

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 39 号 (通巻 47 号)

令和 6 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2024—————

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 39 号 (通巻 47 号)

令和 6 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6年度 神経研究所構成員（表2）	5
4. 令和6年度 神経研究所セミナー及び講演会（表3）	9
5. 令和6年度（第46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	32
3. 疾病研究第三部	36
4. 疾病研究第四部	44
5. 疾病研究第五部	50
6. 疾病研究第六部	58
7. 疾病研究第七部	62
8. 病態生化学研究部	70
9. 微細構造研究部	79
10. 免疫研究部	86
11. 神経薬理研究部	100
12. 遺伝子疾患治療研究部	105
13. モデル動物開発研究部	117
14. 実験動物管理室	123
15. 霊長類管理室	124
16. ラジオアイソトープ管理室	126

III 委員会	129
---------	-----

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	139
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	141
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視	142
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	143
4. 令和6年度精神・神経疾患研究開発費 評価委員一覧	146
5. 令和6年度精神・神経疾患研究開発費 課題表	147

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縣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12名（特任研究部長1名を含む）、管理室長3名、室長30名（併任室長1名、特任研究室長7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30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20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300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、今年度からは現地開催を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、Duchenne型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療を挙げることができます。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。

2024 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。

< 2024 年度 > 神経研究所員が中心となった主な研究業績

- 自閉症モデルマーマーモセット脳のシナプス形態変化がオキシトシン投与で改善することを発見 (Communications Biology 2024)
- 多発性硬化症の難治化に関連する“異型”腸内細菌株を発見 (Cell Reports 2024)
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対し、エクソン 44 スキップ薬『ブロギジルセン』がジストロフィンを回復することを実証 (Cell Reports Medicine 2024)
- AUTS2 遺伝子による小頭症発症のメカニズムを解明 (EMBO Journal 2024)
- 脳の免疫細胞がシナプスを選択的に除去する仕組みを解明 (Nature Communications 2025)

これからの展望

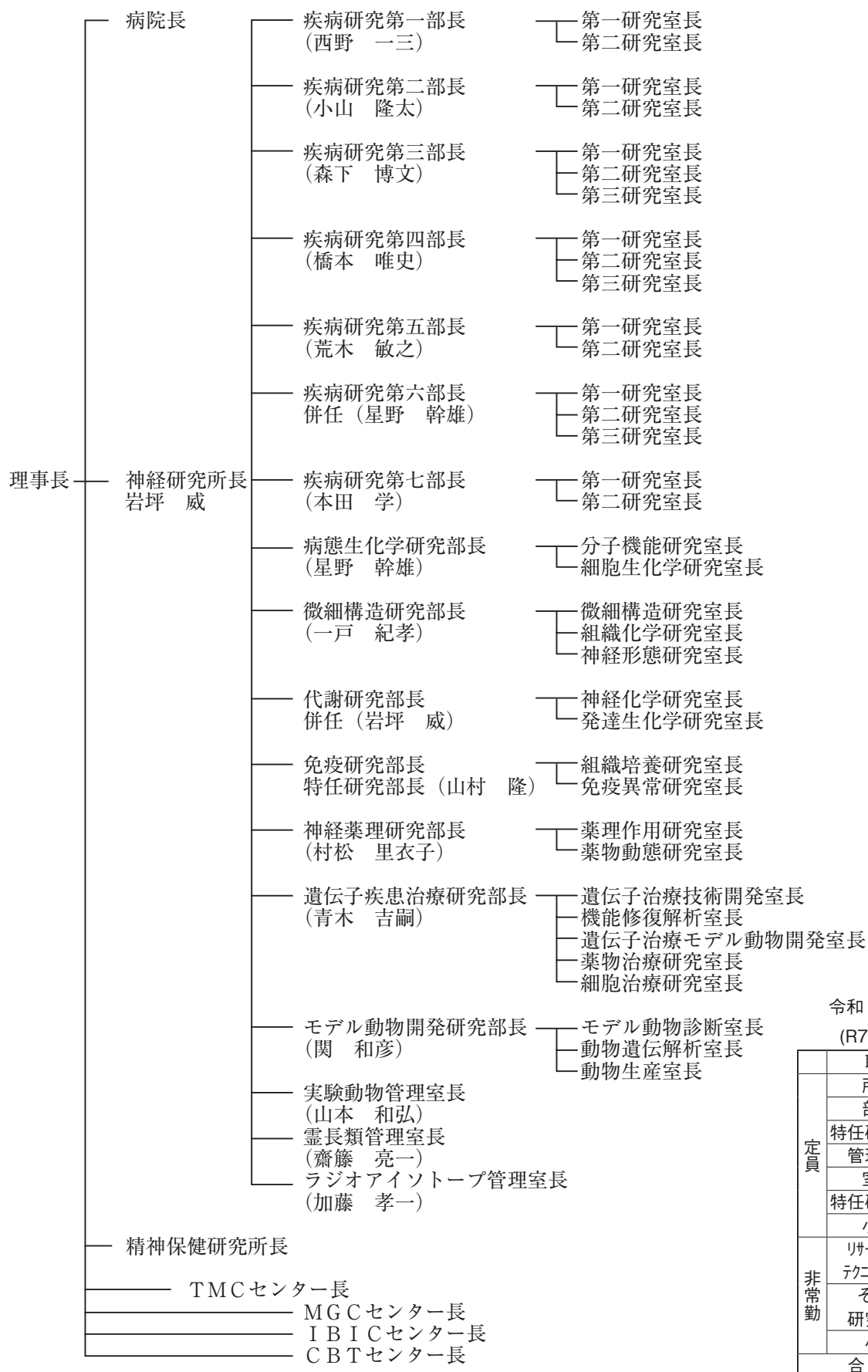
生命科学の分野では、分子生物学の勃興とともに要素還元的な研究、すなわち生体機能や疾患を説明できる(単一)分子の同定を目標とするが発展を遂げてきましたが、「脳」や「心」を理解し、脳の疾患を克服するにはそれだけでは十分でなく、神経ネットワークなどの複雑で巨大なシステムに対するアプローチも必要となります。「人間」や「生命」は脳神経系とともに複雑系の代表例ともいえましょう。今後、情報科学や Artificial Intelligence などの先端的学問を積極的に取り入れ、人間の理解に向けたイノベーションを生み出す必要があります。特筆すべきこととして、2025 年度に新営される新・研究所 2 号館の 1 階の一部に“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。

2025 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6年度職員数
(R7.3.31 現在)

	職名	職員数
定員	所長	1
	部長	11
	特任研究部長	1
	管理室長	3
	室長	22
	特任研究室長	7
	小計	45
非常勤	リサーチフェロー	34
	テクニカルフェロー	
	その他研究員等	86
	小計	120
	合計	165

3. 令和6年度 神経研究所構成員 (表2)

所長：岩坪 威

部名・部長 ○特任研究部長	室長 ○特任研究室長	併任研究員	客員研究員	研究員 ○特任研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費研究補助手	○セクター研究補助員 セクター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
所長室 岩坪 威			新美 芳樹 佐藤 謙一郎 岩井 晃彦 (6.18～)	藤井 秀太			○笹 和紀 ○近松 あかね (4.11～) ○増田 智子 (9.12～)		西村 恭世 (4.9～10.6)			
疾病研究第一部 西野 一三	野口 悟 林 晋一郎	斎藤 良彦 山中 愛 Francia Victoria A. De Los Reyes	高橋 正紀 中森 雅之 竹田 哲也 栗屋 智成 杉江 和馬 平澤 恵理 遠藤 ゆかり 鈴木 重明 Jantima Tanboon 村上 てるみ ELSHA MABOUD ESHERIF ADDEREMAN WILHELM 久保田 暁 (8.1～)		島崎 隼 UY GENEVIEVE GUCCI GRACE CAPSPISAN 八戸 由佳子	吉岡 和香子 ○加藤 美恵 ○江口 加代子 ○今野 由美					○小川 恵 ○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 平岡 洋介 大久保 真理子 西森 祐佳子 小巻 爽吾 (7.10～) 古部 良介 (7.10～) Lingya Qiao (9.1～) JI GUANG (12.1～) 堀見 颯太 (1.6～3.6) 天野 秀一朗 (1.6～3.6) Anantachai Tonprasert (3.1～) Poranat Lapdech (3.1～)
疾病研究第二部 小山 隆太	安藤 めぐみ								原田 千春			
疾病研究第三部 岩坪 威 (兼任) (～10.6) 森下 博文 (10.7～)	土肥 敬祐 三村 喬生 (9.1～) 服部 功太郎(併任)	堀 弘明 小川 貴太郎	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 (～10.6) 三村 喬生 (～8.31) 結城 篤子 (12.19～) 松本 惇平 (7.1.1～)		吉武 壽平 (10.7～) 小池 宏幸 (1.1～)	PABEZ MD SURVER ALAM (～6.30)	○西村 恭世 (12.1～) ○山本 いづか (7.1.1～)		西村 恭世 (10.7～11.30)		河内 貴弘 (～2.28)	石田 一希 吉田 冬子
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 富山 龍一 石井 香織 (1.1.1～)	永井 義隆 武内 敏秀 相澤 修 齊藤 勇二 鈴木 一詩 渡部 博貴		株田 千華 内上 寛一 酒井 了平 (～8.31)	藤井 伸宏 宮崎 良太 ○藤田 寛美 ○村上 美和子 ○菊地 寿枝 ○原 佳子	○田中 留理子		酒井 了平 (9.1～)			大和 遼 柳松 文子 松本 千尋 高橋 昌幸 Conu Viorica Raluca 藤原 悠紀 田中 麻衣子 小牧 之泰 藤原 大祐也 岸野 祐也 (7.10～) ○張 潤祺 ○木原 花野

部名・部長 ○特任研究部長	室長 ○特任研究室長	併任研究員	客員研究員	研究員 ○特任研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○セクター研究補助員 セクター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 尾崎 心 (8.1～) ○徳永 慎治		渡邊 将平 長野 清一 宮川 剛 北條 浩彦		船越 政史 三宅 俊太郎 外山 英和	○古野 暁子 ○柴田 恵 ○湯本 晶子	○深井 幸子	○島崎 由美子			荒木 匡 今井 美沙 北川 紗雪 梶 千津子 鈴木 宏明 ○大倉 津矢子 ○菅野 恵美香 ○秋元 裕二 (7.1～)	補松 有里佳 加門 正義 長山 建 大野 萌 加門 啓子 山下 萌 氏家 悠佳
	疾病研究第六部 星野 幹雄 (併任)	井上 高良 ○大木 伸司	吉川 貴子		井上 由紀子	○小池 絵里子 ○浅見 淳子						堀田 真由子 ○吉満 優太郎
疾病研究第七部 本田 孝	山下 祐一 高橋 雄太 (11.15～) ○出井 勇人	関口 敦 (7.1～)	仁科 エミ 清水 昭 日下 琢雅 宮本 順 (6.1～)	○立森 久照	宗田 卓史 河合 穂枝 ○渡邊 有晴 (7.1～)	小島 大樹 山口 博行 品川 和志 ○青木 滯 ○増田 早哉子 (12.1～)			赤迫 こずえ		出井 勇人 (～11.14)	内田 裕輝 城ヶ崎 小都 棚木 美咲 野寺 真里花 漕 建東 (～10.31) 周 周 黒崎 隼平 高村 恒人 (8.1～) ○山下 慧悟 ○宮野 ゆりあ 名護 ひなた (9.1～) 藤森 向咲 (12.2～)
病態生化学研究部 星野 幹雄	宮下 聡 大輪 智雄 (7.1～) ○伊藤 雅之 (11.1～)	三輪 秀樹 上條 諭志 井上 健	有村 奈利子 川内 大輪 田谷 真一郎 (～5.13) 鈴木 禎史 (10.10～) 稲田 仁 (1.1～)	伊藤 雅之 (～10.31)	嶋岡 可純 吳一 透真 橋詰 足立	稲田 仁 (～12.31) 北見 欣一 田畑 健士郎 鈴木 禎史 (～9.30) 李 珩 ○清田 三夏子 (～9.30) ○長谷川 生子 ○西谷 佳代 ○池田 真紀子 ○三島 玲子 ○代 紅梅 ○磯貝 恵理子 (7.29～) ○堀川 優子 (9.1～)	○山口 希 ○山田 恵里 (～5.6) ○中澤 愛 (9.1～10.17) ○鶴巻 由佳 (1.1～)	○高山 明美				陶山 京香 小松 奏子 紀 开元 田部 直央 藤山 知之 早瀬 日本子 大輪 智雄 (～6.30) 諏訪間 瑠夏 王 万晨 (～5.31) 肖 知頤 (～5.31) 水野 美波 ○大倉 未優 ○佐藤 馨将 ○依坂 綾音 (5.14～) 石井 隆企 (9.9～11.30) 何 殊豆 (10.1～) 芳賀 直輝 (10.1～)

