的研究費獲得状況 (Grants)

- 1) 日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業，「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」代表者：青木吉嗣
- 2) 日本医療研究開発機構・難治性疾患実用化研究事業，「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する mRNA 医薬品の探索研究」代表者：青木吉嗣
- 3) 日本医療研究開発機構・橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズ A，「筋萎縮性側索硬化症の MyoD1 変換尿由来細胞を対象にした筋指向性 siRNA の配列決定と構造最適化」代表者：青木吉嗣
- 4) 日本学術振興会・科学研究費補助金・学術国際交流事業「新規 RNA 編集酵素システム dCas13-ADAR による全長型ジストロフィン回復」代表者：青木吉嗣
- 5) 日本学術振興会・科学研究費補助金・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 Valentine WJ

- 6) 日本学術振興会・科学研究費補助金・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」 分担研究者：青木吉嗣
- 7) 日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究 C「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するヒト多能性幹細胞 Muse 細胞移植の基盤研究」 代表者：富成司, 分担研究者：青木吉嗣
- 8) 医療研究連携推進本部 横断的研究推進事業「ミニ脳による難治性筋ジストロフィーの研究モデル開発」 分担研究者：青木吉嗣
- 9) 医療研究連携推進本部 横断的研究推進事業「疾患脂質代謝物ライブラリー構築提案」 分担研究者：青木吉嗣
- 10) Army Medical Research and Materiel Command, Department of Defense, USA 「Muscle-Targeted Cell-Penetrating Peptides for Delivery of Cas9-RNPs and Modified mRNA to Dystrophic Muscle」 代表者：青木吉嗣
- 11) Defeat Duchenne Canada 「Patient iPSC-derived brain organoids as a model for cognitive phenotypes of Duchenne Muscular Dystrophy」 代表者：青木吉嗣
- 12) HORIZON2020 research and innovation programme 「Brain Involvement in Dystrophinopathies (No 847826.)」 分担研究者：青木吉嗣
- 13) スポーツ庁 ドーピング検査技術研究開発事業, 「マイスタチン遺伝子を標的とした核酸医薬効果と骨格筋応答性の検討」 代表者：本橋紀夫, 分担研究者：青木吉嗣
- 14) 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」 代表者：本橋紀夫
- 15) 持田記念医学薬学振興財団 研究助成, 「筋疾患病態解明に基づく核酸治療研究の基盤構築」 代表者：本橋紀夫
- 16) 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-PI：本橋紀夫
- 17) 日本医療研究開発機構・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
- 18) 文科省科研費 基盤研究(C), 「ヒトリンパ管内皮細胞に対する定圧刺激の影響と作用機序の解明」 分担研究者：今村道博
- 19) 新潟大学脳研究所 令和 5 年度新潟大学脳研究所共同利用・共同研究, 「神経・筋疾患の動物モデル化による病態の解析」 代表研究者：今村道博
- 20) 日本学術振興会科学研究費助成事業 研究活動スタート支援, 「運動トレーニングによる筋保護効果獲得のメカニズム解明」 代表研究者：芦田雪

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) 窪田慎治, 皆川栄子, 前田和孝, 小杉亮人 (5.6.1~)
- (リサーチフェロー) 小杉亮人(~5.5.31), 菊田里美, 江川史朗(5.6.1~)
- (テクニカルフェロー) 小倉淳, 工藤もゑこ
- (科研費研究員) Roland Philipp, 種田久美子, 中谷輝実, 盆子原紘子, 江川史朗(~5.5.31), Hasegawa Woranan(5.4.14~), CONTRERAS HERNANDEZ ENRIQUE(5.10.16~)
- (科研費研究補助員) 吉田純一郎, 中村泰子(5.10.1~), 菅井智昭(~5.4.30)
- (科研費事務助手) 大谷暢子, 三村京子
- (併任研究員) 原友紀
- (客員研究員) 伊藤翔, 井上謙一, 梅田達也, 大屋知徹, 五味裕章, 高田昌彦, 武井智彦, 戸松彩花, 富岡郁夫, Amit Yaron, 船戸徹郎, 佐藤賢哉(5.10.1~), 汲田(佐藤)和歌子(5.10.1~), 笹栗弘貴(5.10.1~), 清水美希(6.2.1~)
- (研究生/研究見習生) 太田直仁, 曾我祐太, 伊藤奈々子, 菅井智昭(5.5.1~), 白壁卓実(5.12.1~), 中村駿(5.12.1~6.1.31), Sai Koung Ngeun(6.2.1~)
- (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

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。また、本モデルにおいて、ヒト脳卒中患者と相同な上肢到達運動機能の障害を確認した。今年度は、上記の内容を総説、学会発表にて報告した。(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

ポリグルタミン病モデルマウスは運動機能障害を発症し、血液中の神経変性バイオマーカーNeurofilament light chain(NfL) protein 濃度が発症前から上昇することが明らかになった。これはヒト患者での発症前の血中NfL濃度の挙動を再現できており、これにより当モデルマウスが発症前の神経変性のモデルとして有用であることが示された。(中谷)

3) 齧歯類皮質・脊髄からの多細胞同時記録方法の開発

覚醒下随意運動中のラット頸髄から、超多チャンネル電極を用いて 100 個以上の神経細胞の活動を同時に記録することに世界で初めて成功した。また、その神経細胞集団活動のダイナミクスを、次元削減を用いて記述したところ、大脳皮質一次運動野のダイナミクスに類似していることを見出した。(小杉)

4) ネコおよび霊長類の脊髄からの多細胞同時記録

高密度多点電極を用いて神経細胞から発せられる電気信号を大規模に記録し、その信号から数百から数千の単一神経細胞の活動を抽出する手法を開発している。今年度は、霊長類の頸髄に電極を慢性的に埋め込む手法を開発し、神経細胞の活動を記録する手法を試みた。また、除脳ネコの腰髄から仮想歩行中の神経細胞活動を記録することに成功した。(前田)

5) 随意運動の制御における末梢感覚入力の役割

覚醒行動下のマカクサル延髄楔状束核から神経活動を記録し、体性感覚情報が運動時に脳幹レベルで抑制され、その抑制には大脳皮質からの運動指令が関与していることを明らかにした。研究成果は国際誌に掲載された。(窪田)

6) 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、霊長類の触覚や固有感覚に関する神経細胞を選択的に抑制することに成功した。また、覚醒下で末梢神経に光照射するための埋め込み型デバイスの開発にも成功した。(小杉)

7) 随意運動の制御における皮質一次体性感覚領域の機能

覚醒行動下のマカクサル一次体性感覚野の 4 つの細領域 (領域 1, 2, 3a, 3b) から神経活動を記録し、随意運動中には、触覚情報は領域間で一貫して抑制されるのに対して、固有感覚情報は領域 2 でのみ抑制されないことを明らかにした。また、これらの細領域では、動的な運動中の感覚情報は、静的な運動中よりも強く抑制されることを見出した。(吉田)

8) サル身体変化に伴う中枢神経系の適応機構

We have conducted an experiment involving a monkey, recording both electromyography (EMG) signals from various forearm muscles and electrocorticography (ECoG) signals from the sensory-motor cortex and supplementary motor area. These recordings were made while the monkey performed a grasping task, both pre- and post-tendon surgery. The surgery involved an antagonistic muscle pair in the forearm (EDC and FDS) that controls grasping.

The EMG signals provided data on the electrical activity of the muscles used in grasping, while the ECoG signals gave us insight into the brain's electrical activity. We also collected behavioral data using four high-speed cameras to analyze movement kinematics and detect post-surgery changes in movement patterns.

Our data is currently being shared and analyzed in collaboration with Dr. Francisco Valero-Cuevas at the University of Southern California. We're also training two additional monkeys for similar tendon surgeries. Post-surgery, we will continue recording their EMG and ECoG signals during the grasping task. We anticipate changes in the coherent EMG

and ECoG signals post-surgery, which we hope will enhance our understanding of brain adaptation to musculo-skeletal system changes. (Roland Philipp)

9) 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・DRG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、大脳皮質へのAAVベクター注入実験をそれぞれ行った。楔状束核へ投射する大脳皮質、脊髄、DRG神経細胞の領域とその割合、皮質楔状束細胞、皮質脊髄細胞の投射先分布をそれぞれ明らかにした。(窪田)

10) ウィ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、ポリグルタミン病原因遺伝子を小脳プルキンエ細胞特異的に発現させることに成功した。さらに行動量の変化や運動失調の出現を経時的に記録し評価するため、日内活動量の計測および梯子登行課題を実施した。性成熟後には、プルキンエ細胞の脱落や変性を検索するため病理組織学的解析を行った。(工藤)

11) アルツハイマー病モデルマーマーモセットの開発

アルツハイマー病モデル遺伝子改変マーマーモセットの作出と表現型解析を行っている。これまでに獲得した個体を対象に生化学バイオマーカー(脳脊髄液中および血中アミロイドβなど)、画像バイオマーカー(アミロイドPETなど)、睡眠-覚醒パターン評価などを用いた経時的な解析を通じてモデルとしての妥当性評価を進めており、複数のバイオマーカーが陽性である個体を複数同定した。(皆川)