部名・部長 ○特任研究部長	室長 ○特任研究室長	併任研究員	客員研究員	研究員 ○特任研究員	リサーチフェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	セクター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
微細構造研究部 一戸 紀孝	野口 潤 渡邊 恵	住吉 太幹	川合 伸幸 肥後 剛康 小松 三佐子 阿部 央 佐々木 哲也 中神(池田)明子 山口 和彦 黒谷 享 松田 真悟 中垣 俊雄 宮下 まどか 松元 和樹 飯島 Rui Gong (10.1～)		中村 月香 長谷川 有美 白石 涼子	○磯田 季紗 ○佐藤 知子 (～2.28) ○土屋 明子		浅井 ひぢり			安江 みゆき 代田 惇朗 Christen Lin (11.11～)
免疫研究部 (欠)		林 幼偉 勝元 敦子 佐藤 和貴郎 大木 伸司	宮本 勝一 高橋 和也 田川 朝子 尾上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子 木村 公俊 荒木 学 張 晨陽 門脇 淳 近藤 晝之 (5.1～)		葉 姿汝 Shanthappa Manu Malahalli 天野 永一朗	木村 敦子 竹尾 明子 山口 広美 Benjamin J. Raveney ○古藤 千春 ○井上 桐 ○佐々木 博世			竹脇 大貴 高橋 文緒 ○古澤 雅子	松岡 貴子 金澤 智美 義手 美彩子 土居 芳充 堀内 碧 荒武 由利子	
○山村 隆											
遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣	本橋 紀夫 藤岸 かつら ○富成 司	森 まどか (～8.12) 本橋 裕子 瀧澤 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 篠原 恭介 柴崎 浩之 (5.1～)	今村 道博	Chaitra Sathyaaprakash 邦武 克彦 小野 洋也 (9.1～)	竹内 総理 ○寺田 玲子 ○大久保 陽子 ○寺村 葉津子 ○白樹 早織 ○藤田 由依 ○森 智子 (6.1～) ○中村 葉子 (9.1～9.30)	○藤本 眞美 (6.1～)	○森 智子 (～5.31)	渡辺 直樹 田中 風樹 岡田 直樹 芦田 雪 若林 圭作 (6.1～) 小黒 裕嗣 (9.1～)	鈴木 友子 空原 優子 Du Xuan まやがす・エリ・ギン・エミ 住谷 英理子 橋本 泰昌 飯嶋 雄太 國石 洋 中嶋 花緒 酒井 敬史 松本 和樹 佐藤 充人 大矢 詩乃 立堀 知奈 一輝 Chen Chang 林地 のぞみ Theodora Markati Simon Benetiere 堂本 実咲希 中山 実優 渥美 颯志朗 渡部 果林 新井 大地 William Jennings Valentine 高橋 朗子 (5.14～) 山本 亮太 (12.17～) Alex Chassin (1.1～)	

部名・部長 ○特任研究部長	室 長 ○特任研究室長	兼任研究員	客員研究員	研究員 ○特任研究員	リサーチ・チーフ・フェロー ○テクニカルフェロー	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	センター事務助手	訪問研究員	外東研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
神経薬理研究部 村松 里衣子	田辺 章悟 楠田 英子		ZHU JUN 森山 慶之 (2.1～)		全 麗 航 西窪 航	○稲垣 由紀 ○上原 瑞葉 (8.5～)	○小町 紀子	○六道 薫 ○大澤 友香			○池田 暁 ○井上 琴望 ○海老原 里美 (5.28～) ○三瓶 康汰 (5.28～) ○藤沢 はるか (5.28～)
モデル動物開発研究部 関 和彦	窪田 樹治 前田 和孝 (～1.5) ○皆川 栄子 ○小杉 亮人	原 友紀	YARON Amit 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 清水 美希 笹栗 弘貴 (1.1～) 佐藤 賢哉 (1.1～) 渡田(佐藤)和歌子 (1.1～) 浅原 弘嗣 (2.3～) 千葉 朋希 (2.3～) 松島 隆英 (2.3～) 藤井 雄太 (2.3～)		江川 史朗 CONTERAS HERNANDEZ ENRIQUE ○小倉 淳 ○工藤 もるこ	WATANABE SHINGI SHARUA 菊田 里美 中谷 輝実 (10.1～) 益子原 綾子 (1.1～) TREVOR SHAWN SMITH (3.1～) ○吉田 純一郎 ○中村 泰子 ○ Sai Koung Ngeun	○三村 京子 ○大谷 暢子 ○宮本 絵美		○川野邊 哲代	宮崎 将行 太田 直仁 曾我 祐太 白壁 早美 益子原 綾子 (～10.31) 中谷 輝実 (～9.30) Roland Philipp GEOFFROY Alexis (5.1～8.31) 中村 駿 (8.1～) TREVOR SHAWN SMITH (11.20～2.28) 洪 雅敏 瀬賀 雅康 中村 皓平 中村 聡志 森田 尚宏 湯本 かすみ (以上6名 2.3～)	
実験動物管理室	山本 和弘				○刈 金彦			○伊達 真由美			
霊長類管理室	齋藤 亮一										
ラット・マウス管理室	加藤 孝一	北村 真吾	小嶋 英章 須藤 貴史	橋戸 和夫				岡村 幸江			木田 善孝 江藤 太亮

R6.8.1 より研究見習生は研究生と見なす

4. 令和6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
R6.6.24 15:00～ 16:00	佐藤 千尋先生 ワシントン大学 医学部	アルツハイマー病および タウオパチーにおけるタ ウタンパク質のバイオ マーカーと動態	疾病研究第四部 橋本 唯史
R6.6.10 16:00～ 18:00	池辺 光男先生 Professor & Chairman of University of Texas Health Center at Tyler(UTHCT)	細胞骨格リモデリングと 細胞の表現型スイッチン グと疾患	微細構造研究部 一戸 紀孝
R6.7.17 13:00～ 14:00	エラン パールソン博士 イスラエル テルアビブ大学	骨格筋エクソソームによ る神経筋接合部における TDP-43の局所翻訳制御	疾病研究第五部 荒木 敏之
R6.7.23 13:00～ 14:00	井上 尊生先生 ジョンズホプキンス大学医学部	好奇心主導の研究：RNA 顆粒の構築と分解	疾病研究第四部 橋本 唯史
R6.7.30 17:00～ 18:30	岩田 亮平先生 ルーヴェン・カトリック大学 脳・疾患研究センター（ベルギー）	動物種間における、神経 細胞の発達速度の違いを 生み出す代謝制御	病態生化学研究部 星野 幹雄
R6.9.10 15:00～ 16:10	ジェニファー フローマー博士 オックスフォード大学	先進的な分子修飾ツール によるオリゴヌクレオチ ドの設計と治療応用	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R7.3.17 16:00～ 17:00	ヴィンセント・チェン先生 香港中文大学	運動制御理論としての運 動モジュールと神経リハ ビリテーションへの関連 性	モデル動物開発研究部 関 和彦

所内セミナー 7件（講師 7名）

年月日	講師・所属	演 題	担 当
R6.4.3 17:00～ 18:00	遠藤 史人先生 名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野 特任講師	アストロサイトの多様性 と形態の分子基盤の解 明：アルツハイマー病へ の新たな視点	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R6.5.27 17:30～ 18:30	近藤 誉之先生 関西医科大学総合医療センター 脳神経内科 教授	神経免疫疾患 新規分子 標的薬をどう使用するか	免疫研究部 山村 隆
R6.7.17 17:00～ 18:00	遠藤 英徳 先生 東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野 教授	脳神経外科医にとっての 基礎・臨床研究	遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
R6.10.24 16:00～ 17:00	井上 謙一先生 京都大学ヒト行動進化研究セン ター 統合脳システム部門	ウイルスベクターを利用 した霊長類神経回路機能 解析法および疾患モデル 動物の開発と解析への応 用	モデル動物開発研究部 関 和彦

所内セミナー 4件（講師 4名）

5. The 46th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience

Day1: 10:00 am-18:00 pm, 27 Feb (Thu). 2025

Day2: 9:00 am – 12:50 pm, 28 Feb (Fri). 2025

Day 1		Universal halls 1 and 2, the library and the conference center		
Opening Remarks		10:00	10:10	Kazuyuki Nakagome President
Oral Session 1 & 2				
O01	10:10	10:35	Kazumi Shimaoka	Dept. of Biochemistry & Cellular Biology
O02	10:35	11:00	Katsura Minegishi	Dept. of Molecular Therapy
O03	11:00	11:25	Genevieve Uy	Dept. of Neuromuscular Research
---	11:25	11:35	Break	
O04	11:35	12:00	Lili Quan	Dept. of Molecular Pharmacology
O05	12:00	12:25	Kokoro Ozaki	Dept. of Peripheral Nervous System Research
---	12:25	12:30	Break	
Luncheon Seminar				
LS01	12:30	12:55	Marchello Rosa, Ph.D.	
			Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University	
LS02	12:55	13:20	Farchad Alizadeh Mansouri, Ph.D.	
			Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University	
Poster Session	※ Seminar room of Building 3			
Even numbers	14:00	15:00	Presenters with even poster numbers will deliver their presentations.	
---	15:00	15:30	Break	
Odd numbers	15:30	16:30	Presenters with odd poster numbers will deliver their presentations.	
---	16:30	17:00	Break	
Keynote Lecture				
	17:00	18:00	Masashi Yanagisawa, M.D., Ph.D.	
			International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba	
Networking	18:30	20:30	※ Multi-purpose room, the library and the conference center	
Day 2		Universal halls 1 and 2, the library and the conference center		
Oral Session 3 & 4				
O06	9:00	9:25	Tomohiko Takei	Dept. of Neurophysiology
O07	9:25	9:50	Yutaro Yoshimitsu	Dept. of Demyelinating Disease and Aging
O08	9:50	10:15	Satoshi Watanabe	Dept. of Ultrastructural Research
O09	10:15	10:40	Ari Ogaki	Dept. of Translational Neurobiology
---	10:40	10:50	Break	
O10	10:50	11:15	Maiko Tanaka	Dept. of Degenerative Neurological Diseases
O11	11:15	11:40	Shinji Oki	Dept. of Immunology
O12	11:40	12:05	Koto Jogasaki	Dept. of Information Medicine
O13	12:05	12:30	Koki Mimura	Dept. of Mental Disorder Research
---	12:30	12:40	Break	
Prize Giving		12:40	12:50	Takeshi Iwatsubo Director General
Closing Remarks				

Instructions

Oral presentation

1. Oral sessions will be held in Universal halls 1 and 2, the library and the conference center.
2. Presentations will be given in English, but Japanese is acceptable during the discussion.
3. The oral presentation is assigned a **25-minute time slot**, including **18 minutes** for the presentation and **7 minutes** for discussion. Please strictly adhere to the time limit. A bell will announce the remaining presentation time: (1st bell) 1 minute before the end of the presentation time. (2nd bell) End of the presentation time. (3rd bell) End of the discussion time.
4. Oral presenters must submit their presentation data (including their session number, affiliation, and name in the file name) to the secretariat at the venue in the morning (9:00 ~ 9:40 am) and check the data on Mac or Windows PCs set up at the venue. Presenters may also use their own PCs.
5. Operation checks can be performed on Wednesday, February 26, from 10:00 to 12:00. Presenters should contact the secretariat to confirm their arrival time.
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 prior presentation.

Poster presentation

1. The poster session will be held in the Seminar room of Building 3.
 2. Posters (A0 size, vertical orientation), including poster introducing the department, must be set up on the morning of February 27 and removed by the afternoon of February 28. Department introduction posters should be clearly labeled with their department's name.
- Awards
1. Awards will be given for outstanding oral/poster presentations. For poster presentations, Research Fellows are eligible for the Best Poster Presentation Award and Research Students for the Excellent Poster Presentation Award. For oral presentations, the Section Chiefs, Research Fellows, and Research Students are eligible for the Best/Excellent Oral Presentation Awards. Judges will evaluate each presentation based on content, design, and presentation quality.
 2. Judges will evaluate each poster and submit their evaluations using a designated Google Form (which will be sent via e-mail in advance). Participants will be notified of the results during the closing remarks.