12) 神経変性疾患の病態修飾因子としての睡眠の役割の解析

神経変性疾患患者に共通して出現する睡眠の異常と神経変性疾患病態の双方向的関係性に着目した研究を進めている。患者特有の睡眠の異常をマウスに誘導できる独自の装置を活用し、睡眠の異常が神経変性疾患モデルマウスの行動表現型と脳病理を悪化させることを明らかにした。また睡眠の異常に伴う神経変性疾患リスクの変動を反映するバイオマーカーの同定に向けて、前述のマウスの血液・脳脊髄液や、NCNPバイオバンク検体に登録された睡眠の異常をもつ神経変性疾患患者の脳脊髄液などを活用した網羅的解析を進めている。(皆川)

Ⅲ. 社会活動

部長の関は、国際学会 Neural Control of Movement の 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。

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。

室長の皆川は、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会の Education Committee メンバーとして医療者、患者・家族・介護者、研究者、一般市民等に対するこれらの疾患の教育と普及に努めた。日本神経学会脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会委員としてガイ

ドライン改訂作業に従事した。日本認知症学会の若手研究者育成委員会委員，日本睡眠学会の若手の会世話人として，若手研究者向けの研究会の運営等を通じて若手研究者育成に努めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kubota S, Sasaki C, Kikuta S, Yoshida J, Ito S, Gomi H, Oya T, Seki K: Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. Cell Report. 113884, March, 2024
- 2) Tomatsu S, Kim G, Kubota S, Seki K: Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action. Nature Communications 14:6537, October, 2023
- 3) Kohri N, Ohta M, Kousaku H, Minakawa EN, Seki K, Tomioka I: Optimization of piggyBac transposon-mediated gene transfer method in common marmoset embryos. Plos One. June, 2023
- 4) Ueda T, Takeuchi T, Fujikake N, Suzuki M, Minakawa EN, Ueyama M, Fujino Y, Kimura N, Nagano S, Yokoseki A, Onodera O, Mochizuki H, Mizuno T, Wada K, Nagai Y: Dysregulation of stress granule dynamics by DCTN1 deficiency exacerbates TDP-43 pathology in Drosophila models of ALS/FTD. Acta Neuropathologica Communications. 12 : 20, February, 2024

(2) 著書

- 1) 関和彦 (編集) : 生理学用語ハンドブック, 丸善出版, 2024年3月

(3) 総説

- 1) 小杉亮人, 船戸徹郎, 関和彦: 脳卒中に伴う上肢運動機能障害の神経機構と, それに基づく新たな機能回復評価方法の確立. Jpn J Rehabil Med, 754-761, 2023年9月
- 2) 皆川栄子: 睡眠障害 (IV. パーキンソン病の治療 パーキンソン病の非運動症状とその対応). 日本臨牀 81(8) :1252-1258, 2023年8月

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦 : 霊長類における体性感覚運動統合の神経メカニズム. 京都大学ヒト行動進化研究センター国際脳科学シンポジウム, 愛知, 3.17, 2024
- 2) Seki K: Somatosensory gain modulation in primate hand movement. Sensorimotor circuits for limb control, 沖縄, 3.5, 2024
- 3) Seki K: Neural adaptation to a physically-modified body in non-human primates. The 2nd International Symposium on Hyper-Adaptability 2023, 京都, 10.28-29, 2023
- 4) Philipp R, Uchida N, Ohta N, Oya T, Hara Y, Funato T, Seki K: Neural Adaptation in

Response to Tendon Transfer in the Primate Forearm. Part I: Amplitude and Temporal Features of EMG Patterns During a Grasping Movement. The 2nd International Symposium on Hyper-Adaptability 2023, 京都, 10.28-29, 2023