Secretariat

Department of Molecular Therapy

Yoshitsugu Aoki (tsugu56@ncnp.go.jp)

Tsukasa Tominari (tominari@ncnp.go.jp)

Norio Motohashi (nmotohashi@ncnp.go.jp)

Oral Presentation

Day 1	Feb 27 (Thu), 2025
-------	--------------------

Oral Session 1

O01	Kazumi Shimaoka Department of Biochemistry and Cellular Biology The microcephaly-associated transcriptional regulator AUTS2 cooperates with Polycomb complex PRC2 to produce upper-layer neurons in mice
-----	--

002	Katsura Minegishi	Department of Molecular Therapy
	Muscle-directed siRNA targeting human DMPK ameliorates skeletal and cardiac muscle phenotypes in myotonic dystrophy type 1 mice	
003	Genevieve Uy	Department of Neuromuscular Research
	Myofiber atrophy and Neuromuscular abnormalities in DNM2 mutation causing Centronuclear Myopathy	
Oral Session 2		
004	Lili Quan	Department of Molecular Pharmacology
	Astrocytic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U is involved in scar formation after spinal cord injury	
005	Kokoro Ozaki	Department of Peripheral Nervous System Research
	Molecular and genetic analysis of ataxias with multiple system neurodegeneration	
Luncheon Seminar		
LS01	Marchello Rosa, Ph.D.	Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University
	The marmoset as an animal model for cortical blindness, blindsight, and plasticity following occipital damage	
LS02	Farchad Alizadeh Mansouri, Ph.D.	Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University
	Investigating 'where', 'when', and 'how' direct current stimulation modulates information encoding by prefrontal neurons, to lead to the changes in cognitive functions.	
Keynote Lecture		
LS01	Masashi Yanagisawa, M.D., Ph.D.	International Institute for Integrative Sleep Medicine, University of Tsukuba
	Deciphering the mysteries of sleep: from basic neuroscience to real-world applications	
Day 2	Feb 28 (Fri), 2025	
Oral Session 3		
006	Tomohiko Takei	Department of Neurophysiology
	Spinal and cortical premotor control of primate dexterous hand movements	
007	Yutaro Yoshimitsu	Department of Demyelinating Disease and Aging
	Genetic evaluation for an isocortical enhancer toward understanding mammalian brain evolution	
008	Satoshi Watanabe	Department of Ultrastructural Research
	Convergent cortical transcriptomes in ASD model marmosets and a human ASD subtype	
009	Ari Ogaki	Department of Translational Neurobiology
	Complement-dependent vascular-glial interactions attenuate neurotoxicity induced by non-biogenic pollutants from the environment	
Oral Session 4		
010	Maiko Tanaka	Department of Degenerative Neurological Diseases
	The influence of human apolipoprotein E on the seeding properties of A β	

O11	Shinji Oki	Department of Immunology
	Pathogenesis and therapeutic strategies of immune-mediated neurodegeneration	
O12	Koto Jogasaki	Department of Information Medicine
	Effects of inaudible high-frequency components of sounds on the regulatory function of the autonomic nervous system	
O13	Koki Mimura	Department of Mental Disorder Research
	Syntax-based AI algorithm for primate behavior analysis	



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)		斎藤 良彦, 山中 愛, 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, 平澤 恵理, 竹田 哲也, 村上 てるみ, 栗屋 智就, 遠藤 ゆかり, Jantima Tanboon, Rasha Mahmoud ElSherif Abdelrahman Mohamed, 久保田 暁 (8.1 ⁺)
(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
(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, 小巻 奨吾 (7.10 ⁺), 占部 良介 (7.10 ⁺), Lingya Qiao(9.1 ⁺), Ji Guang(12.1 ⁺), 塩見 颯太(1.6 ⁺ 3.6), 天野 秀一朗(1.6 ⁺ 3.6), Anantachai Tonprasert(3.1 ⁺), Poranat Lapdecho(3.1 ⁺)

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、OPMD がそ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. 2024 Jul 8;10(4):e200170).

(b) 本邦ではサルコグリカン欠損症 (sarcoglycanopathy) は希である。筋レポジトリに蓄積

された本邦サルコグリカン欠損症 53 家系を解析し、その病的バリエーションのプロファイルを明らかにした (Shimazaki et al. Orphanet J Rare Dis. 2025 Jan 4;20(1):1).

- (c) これまでインドにおける GNE ミオパチー 患者の遺伝学的診断に協力してきた。そのデータが蓄積された結果、インド人患者における遺伝子型・表現型相関を明らかとなった (Basker et al. J Neuromuscul Dis. 2024;11(5):959-968)。国内においては、過去 10 年間の GNE ミオパチー患者レジストリーの成果を総括した (Yoshioka et al. J Neurol. 2024 Jul;271(7):4453-4461)。
- (d) 元・疾病研究第一部研究員で現在米国 NIH で活躍中の Malicdan 医師らのグループとの共同研究により、DNA 複製に不可欠な複製因子 C (RFC) 複合体のサブユニットである RFC4 の機能不全が骨格筋を含む各種臓器を冒す多系統性疾患を来すことを初めて明らかにした (Morimoto et al. Am J Hum Genet. 2024 Sep 5;111(9):1970-1993)。本疾患は、現在 OMIM に Morimoto-Ryu-Malicdan neuromuscular syndrome として登録されるに至っている。
- (e) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー の遺伝学的診断について、国内外の研究者とともに、Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update of the 2012 guidelines を出版した (Giardina et al. Clin Genet. 2024 Jul;106(1):13-26)。

2) 筋炎に関する研究

世界最大規模の筋レポジトリ内の筋炎症例検体を積極的に活用し、臨床病理学的特徴を明らかにするとともに、本質的病態を明らかにするべく、研究を進めている。

- (a) MGC ゲノム診療開発部との共同で、サルコイドミオパチーにおいて、レトロトランスポゾン THE1B と近傍正規遺伝子エクソンとが融合した独特な THE1B 融合トランスクリプトが発現していることを世界で初めて見いだした (Funaguma S et al. Nat Commun. 2025 Feb 7;16(1):1318)。このような THE1B 融合トランスクリプトはこれまでに報告がない。見いだされた THE1B 融合トランスクリプトは、肉芽腫を構成するマクロファージから産生されていた。また治療後には消失していた。以上から、見いだされた THE1B 融合トランスクリプトはサルコイドシスの病勢を反映する特異的マーカーであると考えられる。
- (b) 抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎の臨床病理学的特徴を明らかにした (Nishimori et al. J Neurol. 2025 Feb 15;272(3):206)。これは、抗ミトコンドリア M2 抗体陽性筋炎患者の世界最大規模のコホートである。
- (c) 国内外の共同研究機関とともに、抗 Ku 抗体陽性筋炎の臨床病理学的特徴を明らかにした (Oyama et al. Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209268)。
- (d) 韓国における抗 SRP 抗体陽性免疫介在性壊死性ミオパチーの診断に協力し、その結果診断された 32 例の抗 SRP 抗体陽性患者について、その臨床像をまとめた論文が出版された (Kim et al. J Clin Neurol. 2025 Jan;21(1):31-39)。
- (e) その他多数の症例報告に協力した。

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8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, 2024年1169検体[暦年]), 2024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。名実ともに世界最大規模の筋レポジトリとなっている。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2024年12月まで実施した。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。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タイ国立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。マヒドン大学シリラート病院およびタイ国立神経学研究所からは、レジデントの短期研修を受け入れた。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。

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（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) Sumi K, Masuda T, Kondo H, Obayashi K, Takeuchi Y, Harada T, Aso Y, Nishino I, Hatakeyama K, Ikeda Y, Takahashi N, Matsubara E, Kimura N: Cardiac involvement and anti-striational antibodies in immune-mediated necrotizing myopathy. J Neurol Sci. 470:123414. Mar, 2025
- 2) Nishimori Y, Tanboon J, Oyama M, Motegi H, Tomo Y, Oba M, Yamanaka A, Sugie K, Suzuki S, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Anti-mitochondrial M2 antibody-positive myositis may be an independent subtype of autoimmune myositis. J Neurol.272(3):206. Feb, 2025
- 3) Funaguma S, Iida A, Saito Y, Tanboon J, De Los Reyes FV, Sonehara K, Goto YI, Okada Y, Hayashi S, Nishino I: Retrotrans-genomics identifies aberrant THE1B endogenous retrovirus fusion transcripts in the pathogenesis of sarcoidosis. Nat Commun. 16(1):1318. Feb, 2025
- 4) Nishigaichi A, Amano Y, Sada RM, Miyake H, Maruyama W, Tagawa S, Akebo H, Hatta K, Nishino I: A Case of Amyloid Myopathy Mimicking Anti-Mi-2 Antibody-Positive Myositis. J Gen Intern Med. 40(2):479-484. Feb, 2025
- 5) Kim SH, Choi Y, Oh EK, Nishino I, Suzuki S, Suh BC, Shin HY, Kim SW, Yoon BA, Oh SI, Kim YH, Kim H, Lim YM, Baek SH, Shin JY, Seok HY, Lee SA, Choi YC, Park HJ: Profiling of Anti-Signal-Recognition Particle Antibodies and Clinical Characteristics in South Korean Patients With Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. J Clin Neurol. 21(1):31-39. Jan, 2025
- 6) Shimazaki R, Saito Y, Awaya T, Minami N, Kurosawa R, Hosokawa M, Ohara H, Hayashi S, Takeuchi A, Hagiwara M, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Profiling of pathogenic variants in Japanese patients with sarcoglycanopathy. Orphanet J Rare Dis. 20(1):1. Jan, 2025
- 7) Naito R, Hiwa R, Inaba R, Murakami K, Kitoh A, Kaku Y, Murata T, Ichimura Y, Okiyama N, Nishino I, Shirakashi M, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Onishi A, Tanaka M, Yoshifuji H, Morinobu A: A Case of Vesiculobullous Dermatomyositis with Anti-NXP-2 Antibody without Malignancy. Mod Rheumatol Case Rep. 9(1):84-87. Jan, 2025
- 8) Komaki S, Kubota A, Katsuse K, Kitamura A, Maeda M, Matsukawa T, Eura N, Saito Y, Nishino I, Toda T: Response to: Calpainopathy Can Manifest Itself in Not Only Skeletal Muscle but Also the Brain and Myocardium. Intern Med. 64(2):329. Jan, 2025
- 9) Takeuchi Y, Masuda T, Kimura N, Sumi K, Jikumaru M, Eura N, Nishino I, Matsubara E: X-linked Myotubular Myopathy Manifesting Carrier with Central and Peripheral Nervous System Involvement. Intern Med. 63(24):3371-3375. Dec, 2024
- 10) Kimura S, Miyake N, Ozasa S, Ueno H, Ohtani Y, Takaoka Y, Nishino I: Increase in cathepsin K gene expression in Duchenne muscular dystrophy skeletal muscle. Neuropathology. 44(6):411-421. Dec, 2024
- 11) Umemoto D, Nishino I, Yamashita D, Ishimaru N, Nishioka H: Small-vessel vasculitis associated with cholesterol embolism: a case report. BMC Rheumatol. 8(1):66. Dec, 2024

- 12) Imai K, Nastume T, Shirai M, Motobayashi M, Ishiyama A, Suzuki S, Nishino I, Nakamura A, Inaba Y: Diagnostic Difficulty in a Girl With Anti-Signal Recognition Particle Myopathy With a Slow Progressive Course. *J Clin Neuromuscul Dis.* 26(2):102-105. Dec, 2024
- 13) Komaki S, Kubota A, Katsuse K, Kitamura A, Maeda M, Matsukawa T, Eura N, Saito Y, Nishino I, Toda T: A Patient with Calpainopathy Carrying Compound Heterozygous Mutations of a De Novo Pathogenic Variant of c.1333G>A and a Novel Variant of c.1331C>T in CAPN3. *Intern Med.* 63(22):3083-3086. Nov, 2024
- 14) Murayama A, Nagaoka U, Sugaya K, Shimazaki R, Miyamoto K, Matsubara S, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Takahashi K: Sequential development of parkinsonism in two patients with oculopharyngodistal type myopathy in GIPC1-related repeat expansion disorder. *Neuromuscul Disord.* 44:104465. Nov, 2024
- 15) 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: Safety and efficacy of aceneuramic acid in GNE myopathy: open-label extension study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 95(11):1093-1094. Oct, 2024
- 16) Hamaguchi T, Nishino I, Hirano Y, Uchida N, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sakai T, Asahina M: Sporadic Late-onset Nemaline Myopathy Associated with Sjögren's Syndrome: A Case Report. *Intern Med.* 63(19):2683-2687. Oct, 2024
- 17) Hiraide T, Yoshioka W, Ito Y, Urushibata R, Hayashi T, Ishigaki H, Nishino I, Fukuda T: Familial hyperCKemia with exercise-induced myalgia associated with a novel missense variant in RYR1. *Brain and Development Case Reports.* 2(3):100025. Sep, 2024
- 18) Morimoto M, Ryu E, Steger BJ, Dixit A, Saito Y, Yoo J, van der Ven AT, Hauser N, Steinbach PJ, Oura K, Huang AY, Kortüm F, Ninomiya S, Rosenthal EA, Robinson HK, Guegan K, Denecke J, Subramony SH, Diamonstein CJ, Ping J, Fenner M, Balton EV, Strohhahn S, Allworth A, Bamshad MJ, Gandhi M, Dipple KM, Blue EE, Jarvik GP; University of Washington Center for Rare Disease Research; Lau CC, Holm IA, Weisz-Hubshman M, Solomon BD; Undiagnosed Diseases Network; Nelson SF, Nishino I, Adams DR, Kang S, Gahl WA, Toro C, Myung K, Malicdan MCV: Expanding the genetic and phenotypic landscape of replication factor C complex-related disorders: RFC4 deficiency is linked to a multisystemic disorder. *Am J Hum Genet.* 111(9):1970-1993. Sep, 2024
- 19) Yamashita S, Tawara N, Sugie K, Suzuki N, Nishino I, Aoki M: Impact of sex, age at onset, and anti-cN1A antibodies on sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Sci.* 464:123164. Sep, 2024
- 20) Baskar D, Reddy N, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Nishadham V, Vengalil S, Nashi S, Sanka SB, Bardhan M, Huddar A, Unnikrishnan G, Harikrishna GV, Gunasekaran S, Thomas PT, Keerthipriya MS, Girija MS, Arunachal G, Anjanappa RM, Nishino I, Pogoryelova O, Lochmuller H, Nalini A: GNE Myopathy: Genotype - Phenotype Correlation and Disease Progression in an Indian Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 11(5):959-968. Sep, 2024
- 21) El Sherif R, Saito Y, Hussein RS, Izu Y, Koch M, Noguchi S, Nishino I: A novel homozygous nonsense variant in COL12A1 causes myopathic Ehlers-Danlos syndrome: A case report and literature review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 50(4):e13004. Aug, 2024
- 22) Pongpakdee S, Apiwattanakul M, Termglinchan T, Witoonpanich R, Dejthevaporn

- C, Lee T, Wansophonkul S, Yamanaka A, Funaguma S, Iida A, Nishino I: CGG/CCG Repeat Expansions in LOC642361/ NUTM2B-AS1 in Thai Patients With Oculopharyngodistal Myopathy. *Neurol Genet*. 10(5):e200189. Aug, 2024
- 23) Kikuchi S, Saito Y, Tateishi T, Irie KI, Imai T, Morimitsu M, Iwanaga E, Watts MR, Taniwaki T, Nishino I: A 73-year-old Japanese Woman With Rheumatoid Arthritis and Exposure to Water From a Well. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 16;79(2):564-567.
 - 24) Izumi R, Warita H, Niihori T, Furusawa Y, Nakano M, Oya Y, Kato K, Shiga T, Ikeda K, Suzuki N, Nishino I, Aoki Y, Aoki M: Comprehensive Analysis of a Japanese Pedigree with Biallelic ACAGG Expansions in RFC1 Manifesting Motor Neuronopathy with Painful Muscle Cramps. *Cerebellum*. 23(4):1498-1508. Aug, 2024
 - 25) Yoshioka W, Nakamura H, Oba M, Saito Y, Nishino I, Mori-Yoshimura M: Large phenotypic diversity by genotype in patients with GNE myopathy: 10 years after the establishment of a national registry in Japan. *J Neurol*. 271(7):4453-4461. Jul, 2024
 - 26) Saito M, Uchiyama A, Kim J, Endo Y, Yasuda M, Aoki S, Ikeda Y, Nishino I, Motegi SI: Case report of anti-survival motor neuron complex antibody-positive overlap syndrome of diffuse cutaneous systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myopathies. *J Dermatol*. 51(6):e190-e192. Jun, 2024
 - 27) Fukushima K, Yoshida T, Yamazaki H, Takamatsu N, Nagai T, Osaki Y, Harada M, Nishino I, Okiyama N, Sugie K, Izumi Y : Anti-NXP2 Antibody-positive Juvenile Dermatomyositis with Characteristic Fascial Thickening on Muscle Ultrasound and Improvement with Immunotherapy. *Intern Med*. 63(12):1813-1817. Jun, 2024
 - 28) Konishi R, Ichimura Y, Tanaka R, Miyahara H, Okune M, Miyamoto M, Hara M, Iwabuchi A, Takada H, Nakagishi Y, Mizuta M, Kaneko S, Shimizu M, Morio T, Nishino I, Nomura T, Okiyama N: Possible correlation between serum interleukin-8 levels and the activity of myositis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. *Immunol Med*. 47(2):100-105. Jun, 2024
 - 29) Umemoto D, Kanzawa Y, Nakamura T, Nishino I, Mizuki S, Ohnishi J, Nakajima T, Ishimaru N, Kinami S: Immune-mediated Necrotizing Myopathy in a Patient with Microscopic Polyangiitis: A Case Report. *Intern Med*. 63(10):1485-1490. May, 2024
 - 30) Lilleker JB, Naddaf E, Saris CGJ, Schmidt J, de Visser M, Weihl CC; 272nd ENMC workshop participants; Alexandersson H, Alfano L, Allenbach Y, Badrising U, Benveniste O, Bhai S, De Bleeker J, Breeveld MC, Chinoy H, Diederichsen L, Dimachkie M, Greenberg C, Chinoy H, Diederichsen L, Dimachkie M, Greenberg S, Johari M, Lilleker J, Lindgren U, Lloyd T, Machado P, Mozaffar T, Mischke R, Naddaf E, Needham M, Nishino I, Oldfors A, Saris C, Schmidt J, Stenzel W, Tasca G, de Visser M, Weihl C. 272nd ENMC international workshop: 10 Years of progress - revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for inclusion body myositis and clinical trial readiness. 16-18 June 2023, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 37:36-51. Apr, 2024
 - 31) Oyama M, Holzer MT, Ohnuki Y, Saito Y, Nishimori Y, Suzuki S, Shiina T, Leonard-Louis S, Benveniste O, Schneider U, Stenzel W, Nishino I, Suzuki S, Uruha A: Pathologic Features of Anti-Ku Myositis. *Neurology*. 102(8):e209268. Apr, 2024
 - 32) 池田 紗矢, 清水 崇宏, 足立 正, 鈴木 重明, 西野 一三, 花島 律子: ELISA・immunoblot法で陰性も RNA 免疫沈降法で複数抗体陽性となった 抗合成酵素症候群の 1 例. *臨床神経学*. 65(3):211-217. Mar, 2025
 - 33) 馬場 悠輔, 前田 明子, 村松 恭祐, 富永 健太, 上田 洲裕, 小巻 奨吾, 斎藤 良彦, 濱田 雅, 佐竹 渉, 西野 一三, 戸田 達史: 幼児期に側弯と呼吸不全を来し成人移行に際する再評価により SELENON 関連ミオパチーと診断した 33 歳女性例. *臨床神経学*. 65(2):139-

145. Feb, 2025

- 34) 小島 里奈, 大霜 智子, 桑本 智弘, 橋本 求, 難波 広人, 西野 一三, 沖山 奈緒子, 立石 千晴, 鶴田 大輔: 筋生検における病理組織検査で確定診断し, 抗 SAE 抗体が陽性と判明した皮膚筋炎の 1 例. 皮膚臨床. 66(9): 1197-1201. Aug, 2024
- 35) 岩見 昂亮, 加納 崇裕, 水島 慶一, 矢口 裕章, 西野 一三, 保前 英希: 筋病理でミクソウイルス耐性蛋白質 A 発現筋線維を認めたことが診断の契機となった抗 melanoma differentiation-associated gene 5 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例. 臨床神経学. 64(7):480-485. Jul, 2024
- 36) 三浦 叡人, 種田 朝音, 梅田 能生, 梅田 麻衣子, 小宅 睦郎, 松下 貴史, 西野 一三, 藤田 信也: 関節拘縮が筋炎の顕在化に先行した若年成人発症の抗 nuclear matrix protein 2 (NXP-2) 抗体陽性皮膚筋炎の 1 例. 臨床神経学. 64(6):417-421. Jun, 2024

(2) 著書

- 1) Sugie K, Nishino I: Lysosomal membrane disorders: lysosome-associated membrane protein-2 deficiency (Danon disease). Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, Seventh Edition, Volume 1, (Editors: Roger N. Rosenberg, Juan M. Pascual), Academic Press, Massachusetts, USA, pp685- 693, Oct, 2024
- 2) Liang WC, Nishino I: Limb-girdle muscular dystrophy. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, Seventh Edition, Volume 2, (Editors: Roger N. Rosenberg, Juan M. Pascual), Academic Press, Massachusetts, USA, pp563-574, Oct, 2024

(3) 総説

- 1) 吉岡 和香子: Expert Lecture エキスパートに訊く筋ジストロフィー診療のポイント. Q1: GNE ミオパチーの病態解明や治療はどこまで進んでいるのでしょうか? MD frontier. 4(1): 23-27. Nov, 2024.
- 2) 吉岡 和香子, 西野 一三: 希少疾病ライブラリ「GNE ミオパチー」. CareNet. Oct, 2024
- 3) Sugie K, Nishino I: History and Perspective of LAMP-2 Deficiency (Danon Disease). Biomolecules. 14(10):1272. Oct, 2024
- 4) Ogasawara M, Nishino I: Update on RYR1-related myopathies. Curr Opin Neurol. 37(5):504-508. Oct, 2024
- 5) Giardina E, Camaño P, Burton-Jones S, Ravenscroft G, Henning F, Magdinier F, van der Stoep N, van der Vliet PJ, Bernard R, Tomaselli PJ, Davis MR, Nishino I, Oflazer P, Race V, Vishnu VY, Williams V, Sobreira CFR, van der Maarel SM, Moore SA, Voermans NC, Lemmers RJLF: Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update of the 2012 guidelines. Clin Genet. 106(1):13-26. Jul, 2024
- 6) 山中 愛, 西野 一三: 炎症性筋疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 81(4): 301-306. Apr, 2024
- 7) 斎藤 良彦, 西野 一三: 筋病理の現状と今後－今後の筋病理診断の立ち位置. Brain Nerve. 76(4): 375-386. Apr, 2024

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Diagnostic points of pathological examination in children's muscle biopsy. National Center for Children's Health, Beijing, China, 3.28, 2025
- 2) Nishino I: Approach to LGMD. International Symposium of Advances in Pediatric