- 5) Seki K: Session # 4: Sensorimotor Integration, “Centrally generated presynaptic inhibition selectively modulates proprioceptive and tactile reafferent signals at the spinal cord of behaving monkeys.” Motor Control: Spinal Circuits and Beyond2023, イギリス, 6.22, 2023
- 6) Seki K: Special Lecture II “Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant way of assessing stroke.” 26th Thai Neuroscience Society International Conference, タイ, 6.9, 2023
- 7) Seki K: Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive ataxic symptom. TNS 26 & IBRO-APRC Associate School 2023, タイ, 6.8, 2023
- 8) 皆川栄子: 睡眠による生理作用の分子基盤に立脚した健康寿命延伸戦略の創出. 第45回日本分子生物学会年会 シンポジウム 3PS-01 「生老病死の疾患分子病態学の新展開」, 神戸, 12.8, 2023
- 9) 皆川栄子: 「良い眠り」を活用した 認知症病態制御の可能性. New Horizons of Neurology Kyoto, 京都, 12.1, 2023
- 10) 皆川栄子: 睡眠による生理作用の分子基盤に立脚した健康寿命延伸戦略の創出. 第96回日本生化学大会 シンポジウム 3S06a 「生老病死における疾患生化学の新展開」, 福岡, 11.2, 2023
- 11) 皆川栄子: 認知症の病態制御因子としての睡眠. 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会 シンポジウム 28 「認知症と睡眠」, 横浜, 9.15, 2023
- 12) 皆川栄子: 公募シンポジウム 「Differential scales of proteostasis regulation and neurodegenerative diseases 神経変性疾患を読み解く多層的な脳プロテオスタシス」
“Accumulation of neurodegenerative disease-related proteins via sleep abnormalities and their clinical significance.” 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/第66回日本神経化学学会大会 合同大会, 神戸, 7.8, 2023
- 13) 皆川栄子: 睡眠異常へのアプローチ ～疾患進行と睡眠異常の双方向的関係性をふまえて～. Parkinson’s Disease Therapeutic Symposium 2023～人生100年時代のPD治療を考える～, 4.2, 2023
- 14) 窪田慎治: 認知症モデルマーマーモセットの産出と評価, 第5回サル脳新技術研究会, 京都, 3.2, 2024

(2) 国際学会

- 1) Kosugi A, Koizumi M, Kawanobe A, Nogami N, Kojima S, Saga Y, Saito Y, Nakatani T, Owari K, Seki K: Revealing progressive motor impairment in a transgenic marmoset model of polyglutamine disease. Neuroscience 2023, アメリカ合衆国, 11.12, 2023
- 2) Egawa S, Kosugi A, Maeda K, Yaron A, Seki K: Neuropixels recording in the Spinal Cord of Behaving Rats (High-density neural recording reveals cervical spinal cord neuronal

- circuits in awake behaving rats). Neuroscience 2023, アメリカ合衆国, 11.12,2023
- 3) Minakawa NE, Kohri N, Nakatani T, Ogura J, Shidahara M, Ikegami K, Kawanobe A, Nakamura Y, Kosugi A, Yagihara H, Gaowa S, Takeuchi T, Saito Y, Kato K, Tomioka I, Seki K: Generation of a transgenic common marmoset model of Alzheimer's disease. Neuroscience 2023, アメリカ合衆国, 11.12, 2023
 - 4) Yoshida J, Kubota S, Seki K: Development of a novel behavioral task paradigm for somatosensory-guided motor learning in macaque monkeys. The 2nd International Symposium on Hyper-Adaptability 2023, 京都, 10.28-29, 2023
 - 5) Minakawa EN, Kohri N, Nakatani T, Ogura J, Shidahara M, Ikegami K, Kawanobe A, Nakamura Y, Kosugi A, Yagihara H, Gaowa S, Takeuchi T, Saito Y, Kato K, Tomioka I, Seki K: Towards Establishment of a transgenic common marmoset model of Alzheimer's disease. 2023 Marmoset Bioscience Symposium, アメリカ合衆国, 11.9, 2023
 - 6) Kosugi A, Kudo M, Inoue K, Takada M, Seki K : Optogenetic activation of somatosensory afferents in non-human primates by systemic AAV administration. Motor Control: Spinal Circuits and Beyond 2023, イギリス, 6.20-6.23, 2023
 - 7) Kubota S, Kudo M, Kikuta S, Yoshida J, Oya T, Seki K : Modulation of somatosensory signals through a cortico-cuneate pathway during voluntary hand movement. NCM2023, カナダ, 4.17-4.21, 2023
 - 8) Ota N, Philipp R, Hara Y, Funato T, Seki K: Analysis of muscle activity related to long-term adaptation after tendon-transfer in a macaque monkey. NCM2023, カナダ, 4.17-4.21, 2023
 - 9) Maeda K, Hikosaka O: Predictive Activation of Amygdala Neurons during Sequential Environmental Changes. Neuroscience 2023, アメリカ合衆国, 11.13, 2023