- Neuromuscular Diseases, Trivandrum, India, 3.15, 2025
- 3) Nishino I: Diagnosis and management of metabolic myopathies. International Symposium of Advances in Pediatric Neuromuscular Diseases, Trivandrum, India, 3.15, 2025
 - 4) Nishino I: Autoimmune myositis in children. International Symposium of Advances in Pediatric Neuromuscular Diseases, Trivandrum, India, 3.14, 2025
 - 5) Yoshioka W: GNE Myopathy Management and Approved Therapies. GNE Myopathy Patient Day and Symposium. World Without GNE Myopathy. India, (Online), 3.9, 2025 (3.8-3.9)
 - 6) Nishino I: Newer classification of inflammatory myopathies. Neuromuscular Update for Practising neurologists, Mumbai, India, 2.15, 2025
 - 7) Nishino I: GNE myopathy - Where are we? Neuromuscular Update for Practising neurologists, Mumbai, India, 2.15, 2025
 - 8) 野口 悟: シアル酸補充療法の開発およびさらなる治療をめざして. 第42回日本神経治療学会学術集会 (幕張メッセ), 千葉市, 11.9, 2024 (11.7-11.9)
 - 9) 吉岡 和香子: 画像研究から学ぶ, 診断とモニタリングのポイント, 及び, 治療法開発研究の最新動向. 第42回日本神経治療学会学術集会 (幕張メッセ), 千葉市, 11.9, 2024 (11.7-11.9)
 - 10) 吉岡 和香子: GNE ミオパチーの最新知見: 進行パターンと全身症状, 次世代治療戦略. 第42回日本神経治療学会学術集会 (幕張メッセ), 千葉市, 11.8, 2024 (11.7-11.9)
 - 11) Yoshioka W: Recent Insights into GNE Myopathy: Genotype-Phenotype Correlations, Disease Progression, and Therapeutic Approaches Beyond Sialic Acid Supplementation. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.15, 2024 (9.12-9.15)
 - 12) Ogasawara M, Eura N, Nishino I: Muscle pathology of OPDM - how to differentiate from OPMD. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.14, 2024 (9.12-9.15)
 - 13) 吉岡 和香子: 希少疾患治療の新たな希望: GNE ミオパチー治療法開発の歩み. 第7回難病克服支援 WEB セミナー - 難病の人々の状況と治療への光明 - (Web 開催), 8.31, 2024
 - 14) Nishino I: GNE myopathy. Institute of Neuroscience, Fujian Medical University, Fuzhou, China, 7.13, 2024
 - 15) Nishino I: Approach to muscle biopsy with rimmed vacuoles. Australian and New Zealand Society for Neuropathology (ANZSNP) Muscle Webinar, Online, 7.4, 2024
 - 16) Nishino I: Integrating biopsies into genetics. 277th ENMC International Workshop for Congenital myopathies: revising and revisiting nomenclature and diagnostic guidelines, Hoofddorp, The Netherlands, 6.22, 2024 (6.21-23)
 - 17) 西野 一三: ミオパチーを極める: GNE ミオパチーの治療法開発. 第65回日本神経学会学術大会, 教育コース「症例を極める」(東京国際フォーラム), 千代田区, 6.1, 2024 (5.29-6.1)
 - 18) Nishino I: Muscle histology. Metabolic Myopathies - Challenges and Solutions, Split, Croatia, 5.18, 2024 (5.16-18)
 - 19) Nishino I: Congenital muscular dystrophy due to glycosylation defects. Metabolic Myopathies - Challenges and Solutions, Split, Croatia, 5.16, 2024 (5.16-18)
 - 20) Nishino I: Pathological features of myositis. 8th International Congress of Myology, Paris, France, 4.25, 2024 (4.22-25)
 - 21) Yoshioka W: Ten years of the national registry in Japan - Achievements and insights. ProDGNE International Meeting on GNE Myopathy 2024 (Hotel Regina Margherita, Cagliari, Italy), Cagliari, Italy, 4.20, 2024 (4.19-20)
 - 22) Nishino I: Vacuolar myopathy. Peking University First Hospital, Beijing, China, 4.14, 2024

- 23) Nishino I: Muscle imaging. Peking University First Hospital, Beijing, China, 4.13, 2024.
- 24) 西野 一三: 筋炎診断の最前線. 第 121 回日本内科学会講演会 (教育講演) (東京国際フォーラム), 千代田区, 4.12, 2024

(2) 国際学会

- 1) Saito Y, Morimoto M, Ryu E, RFC4 study group, Toro C, Myung K, Nishino I, Malicdan M: Expanding the genetic and phenotypic landscape of replication factor C complex-related disorders: RFC4 deficiency is linked to a multisystemic disorder. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.12, 2024 (10.8-10.12)
- 2) Yae Y, Ogasawara M, Nonaka I, Hayashi S, Iida A, Okamura-Oho Y, Noguchi S, Nishino I: Myonuclear abnormalities in Hypokalemic Periodic Paralysis due to ATP1A2 variant. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.11, 2024 (10.8-10.12)
- 3) Yoshioka W, Mori-Yoshimura M, Oba M, Saito Y, Oya Y, Eura N, Hayashi S, Kimura Y, Sato N, Nakamura H, Noguchi S, Nishino I: GNE myopathy: Phenotypic diversity in 10-year study of National registry in Japan and correlation of the diaphragm with respiratory function. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.11, 2024 (10.8-10.12)
- 4) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Katsuno M, Takahashi M, 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 and efficacy confirmation study of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.11, 2024 (10.8-10.12)
- 5) Kobayashi M, Abe E, Wada C, Yokoyama E, Hara K, Nakayama T, Inoue-Shibui A, Suzuki N, Izumi R, Aoki M, Nishino I, Ishihara T, Toyoshima I: Characteristics of muscle computed tomography in a family with HSPB8-related rimmed vacuolar myopathy. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.11, 2024 (10.8-10.12)
- 6) Saito Y, El Sherif R, Awaya T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Splicing switching of alternative last exons due to a deletion including canonical polyadenylation site in COL6A2 gene causes recessive UCMD. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 7) Takizawa H, Yoshioka W, Mori-Yoshimura M, Saito Y, Nishino I, Nakamura H, Matsumura T: Muscular Dystrophy in the Japanese nationwide registry of muscular dystrophy (Remudy). 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 8) Eura N, Noguchi S, Yamanaka A, Sonehara K, Hayashi S, Okada Y, Sugie K, Nishino I: Nanopore CRISPR/Cas9-targeted sequencing reveals genetic characteristics and a possible haplotype in oculopharyngodistal myopathy. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 9) Yamanaka A, Eura N, Hayashi S, Sugie K, Noguchi S, Nishino I: Visualization of degenerative processes of the myofibers on muscle pathology in OPDM based on single nucleus RNA-seq data. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)

- 10) Bonne G, Benarroch L, Boëlle P, Labrèche K, Madry H, Mohand-Oumoussa B, Eura N, Nishino I, Gourdon G, Tomé S: Comparative analysis of CRISPR/Cas9-targeted Nanopore long-read sequencing approaches in repeat expansion disorders. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 11) Shimazaki R, Saito Y, Awaya T, Minami N, Kurosawa R, Hosokawa M, Ohara H, Hayashi S, Takeuchi A, Hagiwara M, K. Hayashi Y, Noguchi S, Nishino I: Profiling of pathogenic variants in Japanese patients with Sarcoglycanopathy. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 12) Rostedt F, Gerlach Melhedegaard E, Zanolati E, Primiano G, Nishino I, Laporte J, Gineste C, Romero N, Lawlor M, Wallgren-Pettersson C, Laitila J, Ochala J: Investigating myosin dysregulation in X-linked myotubular myopathy. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 13) Uy G, Ogawa M, Inoue Y, Takeda T, Inoue T, Hayashi S, Nishino I, Noguchi S: Centronuclear Myopathy in DNM2 E368K mice: behavioral and pathological insights. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 14) Ogasawara M, Nishimori Y, Eura N, Yoshioka W, Yae Y, Yamanaka A, Hashizume L, Miyazaki N, Sugie K, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I: Exploring genotype-phenotype correlations in NEB-related Myopathies. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 15) Todorow V, Hayashi S, Meinke P, Schoser B, Nishino I: Single-nuclei RNAseq in myotonic dystrophy type I: DMPK accumulation and myofiber repair. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 16) De Los Reyes F, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: In-silico Interactomics as a way to elucidate Inclusion Body Myositis. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.9, 2024 (10.8-10.12)
- 17) Hiramuki Y, Nishino I, Kugoh H, Kazuki Y: Generation of an FSHD1 mouse model carrying FSHD1-derived chromosome 4q35 using mouse artificial chromosome. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.14, 2024 (9.12-9.15)
- 18) De Los Reyes F, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Characterizing the Cell-Cell Interaction in Inclusion Body Myositis. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.14, 2024 (9.12-9.15)
- 19) Yamanaka A, Eura N, Hayashi S, Sugie K, Noguchi S, Nishino I: Visualization of degenerative processes of the myofibers on muscle pathology in OPDM based on single nucleus RNA-seq data. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.14, 2024 (9.12-9.15)
- 20) Uezumi M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I, Kurosawa T, Nikawa T, Uezumi A: Elucidation of muscle integrity mechanisms supported by heterogeneity of mesenchymal progenitors. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
- 21) Tanboon J, Shimazaki R, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Nuclear actin in antisynthetase syndrome. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市,

- 9.13, 2024 (9.12-9.15)
- 22) Nishimori Y, Sugie K, Nishino I: nalysis of muscle imaging of patient with anti-mitochondrial M2 antibody positive myositis. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 23) Takeda T, Fujise K, Takei K, Noguchi S, Nishino I: Reconstitution approaches to elucidate pathomechanisms of centronuclear myopathy. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 24) Uy GC, Ogawa M, Inoue Y, Takeda T, Saito Y, Hayashi S, Inoue T, Nishino I, Noguchi S: Centronuclear Myopathy in Dnm2 E368K Mice: Behavioral and Pathological Insights. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 25) Lee SA, Saito Y, Shimazaki R, Hayashi S, Goto Y, Noguchi S, Nishino I: The last nucleotide substitutions in exons of COL6A1/2/3 induce exon skipping in collagen VI-related muscular dystrophies. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 26) Saito Y, El Sherif R, Awaya T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I: Splicing switching of alternative last exons due to a deletion including canonicalpolyadenylation site in COL6A2 gene causes recessive UCMD. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 27) Eura N, Yamanaka A, Tanaka A, Yamaoka M, Shiota T, Iguchi N, Nishimori Y, Nishino I, Sugie K: Long-term analysis of oculopharyngodistal myopathy: Clinical course and electrophysiological evidence of purely neurogenic changes. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 28) Ueda R, Azuma H, Yamanaka A, Yoshioka W, Hayashi S, Noguchi S, Sugie K, Nishino I: Analysis of the distribution of affected muscles in anoctaminopathy. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 29) Ura S, Miyagishi M, Ishikawa K, Wakita M, Yaguchi H, Yabe I, Otsuki M, Minami N, Nishino I, Mitsuhashi S, Matsuura T: Assessment of cognitive function in a Japanese DM2 patient. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 30) Yae Y, Ogasawara M, Nonaka I, Hayashi S, Iida A, Okamura-Oho Y, Noguchi S, Nishino I: Pathological features in hypokalemic periodic paralysis due to ATP1A2. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 31) Matsumura T, Takizawa H, Yoshioka W, Mori-Yoshimura M, Saito Y, Nishino I, Nakamura H: Characteristics of Patient with Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy in Japanese Nationwide Registry of Muscular Dystrophy (Remudy). AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 32) Okamura M, Yamaguchi S, Yamamoto T, Okuda K, Yamashita S, Noguchi S, Amemiya K, Minatoya K, Masumoto H, Nishino I, Ishibashi-Ueda H, Ikegawa M: Dissecting the immunometabolism of delta-sarcoglycan deficient animal model with multimodal mass spectrometry imaging. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 33) Hayashi S, De Los Reyes F, Fukada S, Noguchi S, Nishino I: Muscle stem cells remain quiescent in Duchenne muscular dystrophy. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
 - 34) Shimazaki R, Saito Y, Awaya T, Kurosawa R, Hosokawa M, Ohara H, Hayashi S, Takeuchi A, Hagiwara M, Noguchi S, Nishino I: Identification of deep intronic pathogenic variants in autosomal recessive muscle disorders by in silico splicing

- prediction. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
- 35) Takizawa H, Mori-Yoshimura M, Takahashi Y, Yoshioka W, Nishino I, Nakamura H: Natural history of Becker muscular dystrophy in a Japanese national registry of muscular dystrophy. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
- 36) Elrefaei E, Yamazaki S, Yazawa I, Takahashi Y, Ito N, Hayashiji N, Nishida Y, Nishino I, Seiji T, Shintani Y: LSMEM2, localized at the neuromuscular junction, modulates Mitochondrial integration in skeletal muscles. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.13-9.15)
- 37) Yoshioka W, Mori-Yoshimura M, Eura N, Saito Y, Oya Y, Yajima H, Hayashi S, Kimura Y, Sato N, Noguchi S, Nishino I: Muscle and diaphragm involvement in GNE Myopathy: Insights from a large cohort and comparative study with other distal myopathies. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)
- 38) Hitachi K, Yamaguchi H, Kaya M, Arun K, Ozawa T, Kiyofuji Y, Nakatani M, Inui M, Nishino I, Tsuchida K: Protein methylation is essential to maintain skeletal muscle strength and function by regulating myosin heavy chain activity. AOMC-JMS 2024 (奈良県コンベンションセンター), 奈良市, 9.13, 2024 (9.12-9.15)

(3) 一般学会

- 1) 佐藤 孝俊, 木原 祐希, 石黒 久美子, 七字 美延, 吉岡 和香子, 石垣 景子, 西野 一三, 永田 智: Duchenne 型筋ジストロフィーとの鑑別を要した POMGNT2 異常症の男児例. 第 81 回日本小児神経学会関東地方会 (Web 開催), 10.24, 2024
- 2) 斎藤 良彦: 遺伝性筋疾患における筋生検の課題と展望. 第 65 回日本神経病理学会総会学術研究会 (海峡メッセ下関), 下関市, 5.17, 2024 (5.16-5.18)