(3) 一般学会

- 1) Philipp R, Ohta N, Takayama Y, Hara Y, Funato T, Seki K : Neural adaptation in response to a tendon cross-union of an antagonistic muscle pair in the forearm of the macaque: An EMG and EGoG study. 第46回日本神経科学大会, 宮城, 8.3, 2023
- 2) Yoshida J, Kubota S, Kikuta S, Seki K : Modulation of sensory evoked potentials in the sensory motor cortex during voluntary movement. 第46回日本神経科学大会, 宮城, 8.2, 2023
- 3) Nakatani T, Kosugi A, Tatebe H, Tokuda T, Wild EJ, Nakamura Y, Noguchi S, Koizumi M, Kawanobe A, Kojima S, Saito Y, Nogami N, Owari K, Nagai Y, Tomioka I, Minakawa EN, Seki K : Longitudinal assessment of serum neurofilament light chain levels during disease progression from asymptomatic to symptomatic phase in polyglutamine disease model marmosets. 第46回日本神経科学大会, 宮城, 8.3, 2023
- 4) 宮崎将行, 八木原紘子, 藤田寛美, 山門穂高, 和田圭司, 皆川栄子: 慢性的な中途覚醒の増加は前駆期パーキンソン病モデルマウスの病態進行を加速させる. 第42回日本認知症学会学術集会, 奈良, 11.24-11.26, 2023

- 5) 宮崎将行, 八木原紘子, 藤田寛美, 山門穂高, 和田圭司, 皆川栄子: 慢性的な中途覚醒の増加は前駆期パーキンソン病モデルマウスの発症を早期化させ α -シヌクレイン病理とドパミン神経細胞脱落を悪化させる. 日本睡眠学会第45回定期学術集会・第30回日本時間生物学会学術大会 合同大会, 横浜, 9.15-9.17, 2023
- 6) Miyazaki M, Yagihara H, Fujita H, Yamakado H, Wada K, Minakawa EN: Chronic sleep fragmentation induces earlier development of prodromal symptoms and phosphorylated α -synuclein pathology in prodromal Parkinson's disease model mice. 第46回日本神経科学大会, 宮城, 8.1-8.4, 2023
- 7) Miyazaki M, Yagihara H, Fujita H, Yamakado H, Wada K, Minakawa EN: 慢性的な中途覚醒の増加は前駆期パーキンソン病モデルマウスの前駆症状出現と α -synuclein 病理を促進する. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 大阪, 7.20-7.22, 2023
- 8) Miyazaki M, Yagihara H, Fujita H, Yamakado H, Wada K, Minakawa EN: Chronic sleep fragmentation accelerates prodromal disease course in Parkinson's disease model mice. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 5.31-6.3, 2023

(4) その他

- 1) 小杉亮人, 佐賀洋介, 工藤もえこ, 小泉昌司, 梅田達也, 関和彦: 再現性の高い非ヒト霊長類脳卒中モデルの作出とその運動機能の回復経過. 第29回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 千葉, 10.21, 2023
- 2) Kubota S, Kudo M, Kikuta S, Yoshida J, Oya T, Watakabe A, Inoue K, Takada M, Seki K: Modulation of cutaneous sensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. Sensorimotor circuits for limb control, 沖縄, 3.5, 2024
- 3) 皆川栄子: 「多臓器/多細胞ネットワークを活用した認知症発症予防因子の探索」. 「共創の場」第29回若手人材育成セミナー, オンライン, 1.19, 2024
- 4) 皆川栄子: 神経形状に内在する機能を解き明かすシミュレーション. 数学と脳科学の連携に向けたワークショップ. 東京, 12.28, 2023
- 5) 江川史朗: High-density neural recording reveals populational dynamics of the cervical spinal cord in rats performing target-reaching task. Sensorimotor circuits for limb control, 沖縄, 3.6, 2024

3. 班会議発表

- 1) 窪田慎治, 工藤もえこ, 吉田純一郎, 菊田里美, 梅田達也, 関和彦: 皮膚感覚への注意に応じた感覚情報処理, 第6回深奥質感領域班会議, 愛知, 9.27-9.29, 2023.
- 2) 窪田慎治: 認知情報に基づく触感覚認識とその背景にある神経機構の解明, 第7回深奥質感領域班会議, 兵庫, 3.14, 2024.
- 3) 皆川栄子: 神経変性疾患モデルマウスにおける環境要因の影響の解析, 開発費班会議, オンライン, 11.20, 2023.
- 4) 皆川栄子: 認知症モデルマーマーモセットの産出と評価, 革新脳分科会 THE FINAL, 東京, 3.17-