3. 班会議発表

- 1) 吉岡 和香子, 江浦 信之, 斎藤 良彦, 大矢 寧, 矢島 寛之, 林 晋一郎, 木村 有喜男, 佐藤 典子, 野口 悟, 西野 一三: 画像研究から得られた知見および治療法開発研究の最新動向. 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 6 年度班会議, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 1.31, 2025
- 2) 島崎 塁, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野 一三: RYR1 関連ミオパチーにおける疾患毎の画像的特徴の解明. 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 6 年度班会議, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 1.31, 2025
- 3) 杉江 和馬, 塩田 智, 山岡 美奈子, 大橋 智仁, 山中 愛, 清水 宏紀, 西森 裕佳子, 七浦 仁紀, 江浦 信之, 森 英一郎, 中村 修平, 西野 一三: 日本における Danon 病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 6 年度班会議, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 1.31, 2025
- 4) 平賢 一郎, 滝澤 歩武, 山本 敏之, 大矢 寧, 西野 一三, 森 まどか: MRI DIXON 法を用いた封入体筋炎における頭頸部筋病変の検討. 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 6 年度 IBM 分科会, 千代田区 (東北大学東京オフィス), 1.31, 2025
- 5) 松井 尚子, 山崎 博輝, 森野 豊之, 山下 賢, 西野 一三, 梶 龍児, 和泉 唯信: 当施設における IBM の現状と今後の目標. 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6年度IBM分科会, 千代田区(東北大学東京オフィス), 1.31, 2025
- 6) 小笠原 真志, 西野 一三: NEB 関連ミオパチーにおける臨床病理学的な遺伝子型・表現型相関の解明. 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「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6年度班会議, 千代田区(ステーションコンファレンス東京), 11.29, 2024
 - 7) 野口 悟, 小川 恵, 小比類 巻生, 井上 由紀子, 井上 高良, 福田 紀男: 筋原線維変性の解析のためのサルコメア視覚化マウスの開発. 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」(主任研究者: 青木 吉嗣) 令和6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.25, 2024 (11.25-11.26)
 - 8) 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, 小川 恵, 深田 宗一郎, 久保 純, 野口 悟, 西野 一三: シングルセル核解析による筋ジストロフィーの病態解明. 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」(主任研究者: 青木 吉嗣) 令和6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.25, 2024 (11.25-11.26)
 - 9) 常陸 圭介, 清藤 友梨, 永岡 唯宏, 上田 洋司, 西野 一三, 土田 邦博: 骨格筋構成タンパク質の動態に関連した筋萎縮・肥大の分子機構解明と筋疾患病態に関する研究. 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6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.24, 2024
 - 10) 船隈 俊介, 斎藤 良彦, Jantima Tanboon, Victoria De Los Reyes, 曾根原 究人, 後藤 雄一, 岡田 随象, 林 晋一郎, 西野 一三, 飯田有俊: 統合的ゲノム解析による炎症性筋疾患遺伝子の探索(Retrotrans-genomics によるサルコイドミオパチー病態関連遺伝子の同定). 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充と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6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.24, 2024
 - 11) フランシア ビクトリア デロス レイエス, 野口 悟, 西野 一三, 林 晋一郎: Unraveling the Pathomechanism of IBM: Integrating Pathological Insights with Transcriptomics. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充と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6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.24, 2024
 - 12) 藤瀬 賢志郎, 竹居 孝二, 野口 悟, 西野 一三, 竹田 哲也: 再構成系アプローチで紐解く CNM 変異型膜リモデリング分子の機能異常. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充と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6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.24, 2024
 - 13) 吉岡 和香子, 江浦 信之, 斎藤 良彦, 大矢 寧, 矢島 寛之, 林 晋一郎, 木村 有喜男, 佐藤 典子, 野口 悟, 西野 一三: GNE ミオパチーの画像解析—筋障害進展パターンと鑑別. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充と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6年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 11.24, 2024

▶受賞

- 1) Uy G: Elsevier WMS Membership Award. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.8-10.12, 2024
- 2) Ogasawara M: Elsevier WMS Membership Award. 29th International Congress of the World Muscle Society (The Prague Congress Centre), Prague, Czechia, 10.8-10.12, 2024

- 3) Nishino I: Excellent Teacher 賞. 第 65 回日本神経学会学術大会 (東京国際フォーラム), 千代田区, 5. 30. 2024

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「筋レポジトリの拡充と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 (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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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

- 20) 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
- 21) 国立高度専門医療研究センター 横断的研究推進費「遺伝難病・がんの機能喪失・獲得型バリエーション情報収載データベース作成による，臨床支援アプリケーションおよび治療標的探索のシステム基盤構築」研究分担者：西野 一三（研究代表者：朝野 裕）
- 22) 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）

2. 疾病研究第二部

I. 研究部の概要

研究目的

疾病研究第二部 (Department of Translational Neurobiology) は、神経細胞、グリア細胞、血管、浸潤性免疫細胞など、脳内に存在する多様な細胞間の複雑な相互作用に注目し、脳疾患の発症メカニズムの解明と治療標的の探索を目指している。細胞間相互作用を *in vitro* および *in vivo* の両面から高解像度で観察し、分子機構を明らかにすることで、神経発達障害（自閉症やてんかん）や神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病など）の病態を理解し、トランスレーショナルリサーチへとつなげることを目的としている。

特に、独自に開発したスフェロイド型三次元培養系「グリオニューロナルユニット (GNU)」は、ニューロンと複数種のグリアが *in vivo* に近い構造を保持したまま共培養されており、ニューロン・グリア相互作用の可視化と操作を可能にする。この系を活用することで、細胞構造や機能の変化をリアルタイムで捉え、新たな生命現象や疾患関連因子の同定を進めている。補体依存的なシナプス貪食機構や、赤血球貪食マイクログリアの発見など、神経免疫学的新概念の提唱にも注力している。

当部は、こうした基礎研究の深化と並行して、国内外の研究者との連携を通じた応用展開にも取り組み、未来の神経治療戦略の創出を目指している。

研究員の構成

- ・ 部長：小山 隆太
- ・ 室長：安藤 めぐみ
- ・ 事務助手：原田 千春
- ・ 外来研究員：大柿 安里
- ・ 研究生：宮田 一馬

II. 研究活動および研究紹介

令和6年度は、グリア細胞によるシナプス除去機構の解明に関する研究成果を「Nature Communications (Andoh et al., 2025)」に発表した。特に、マイクログリアがプレシナプスを選択的に刈り込む瞬間をリアルタイムで観察し、それを誘導する分子メカニズムとして、非細胞死性カスパーゼ3活性と補体分子C1qの局所的な集積が連動していることを示した。さらに、発熱を伴う乳幼児期の熱性けいれんがこの刈り込み機構を異常促進し、抑制性シナプスを特異的に除去することで神経回路の興奮性を高め、てんかん発症リスクを高める可能性があることも明らかにした。

この発見は、従来曖昧だった「マイクログリアがどのように特定のシナプスを認識して除去するのか」という疑問に対して、明確な細胞・分子メカニズムを提示した点で大きな進展となった。また、抑制性プレシナプスにおいて生じる「局所アポトーシス」という現象が、カスパーゼ3とC1qの集積、ひいてはマイクログリアの選択的貪食を引き起こす一連の過程を可視化した。これらの成果は、発達期のシナプス刈り込み異常が病因となる自閉症スペクトラム障害や、神経変性疾患の病態理解にも応用可能である。

この研究成果の基盤には、当研究部が独自に開発した「グリオニューロナルユニット (GNU)」培養系がある。GNUは、ニューロンと複数種のグリア細胞が *in vivo* に近い構造を保ったまま共存する三次元共培養系であり、シナプス・グリア相互作用を超解像度でリアルタイムに観察・操作できる点が大きな特長である。本研究ではこの系を用いて、プレシナプスの選択的貪食現象を世界で初めて明確に証明した。今後はこのGNUを用い、てんかんや脳腫瘍など様々な疾患モデルにおけるシナプス再編成の異常や治療標的の探索に展開していく予定である。

さらに本年度は、他の研究機関との共同研究を通じて、ストレスや環境要因が脳の温度や

神経新生に与える影響、赤血球貪食を介した小児期の微小出血と発達異常との関連など、トランスレーショナルな観点からも研究を進めている。

Ⅲ．社会活動

令和6年度は、NCNP広報部と連携し、Nature Communications誌に掲載された研究成果に関してプレスリリースを実施した。発熱に伴う熱性けいれんがシナプス刈り込み機構を促進し、てんかん発症に関与する可能性を示したこの研究は、記者発表会でも紹介され、国内外に向けて広く発信された。加えて、世界脳週間のイベントにおいても研究成果を紹介し、市民社会へのアウトリーチに貢献した。

国際交流においては、AMED・ASPIREプロジェクトを通じて、複数の国際的な研究者との人的・技術的交流を実施し、研究者の招聘を行った。これにより、海外との共同研究体制の強化とネットワークの拡充を推進した。

また、日本でてんかん学会をはじめ、各種学会において複数の委員会活動に参画し、学術的・臨床的な指針の策定や政策的提言に資する議論にも貢献した。今後はこうした委員会活動や連携の場を通じて、研究成果をより実践的・臨床的な社会実装へと展開していくことが期待される。

教育面では、部として研究生の論文作成・学会発表を支援し、若手育成に注力した。また、部の立ち上げに際し、スタッフ育成や研究環境の整備を通じて、長期的な人材育成と研究力強化の基盤を築いた。

Ⅳ．研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

Andoh M, Shinoda N, Taira Y, Araki T, Kasahara Y, Takeuchi H, Miura M, Ikegaya Y, Koyama R*. Nonapoptotic caspase-3 guides C1q-dependent synaptic phagocytosis by microglia. Nat Commun., 16:918, Jan, 2025.

Yoshida F, Nagatomo R, Utsunomiya S, Kimura M, Shun S, Kono R, Kato Y, Nao Y, Maeda K, Koyama R, Ikegaya Y, Lichtenthaler SF, Takatori S, Takemoto H, Ogawa K, Ito G, Tomita T*. Soluble form of Lingo2, an autism spectrum disorder-associated molecule, functions as an excitatory synapse organizer in neurons. Transl Psychiatry, 14:448, Oct, 2024.

Maeda K, Tanimura M, Masago Y, Horiyama T, Takemoto H, Sasaki T, Koyama R, Ikegaya Y, Ogawa K*. Development of an in vitro compound screening system that replicate the in vivo spine phenotype of idiopathic ASD model mice. Front Pharmacol, 15:1455812, Aug, 2024.

(2) 総説

小山 隆太* 安藤 めぐみ: てんかん病態と神経ネットワーク形成をつなぐグリアの役割. てんかん研究, 42(1):11-17, 2024.