3.18, 2024.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 霊長類モデル動物を用いた脳神経機能及びその疾患に関する基盤的研究 研究代表者 関和彦
- 2) 日本医療研究開発機構(AMED) 認知症モデルマウスの産出と評価 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) 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ウス: 繁殖・飼育・供給方法に関する研究 研究分担者 関和彦 窪田慎治
- 6) 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
- 7) 日本医療研究開発機構(AMED)LEAP 運動機能の増進から健康長寿を高めるシーズとモデル開発 研究分担者 関和彦
- 8) 日本医療研究開発機構(AMED)難治性 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 研究分担者 関和彦
- 9) 精神・神経疾患研究開発費 疾患横断的なニューロモデュレーション効果の評価系確立 研究分担者 関和彦
- 10) 科学研究費補助金(基盤研究(B)) 小脳による予測的な運動の制御を可能にする神経機構の解明 研究代表者 窪田慎治
- 11) 科学研究費補助金(学術変革領域研究(A)) 認知情報に基づく触感覚認識とその背景にある神経機構の解明 研究代表者 窪田慎治
- 12) JST 創発的研究支援事業 睡眠による生理作用の分子基盤に立脚した健康寿命延伸戦略の創出 研究代表者 皆川栄子
- 13) 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 「睡眠の質の低下」が惹起する多臓器円環の変容の指標となるバイオマーカー分子の探索 研究代表者 皆川栄子
- 14) 科学研究費補助金(基盤研究(B)) エクソソームによるタンパク質クリアランス機構の解明と病的意義 研究分担者 皆川栄子
- 15) 科学研究費補助金(基盤研究(B)) アルツハイマー病の超早期診断に向けたマルチバレント PET トレーサーの開発 研究分担者 皆川栄子
- 16) 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
- 17) 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

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5年度の人員構成は以下の通り。

（管理室長）山本 和弘

（テクニカルフェロー）刘 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：刘テクニカルフェローは、動物実験を行なうにあたって必要となるマウス・ラット胚操作業務を、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・ラット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。
- 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長及び事務員として活動し、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、同委員会の適切な運営に協力した。加えて、日本医薬情報センター（JAPIC）による神経研究所付属の全ての実験動物研究施設の外部認証を取得するため、JAPIC 動物実験実施施設認証センターへの提出資料の作成、及び実地調査時における JAPIC 調査員への対応を実施し、実験動物研究施設の外部認証取得に貢献した。

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幹事として、同協議会の運営に携わった。

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。

【2023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

森田俊介，吉岡勇太，高橋敦史，阿久戸美咲，宮浦真愛，南條彩月，遠藤柚月

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。具体的には採血，投与，超音波エコー診断，X線撮像，脳脊髄液採取，各種麻酔処置（MRI，PET，CT撮像時麻酔管理等），精液採取等である。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

- 1) 齋藤亮一：日本のマーモセットの由来と変遷，第13回日本マーモセット研究会大会（NCNPユニバーサルホール） 2.20.2024

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 齋藤亮一，片貝祐子：原因不明の貧血症に対する対症療法と経過の紹介，第31回サル疾病ワークショップ（Shimazu Tokyo Innovation Plaza） 7.29.2023
- 2) 西谷翔，片貝祐子，鈴木優介，高橋淳史，森田俊介，阿久戸美咲，宮浦真愛，南条彩月，齋藤亮一：コモンマーモセットの下痢に対する給餌ペレット形態の影響，第31回サル疾病ワークショップ（Shimazu Tokyo Innovation Plaza） 7.29.2023

(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業務としている。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。

当管理室は管理室長の加藤が放射線取扱主任者として教育関連、点検、書類作成等の安全管理業務を行っている。また、委託業者、財務経理課と協力し、定期的な安全管理評価業務を行っている。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、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。

管理室長	加藤 孝一
研究員	橋戸 和夫
研究補助員	石田 浩子
客員研究員	小幡 英章
	須藤 貴史
研究生	本田 善孝
	江藤 太亮

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（ヴァーチャルまたは PET 関連実習）、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。使用前教育と再教育は本年度も引き続きリモートで行った。廃棄物の引渡しは令和 6 年 1 月 10 日に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 4 本、焼却用ヘパフィルター 5 枚、焼却用プレフィルター 5 枚を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、モデル動物開発研究部、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

該当なし

2. 学会発表

国際学会

Kato K, Ogura J, Funasaka M, Minakawa N E, Seki K, Kumamoto T: Modification of the synthesis of ^{18}F -labeled FC-119S for our automated synthesizer, 25th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Honolulu, HAWAII, USA, May 22-26,2023.