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

小山 隆太: Erythrophagocytic microglia during development. 第19回自閉症学研究会, 仙台, 2025年2月8日

小山 隆太: 海馬と疾患その破綻としての脳疾患. 応用物理学会・2024年度トータルバイオメティクス研究会ワークショップ, 福岡, 2024年8月19日

小山 隆太: 血管-アストロサイト-ミクログリア協調による生体外微粒子への応答. Neuro2024, 福岡, 2024年7月26日

小山 隆太：発達期における脳内出血とマイクログリアによる処理. 聖マリアンナ医科大学小児科, 2024 年 10 月 4 日

小山 隆太：神経グリア相互作用のライブイメージング. 埼玉大学大学院理工学研究科 第 87 回生体防御学セミナー, 2024 年 10 月 23 日

小山 隆太：グリア細胞による脳内防御機構の形成. 第 11 回蛍光イメージング・ミニシンポジウム, 北海道大学ニコイイメージングセンター, 2024 年 5 月 30 日

Koyama R : Erythrophagocytosis by Microglia and Development of the Glioneuronal Unit (GNU) System. Physiology Seminar, Department of Physiology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 2024 Sep 10

Koyama R : Non-apoptotic caspase-3 activation drives microglial synaptic phagocytosis after experimental febrile seizures. 23rd Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2024 May 30

Koyama R : Understanding glia-synapse interactions as real as possible in vitro. Emerging Functionality of Cultured Neurons, Tokyo, 2024 Mar 1

(2) 国際学会

Ogaki A, Kinoshita S, Ikegaya Y, Koyama R : Brain immune mechanisms against abiogenic substances. The ASPIRE Glia meeting, Lausanne, Switzerland, 2024 Sep 14

Andoh M, Koyama R : Nonapoptotic caspase-3 guides C1q-dependent synaptic phagocytosis by microglia. ASPIRE-GLIA Symposium, Lausanne, Switzerland, 2024 Sep 13

(3) 一般学会

大柿 安里, 木下 慎一, 池谷 裕二, 小山 隆太 : Complement-dependent vascular-glia interactions attenuate neurotoxicity induced by non-biogenic pollutants from the environment. The 46th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, 東京, 2025 年 2 月 28 日

大柿 安里, 木下 慎一, 池谷 裕二, 小山 隆太 : Vascular-glia coordination in the brain's immune system against non-biogenic environmental pollutants. グリアデコード最終班会議, 東京, 2025 年 2 月 6 日

宮田 一馬, 池谷 裕二, 小山 隆太 : Elucidation of glial interactions in mesial temporal lobe epilepsy. グリアデコード最終班会議, 東京, 2025 年 2 月 7 日

宮田 一馬, 池谷 裕二, 小山 隆太 : 内側側頭葉てんかんにおけるアストロサイトのギャップ結合の関与. APPW2025, 千葉, 2025 年 3 月 17 日

大柿 安里, 木下 慎一, 池谷 裕二, 小山 隆太 : 血管-グリア細胞間の補体依存的な相互作用は, 非生物由来の環境汚染物質による神経毒性を軽減する. APPW2025, 千葉, 2025 年 3 月 17 日

宮田 一馬, 池谷 裕二, 小山 隆太 : 海馬硬化領域におけるアストロサイトのコネキシン分布の変化の解明. 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 2024 年 7 月 25 日

宮田 一馬, 池谷 裕二, 小山 隆太 : 内側側頭葉てんかんにおけるアストロサイトのギャップ結合の関与. 第 150 回日本薬理学会関東部会 (オンライン), 2024 年 6 月 29 日

(4) その他

宮田 一馬, 池谷 裕二, 小山 隆太 : 内側側頭葉てんかんにおけるアストロサイトのギャップ結合の関与. APPW2025, 千葉, 2025 年 3 月 18 日

Andoh M, Koyama R : Nonapoptotic caspase-3 guides C1q-dependent synaptic phagocytosis by microglia. The 46th Annual Scientific Meeting National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 小平, 2025 年 2 月 27 日

小山 隆太：神経イメージングの進歩：脳疾患と闘うための先駆的戦略. 世界脳週間 2024, 2024 年 8 月 3 日

3. 班会議発表

小山 隆太：Synaptic pruning by Microglia. 2024 年度 ASPIRE 国内会議, 大分, 2025 年 2 月 18 日

安藤 めぐみ, 小山 隆太：精神神経疾患モデルにおける神経グリア相互作用の研究. 精神・神経疾患研究開発費 6-9「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」班成果報告会, 八重洲, 2025 年 3 月 21 日

Andoh M, Koyama R：Nonapoptotic caspase-3 guides Clq-dependent synaptic phagocytosis by microglia. グリアデコーディング最終班会議, 本郷, 2025 年 2 月 6 日

小山 隆太：ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入. 学術変革領域研究 (A) 班会議, 東京, 2025 年 2 月 6 日

安藤 めぐみ, 小山 隆太：神経変性・修復機構解明のための脳スフェロイド培養系の開発. 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」班成果報告会, 小平, 2024 年 10 月 16 日

小山 隆太, 安藤 めぐみ：神経グリア連関が脳構造および脳機能に与える影響の解明. 精神・神経疾患研究開発費班会議, 東京, 2024 年 5 月 16 日

V. 競争的研究費獲得状況

AMED 先端国際共同研究推進プログラム ASPIRE (健康医療分野 A タイプ), グリア細胞の生理機構解明とその遷移による中枢神経疾患に対する創薬戦略の国際共同開発, 小山 隆太 (研究分担者)

AMED 脳神経科学統合プログラム (個別重点研究課題) 1-3「領域 1 革新的技術・研究基盤の整備・開発・高度化」ソロ型, 神経変性疾患治療のための異常タンパク質貪食ターゲティングシステムの開発, 小山 隆太 (研究代表者)

JST CREST【宮脇 敦史 研究総括】「細胞操作」領域, 量子スマートツール：温度シグナリング操作による神経/グリアの機能制御, 小山隆太 (研究分担者)

学術変革領域 (A) (計画研究), ミクログリアの時間依存性構造変化のデコーディングと生体機能への介入, 小山 隆太 (研究代表者)

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

疾病研究第三部では、精神疾患の病態の解明と克服を目指し、生物学的な基礎研究を重点的に行っている。令和6年度は秋以降、新たに部長（森下）、室長（三村）、リサーチフェロー（吉武、小池）が着任し、新研究体制の構築に向けての移行期間となった。新研究体制では、発達期における高次脳機能の解析にアドバンテージのあるラットならびにマーモセットモデルを用い、特に理解の進んでいない自己形成等にかかわる認知・社会行動の発達回路機構を解明することで、精神疾患・発達障害の病態の解明と克服を目指している。アプローチとしては、神経回路操作・測定技術と、機械学習を用いた行動解析技術を統合し、認知・社会性行動時の回路機能の発達とその病態を明らかにしてゆく。長期的には、特定の神経回路機能と行動に対応した機能バイオマーカーとドラッグターゲットを同定することで、ヒト精神疾患の解明と克服に向けた橋渡しを目指す。

令和6年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

研究者の構成

(部長) 岩坪 威（併任）（～10.6）、森下 博文（10.7～）
(室長) 土肥 栄佑、三村 喬生（9.1～）、服部 功太郎（併任）
(リサーチフェロー) 吉武 講平（10.7～）、小池 宏幸（1.1～）
(外来研究員) 河内 貴弘（～2.28）
(科研費研究員) PARVEZ MD SORWER ALAM（～6.30）
(客員研究員) 功刀 浩（～3.31）、篠山 大明（～3.31）、大橋 一徳（～3.31）、秀瀬 真輔（～3.31）、惣谷 和広（～3.31）、安井 伸太郎、森下 博文（～10.6）、三村 喬生（～8.31）、結城 笙子（12.19～3.31）、松本 惇平（1.1～）
(センター事務助手) 西村 恭世（10.7～11.30）
(科研費事務助手) 西村 恭世（12.1～）、山本 いつか（1.1～）
(併任研究員) 堀 弘明（～3.31）、小川 眞太郎
(科研費研究補助員) -
(研究生/研究見習生) 石田 一希（～3.31）、吉田 冬子（～3.31）

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) 自己と他者の社会相互作用に関わる神経回路行動の発達病態機構：本研究部では、自己形成の理解に迫る切り口として、自己と他者の境界ともいえる社会距離に着目し、社会距離を制御する神経回路ネットワーク機構の解明を目指した研究を進めている。ラットとマーモセットの両モデルにおいて、回路操作時に共通の多階層の指標（神経・生理・行動指標）を計測・解析することで、社会距離を制御する回路活動に連動するバイオマーカーを同定し、回路障害に基づいた精神疾患の病態診断や治療法開発に資する研究を目指している。令和6年度よりAMED脳統合プログラム重点領域事業に森下、三村が採択され、ラットとマーモセットの両モデルにおける多カメラによる機械学習を利用した社会行動解析システムの構築、神経回路の活動の操作・計測技術の導入、音声・心拍等の同時計測系の構築に取り組んだ。（森下、三村、吉武）
- 2) 自己認識に関わる神経回路行動の発達病態機構：自己の内部の状況を把握し自己の行動を適切に調整する自己認識機能であるメタ認知は、ヒトでは幼少期から思春期にかけて発達するが、どの神経回路が、発達のどのタイミングでどのようにメタ認知の成熟に寄与するのかは全く不明である。私達は、ラットとマーモセットモデルを用い、メタ認知行動の経験依存性の発達に関わる回路機構を明らかにすることで、発達障害や精神疾患に認められる自己認識障害の病態の解明と克服を目指している。令和6年度は、科研費や民間助成の

支援を受け、確信度を指標としたメタ認知行動解析システムの構築と、神経回路の活動の操作・計測技術の導入、そして精神疾患関連ラットモデルの新たな導入に取り組んだ。（森下、小池、結城）

- 3) **細胞外小胞を対象としたバイオマーカー研究**：細胞外小胞は臓器・細胞特異的な疾患マーカーとして開発が進められているが、これまでの研究では、動物実験でもヒトの臨床研究でも研究間で一貫性がなく、再現性を欠くことが問題であった。私たちはその原因として、新たな交絡因子として、血液では保存血漿への血小板と血小板由来の細胞外小胞の混入に着目し、マウス及びヒトでの血漿採取法の最適化されたプロトコルの確立、また確率したプロトコルを用いた新たな交絡因子の解明、といった血漿サンプルの品質のベースラインを改善するための開発研究を行なっている。また、すでにバイオバンクに保存されている血漿サンプルの品質向上技術の開発研究も行なっている。（土肥）
- 4) **症例テキストデータのアノテーション技術応用と、関連技術の開発**：精神・神経疾患では、同じ疾患であっても背景病態を含めた多様性が存在し、症状や所見をそのまま技術・データ化して扱うことの重要性も高まっている。私たちは、大規模言語モデル（LLM）とデジタルツールを用いることで、臨床的なテキストデータのアノテーションに関わる工程の効率化と、その効率化を推進する新規ツール開発を行っている。特に難病・希少疾患の症例報告に対するアノテーションを推進しており、ここで作成する症例コーパスを診断資源として活用する開発研究も行っている。また、医療者－患者間のコミュニケーションコストの低減と、理解・納得感を促進するための新たな患者データの表現・可視化法の開発にも取り組んでいる。（土肥）

Ⅲ．社会活動

- 1) 学会・委員活動
 - ・ 北米神経科学学会・プログラム委員（森下）
 - ・ 2024 年 国際細胞外小胞学会 (ISEV 2024) International organization committee のメンバーとして ISEV2024 の開催・運営に貢献（土肥）
 - ・ 国際細胞外小胞学会 (ISEV), ISEV-SNEV Mentorship Program にてメンター（土肥）
 - ・ 国際細胞外小胞学会 (ISEV), Blood Task Force member（土肥）
 - ・ Undiagnosed Disease Network International (UDNI) Diagnostic Working Group (DWG) Regular member, <https://www.udninternational.org/>（土肥）
 - ・ Mammalian Phenotype Ontology (MPO) 日本語訳監修 (RIKEN-BRC, DBCLS, 先天異常学会, Jackson Laboratory, Mouse Genome Informatics (MGI) と協働 https://github.com/dbcls/MP_Japanese/tree/main（土肥）
- 2) コミュニティ活動
 - ・ 認定 NPO 法人 健康と病いの語りディペックス・ジャパン 理事 <https://www.dipex-j.org/>（土肥）
 - ・ 一般社団法人 海外日本人研究者ネットワーク (UJA) 理事 <https://www.uja-info.org/gazette> コミュニティ連絡会 Vice Chair：海外の日本人研究者会の設立サポート編集部 Vice Chair：UJA_Gazette 共同編集長 <https://www.uja-info.org/gazette>（土肥）
 - ・ 異業種データサイエンス研究会 (Facebook Group：5000 人超)：共同管理 <https://www.facebook.com/groups/428778194457478>（土肥）
- 3) 教育活動
 - ・ 東京医科歯科大学 2024 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 2024 年度 アントレプレナー育成講座（学部生向け）講義（土肥）
 - ・ 東京医科歯科大学 2024 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 プロジェクト）講義・PM

客員准教授（土肥）

4) 受賞

- ・ みんなのケア情報学会 第7回年次大会 CIHCD 2024 最優秀賞（土肥）
- ・ 第6回 岩佐賞，公益財団法人 岩佐教育文化財団 ディベックス・ジャパン，健康と病いの語りの取り組みを報告し受賞（土肥）
- ・ Syntax-based AI algorithm for primate behavior analysis, the 46th annual scientific meeting, NCNP, Feb. 2025 (口頭発表賞)（三村）
- ・ Neuropsychopharmacology Reports(日本精神神経薬理学会機関紙)「NPPR Article Award 2023」, 「NPPR Topic Award 2023」受賞（石田）