3. 競争的研究費獲得状況

1. 科学研究費助成事業補助金 基盤研究(B)「アルツハイマー病の超早期診断に向けたマルチバレント PET トレーサーの開発」 研究代表者 加藤孝一
2. 科学研究費助成事業基金 基盤研究 (C)「中脳辺縁ドーパミン神経系の鎮痛機序とその可塑性に関する研究」 研究分担者 加藤孝一
3. 日本医療研究開発機構「認知症モデルマウスの産出と評価」 研究分担者 加藤孝一
4. 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

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)なら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 5 年度においては 8 月を除く各月初旬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うとともに、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図り、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きたが、令和 4 年 2 月 14 日にブタ飼育を可能とする施設利用細則の改定が行われた。令和 6 年 3 月 14 日の委員会では、施設利用細則の改訂が審議され、3 月 25 日の神経研究所部長会において承認された。また、委員会では筋ジストロフィー犬およびマイクロミニピッグの飼育・繁殖状況や狂犬病予防接種免除の届出、豚熱ワクチンの定期接種について報告がなされた。令和 5 年度中に実施された研究課題は 8 題であった。令和 6 年 3 月現在、委員は山本和弘、齋藤亮一、林晋一郎、井上健、間野達雄、若月修二、野口潤、宮下聡、田辺章悟、今村道博と青木である。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 青木吉嗣)

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、10 回の委員会を開催した。霊長類の飼育管理使用ガイドライン及び霊長類研究施設利用ガイドブックの改訂、外部から NCNP に搬入する動物の検疫について、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、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：56人（昨年度：66人）。

使用RI量：本館地下一階では、 ^3H と ^{125}I を使用した実験が行われた。動物画像解析施設では ^{11}C , ^{18}F の製造・使用量は前年度からわずかに減少したが一年を通してPETの撮像実験が行われた。

定期検査等：本年度9月に施設の定期検査・定期確認を受け合格した。また法改正に伴い予防規程の改定を行った。

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実験の申請があった場合、および環境測定等の時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。

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	R4年度(2022)	R5年度(2023)	増減
^{32}P	0.0	0.0	0.0
^3H	24.2	65.9165	41.7165
^{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	0.008	0.14	0.132
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
年間総使用量 (本館)	24.208	66.0565	41,8485
^{11}C	953,800.0	797,443.2	-156,356.8
^{18}F	523,684.0	483,570.0	-40,114
年間総使用量 (動物画像)	1,467,484.0	1,282,013.3	-196,356.8

放射線業務従事者数

R4年度(2022)	66人	(年度末人数)
R5年度(2023)	56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。この業務の任には令和 5 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。電顕を用いた病態生化学研究部との共同研究が、Nature Communications 誌で発表された (Dewa et al., 2024)。疾病 5 部との共同研究が、PLOS ONE 誌で発表された (Numata-Umematsu et al., 2023)。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

神経研究所「病原体等安全管理規定」に基づき、神経研究所において感染実験が安全に実施されるよう運営を行なっている。令和 6 年度の課題は継続 1 件である。

(感染実験安全委員会委員長 橋本唯史)

組換え DNA 実験安全委員会

「遺伝子組み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 実験内部規則に則り、神経研究所において組換え DNA 実験が安全に実施されるよう運営を行なっている。令和 5 年 9 月 22 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。令和 5 年度中に変更申請された課題は 19 件で、令和 6 年度申請され承認を受けた課題は継続課題 27 件であった。令和 5 年 4 月時点での委員は、橋本唯史、井上高良 (兼組換え DNA 実験安全主任)、大木伸司、若月修二、本橋紀夫、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 橋本唯史)

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。不定期に図書委員会関係者による会議が開催され、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

企画戦略局長を委員長とする 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 以来 NCNP でも普及した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ぐと共に、SINET 高速化への対応を行った。

(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。

(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

動物画像解析施設では、サイクロトロンで生成した短寿命 RI を分子の中に取り込んだトレーサーを用いた PET (Positron Emission Computed Tomography) により、in vivo での画像化を利用して遺伝子情報の最終的な表現形である生体内関連反応の解析などを行う研究が行われている。動物画像解析施設は各部局では取扱い困難なこれらの大型機器を利用する共同実験施設であり、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 トレーサーの合成、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。

サイクロトロン、およびその運転に関する保守契約は 5 年間で締結しており、今年度はその初年度であった。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いたが、供給が困難な部品が多数あり修理不能となる可能性が高くなったことから、次年度以降は契約を見直し、保守契約を結ばず、点検のみの契約として申請を行い承認された。

撮像実績に関しては、今年度は 84 件と前年度から減少したが、これは半減期の長い^[18F]のトレーサーの撮像が増えたことにより、合成機会が制限されたことによるものと思われる。本件については、令和 6 年度中に^[18F]トレーサーの合成環境を整え対処する予定である。使用動物は、マウス・

ラット、マーモセットで、特にマーモセットは外部からの個体を撮像するなど、安定した PET 撮像実験を行う環境が整っている。

今年度は一般的な画像解析ソフトとして世界中で利用されている PMOD を購入し、利用者の PET 画像撮像後の研究体制についても整えた。

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、モデル動物開発研究部、RI 管理室が研究を行った。

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
2019	64
2020	42
2021	135
2022	116
2023	84

（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 55 件、継続申請（変更を含む） 36 件の計 99 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つたが、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 5 年 11 月 2 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 6 年 3 月現在、委員は荒木敏之（副委員長）、田辺章悟、野口悟、伊藤雅之、土肥栄祐、株田智弘、井上高良、加藤孝一、川内大輔、野口潤、大木伸司、峰岸かつら、山本和弘、齋藤亮一、富山健一、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を受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-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できる。
- 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22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5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	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 特任教授	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(JCHO) 理事	神経分野
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	高橋 孝雄 新百合ヶ丘総合病院 発達神経学センター センター長・名誉院長 慶應義塾大学 名誉教授	発達障害
専門委員	高橋 良輔 京都大学大学院医学研究科脳神経内科 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	福田 正人 群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授	神経精神医学
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	厚生労働省精神・障害保健課	
行政委員	厚生労働省難病対策課	

令和5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	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	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 児童・予防精神医学 部長 住吉 太幹 研究部	52,310,000	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	9,290,000	〃	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	17,090,000	〃	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 部長 高橋 祐二 診療部	16,500,000	〃	11
	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 部長 荒木 敏之 研究第五部	8,420,000	〃	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 医長 本橋 裕子 療部	9,500,000	〃	5
	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) 部長 服部 功太郎 バイオリソース部	16,920,000	〃	7
	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	21,810,000	〃	15
	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 部長 星野 幹雄 生化学研究部	25,810,000	〃	16
	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 部長 佐藤 典子 部	15,910,000	〃	7
2 年度班	4-1	アディクションの病態・症候・治療に関する包括的研究	精神保健研究所 部長 松本 俊彦 薬物依存研究部	9,840,000	令和7年3月	9
	4-2	包括的精神保健サービスを実現するための協働のあり方と人材育成に関する研究	精神保健研究所 部長 藤井 千代 地域・司法精神医 療研究部	10,290,000	〃	5
	4-3	新型コロナウイルスの罹患後精神症状に関する疫学的検討	精神保健研究所 部長 西 大輔 公共精神健康医療 研究部	9,070,000	〃	4
	4-4	神経発達症の多様性の基盤となる病態解明と個性に応じた治療法の開発と普及	精神保健研究所 部長 岡田 俊 知的・発達障害研 究部	3,000,000	〃	3
	4-5	持続可能で先進的かつ適切でんかん医療と遠隔医療を用いたデータベース確立に関する研究	病院 てんかん診 部長 中川 栄二 療部	10,830,000	〃	14
	4-6	データサイエンスと計算論研究の融合による脳病態研究の推進	神経研究所 疾病 部長 本田 学 研究第七部	19,510,000	〃	11

課題番号	研究課題名	主任研究者	研究事業額(円)	終了予定年月	研究者数(人)
5-1	睡眠ポリグラフデータバンクの拡充およびこれを活用した睡眠障害・精神神経疾患の病態解明と生理学的診断マーカー・治療法開発	精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 部長 栗山 健一	10,630,000	令和8年3月	7
5-2	心的外傷後ストレス障害に対するメマンチンの有効性・安全性の検証	精神保健研究所 行動医学研究部 室長 堀 弘明	8,350,000	〃	4
5-3	認知機能, 身体機能に対する機能再建に着目したニューロモデュレーションの機序解明と臨床応用に向けての基盤整備	病院 身体リハビリテーション部 部長 原 貴敏	8,460,000	〃	9
5-4	脳構成細胞の解析技術の基盤構築に基づく神経変性・修復機構の解明研究	神経研究所 神経薬理研究部 部長 村松 里衣子	16,950,000	〃	10
5-5	筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備	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	42,440,000	〃	24
5-6	筋レポジトリーの拡充と筋ジストロフィー関連疾患の病態解明	神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野 一三	34,360,000	〃	18
5-7	疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発	神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 青木 吉嗣	28,070,000	〃	25
5-8	霊長類モデル動物を用いた脳神経機能及びその疾患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	22,950,000	〃	13
5-9	神経難病におけるナショナルセンターによる臨床開発促進のための基盤整備とレギュラトリーサイエンスの推進	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	8,370,000	〃	13

25 研究課題

総額

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38号(通巻46号)令和5年度

発行 令和6年3月31日
発行者 岩 坪 威
編集者 橋 本 唯 史
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