Ⅳ．研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Dohi E, Takatsuki T, Tateishi Y, Fujiwara T, Yamamoto Y: Examining HPO by organ and system to facilitate practical use by clinicians. Genomics and Informatics. 2024; 22 (23) . <https://doi.org/10.1186/s44342-024-00024-1>.
- 2) Delgado-Vega AM, Cederroth H, Taylan F, Ekholm K, Ek M, Thonberg H, Jemt A, Nilsson D, Eisfeldt J, Saether KB, Höijer I, Akgun-Dogan O, Asano Y, Barakat TS, Batkovskytė D, Baynam G, Bodamer O, Chetruengchai W, Corcoran P, Couse M, Danis D, Demidov G, Dohi E, Erhardsson M, Fernandez-Luna L, Fujiwara T, Garg N, Giugliani R, Gonzaga-Jauregui C, Grigelioniene G, Groza T, Gunnarsson C, Hammarsjö A, Hammond CK, Ng ÖH, Hesketh S, Hettiarachchi D, Soller MJ, Kirmani UA, Kjellberg M, Kvarnung M, Kvlividze O, Lagerstedt-Robinson K, Lasko P, Lassmann T, Lau LYS, Laurie S, Lim WK, Liu Z, Wiklander ML, Makay P, Maiga AB, Maya-González C, Meyn MS, Neethiraj R, Nigro V, Nordgren F, Nordlund J, Orrsjö S, Ottosson J, Ozbek U, Özdemir Ö, Partin C, Pearce DA, Peck R, Pedersen A, Pettersson M, Pongpanich M, Posada de la Paz M, Ramani A, Romero JA, Romero VI, Rosenquist R, Saw AM, Spencer M, Stattin E-L, Srichomthong C, Tapia-Paez I, Taruscio D, Taylor JP, Tkemaladze T, Tully I, Tümer Z, van Zelst-Stams WAG, Verloes A, Västerviga E, Wang S, Yang R, Yamamoto S, Yépez VA, Zhang Q, Shotelersuk V, Wiafe SA, Alanay Y, Botto LD, Kirmani S, Lumaka A, Palmer EE, Puri RD, Wirta V, Lindstrand A, Buske OJ, Cederroth M, Nordgren A. : Pushing the boundaries of rare disease. Diagnostics with the help of the first Undiagnosed Hackathon. Nat Genet. 2024; 56(11):2287-2294. PMID:39433890.
- 3) Dohi E, Matoba K, Garcia PA, Francis-Oliveira J, Anguiano F, Kochi T, Badrani J, See J, Ito N, Mitani R, Indigo VLR, Choi EY, Imai T, Crossman DK, Pletnikov MV, Witwer KW, Niwa M, Kano S : Circulating extracellular microRNAs in the blood promote sociability in mice. bioRxiv. 2024; <https://doi.org/10.1101/2024.08.12.605506>.
- 4) Mimura K, Nakagaki K, Morishita H, Ichinohe N : Altered kinship vocal dynamics in marmosets with valproic acid-induced model of autism, bioRxiv. 2025; doi: <https://doi.org/10.1101/2025.01.30.635822>.
- 5) Nagai Y, Hori Y, Inoue K, Hirabayashi T, Mimura K, Oyama K, Miyakawa N, Hori Y, Iwaoki H, Kumata K, Zhang M R, Takada M, Higuchi M, Minamimoto T : Longitudinal assessment of DREADD expression and efficacy in the monkey brain, bioRxiv, 2024; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.12.26.630299>.
- 6) Mimura K, Matsumoto J, Mochihashi D, Nakamura T, Nishijo H, Higuchi M, Hirabayashi T, Minamimoto T : Unsupervised decomposition of natural monkey behavior into a sequence of motion motifs, Communications Biology, 2024; 78(1080).

- 7) Miyano T, Hirouchi M, Yoshimura N, Hattori K, Mikkaichi T, Kiyosawa N : Plasma microRNAs associate positive, negative, and cognitive symptoms with inflammation in schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.*,2024; 25(24): 1661-6596. doi: 10.3390/ijms252413522. PMID: 39769285; PMC ID: PMC11676741.
- 8) Nagao Y,Fujimoto M,Tian Y,Kameyama S,Hattori K, Hidese S,Kunugi H, Kanai Y,Arai E : Genome-wide DNA methylation profiling of blood samples from patients with major depressive disorder: correlation with symptom heterogeneity. *J. Psychiatry Neurosci.* 2025; 50(2): 1180-4882. doi: 10.1503/jpn.240126. PMID: 40174930.
- 9) Yoshida S, Aizawa E, Ishihara N, Hattori K, Segawa K, Kunugi H : High Rates of Abnormal Glucose Metabolism Detected by 75 g Oral Glucose Tolerance Test in Major Psychiatric Patients with Normal HbA1c and Fasting Glucose Levels. *Nutrients.* 2025; 17(4): 613. doi: 10.3390/nu17040613. PMID: 40004942; PMCID: PMC11858036.
- 10) Ota M, Nemoto K, Hori H, Ishida I, Sato S, Asada T, Kunugi H, Arai T : Correlation Between Dietary Nutrition and Glymphatic System Activity in Healthy Participants. *Cureus.* 2025; 17(1):e77860. doi: 10.7759/cureus.77860. PMID: 39991367; PMCID: PMC11845861.
- 11) Ogawa S, Hori H, Niwa M, Itoh M, Lin M, Yoshida F, Ino K, Kawanishi H, Narita M, Nakano W, Imai R, Matsui M, Kamo T, Kunugi H, Hattori K, Kim Y : Serum lipid and plasma fatty acid profiles in PTSD patients and healthy individuals: Associations with symptoms, cognitive function, and inflammatory markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2025; 138:111298. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111298. PMID: 39988258.
- 12) Enokida T, Hattori K, Maeda C, Tomizawa T, Kunugi H : Association between overweight and central interleukin-6 in a nonclinical adult population. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2024; 44(4):835-841. doi: 10.1002/npr2.12488. PMID: 39401137; PMCID: PMC11609746.
- 13) Enokida T, Hattori K, Okabe K, Noda T, Ota M, Sato N, Ogawa S, Tatsumi M, Hoshino M, Kunugi H : Nakagome K. Possible association of elevated CSF IL-6 levels with anxiety and frustration in psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2024; 78(12):792-799. doi: 10.1111/pcn.13743. PMID: 39317977; PMCID: PMC11612533.
- 14) Enokida T, Hattori K, Ota M, Tatsumi M, Hidese S, Sato N, Hoshino M, Kunugi H : Correlation between myelin basic protein levels in cerebrospinal fluid and motor speed in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2024; 44(3):663-670. doi: 10.1002/npr2.12471. PMID: 39133634; PMCID: PMC11544460.
- 15) Enokida T, Yoshida N, Tatsumi M, Hidese S, Goto YI, Hoshino M, Kunugi H, Hattori K : Neuronal autoantibodies in the cerebrospinal fluid of 148 patients with schizophrenia and 151 healthy controls. *Heliyon.* 2024; 10(10):e30695. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30695. PMID: 38770306; PMCID: PMC11103440.
- 16) Hori H, Fukushima H, Nagayoshi T, Ishikawa R, Zhuo M, Yoshida F, Kunugi H, Okamoto K, Kim Y, Kida S. : Fear memory regulation by the cAMP signaling pathway as an index of reexperiencing symptoms in posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2024; 29(7):2105-2116. doi: 10.1038/s41380-024-02453-4. PMID: 38409596; PMCID: PMC11408251.

(2) 著書

- 1) 河野 誠也, 三村 喬生, ほか 55 名 : 自然言語処理の導入と活用事例－情報検索, 情報抽出, 文書分類, テキスト要約－, 情報技術協会, 第 6 章 第 6 節 R による形態素解, 2024 年

(3) 総説

- 1) 九野(川竹) 絢子, 森下 博文:社会性の発達臨界期のメカニズム, 生体の科学, 第76巻1号, pp51-55, 2025年
- 2) 九野(川竹) 絢子, 森下 博文: 幼少期の社会隔離と社会性の脳発達, BRAIN and NERVE, 第77巻2号, pp155-160, 2025年
- 3) 土肥 栄祐: 国際細胞外小胞学会ガイドライン (MISEV2023) —EV研究の厳密性や再現性をさらに高めるために, 実験医学, 第42巻9号, pp1384-1385, 2024年 <https://doi.org/10.18958/7495-00004-0001451-00>
- 4) Hidese S: Search for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with major psychiatric disorders: multiplex immunoassay findings and proximity extension assay prospects, Neuropsychopharmacology Reports, 44 (2), pp314-32, 2024

(4) その他

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 佐藤(佐久間) りか, 土肥 栄祐, 中山健夫: DIPEX-Japan 共同企画 健康と病いの語り. みんなのケア情報学会, 第7回年次大会, 浜松, 2024年10月19-20日
- 2) 高月 照江, 櫛田達矢, 土肥 栄祐, 山本 泰智, 榊屋 啓志, 藤原 豊史: 医療情報のデータ統合・共有に役立つ医療オントロジーの日本語化と国際共有について. トーゴの日シンポジウム, 東京, 2024年10月5日
- 3) 土肥 栄祐, 建石 由佳, 藤原 豊史, 山本 泰智: 難病・希少疾患の症例報告を用いた, 言語資源作成における課題. トーゴの日シンポジウム, 東京, 2024年10月5日
- 4) Morille M, Hill A, Moon J, Punyadeera C, Möller A, Blenkiron C, Di Vizio D, Carney R, Zhu Y, Trau M, Vella L, Lai C, Kuehn M, Poon I, Raposo G, Zheng L, Danielson K, Troyer Z, Mathivanan S, Dohi E, Buzas E, Welsh J, Esfandiari L, Nieuwland R, SNEV Meet the Experts: 4. Boosting your research with AI - appropriate use and ethical considerations. ISEV2024, Melbourne, Australia, 2024.5.9-12
- 5) Mimura K, Matsumoto J, Nakamura T, Mochihashi D, Nishijo H, Morishita H, Minamimoto T: Unsupervised Machine Learning Algorithm for Parsing Natural Nonhuman Primate Behavior. 17th International Neuroscience and Biological Psychiatry Regional Conference, Yamaguchi University (Yamaguchi, Japan), 2024.9.15

(2) 国際学会

- 1) Alam M S P, Dohi E: Circadian variation of miRNAs in mouse plasma. ISEVxTech2024, Baltimore, USA, 2024.11.21
- 2) Sakuma Sato R, Dohi E, Toyomoto R, Hatanaka R, Setoyama Y, Nakayama T: Towards a New Horizon, Collaborating with AI Researchers and Civic Tech Engineers. DIPEX International, Online, 2024.11.21
- 3) Dohi E, Matoba K, Garcia P A, Francis-Oliveira J, Anguiano F, Kochi T, Badrani J, See J, Ito N, Mitani R, Rose IV L, Choi E Y, Imai T, Crossman D K, Pletnikov M V, Witwer K W, Niwa M, Kano S: Circulating extracellular vesicles in the blood rescue sociability deficits in mice via microRNAs. American Association of Extracellular Vesicles, Houston, USA, 2024.11.12
- 4) Dohi E, Matsubara T, Hayakawa I, Fujiwara T, Yamamoto Y: Issues in creating corpus using case reports of intractable and rare diseases: including ontology. Asia &

- Pacific Bioinformatics Joint Conference 2024, Okinawa, 2024.10.23
- 5) Dohi E, Fujiwara T, Yamamoto Y : Issues in developing corpus using Japanese case reports of intractable rare diseases. DEX24: Diagnostic Excellence 2024 Meeting, Minnesota, USA, 2024.10.13
 - 6) Dohi E, Tateishi Y, Fujiwara T, Yasunori Y : The issues in developing corpus using case reports of intractable and rare diseases for diagnostic resources. 13th Conference of Undiagnosed Diseases Network International, Seoul, Korea, 2024.9.5
 - 7) Kano S, Dohi E, Matoba K, Garcia P A, Francis-Oliveira J, Anguiano F, Kochi T, Badrani J, See J, Ito N, Mitani R, Rose I V L, Choi E Y, Imai T, Crossman D K, Pletnikov M V, Witwer K W, Niwa M : Circulating microRNAs associated with extracellular vesicles regulate social behavior via synaptic modulation in the brain. Gordon Research Conference, Maine, USA. 2024.6.27
 - 8) Dohi E, Takatsuki T, Shin J M, Fujiwara T, Yasunori Y : Toward an easy-to-understand HPO for clinicians: an attempt to reorganize the HPO. 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology and 19th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2024), Tokyo, 2024.5.29-6.1
 - 9) Alam M S P, Dohi E : Circadian Changes in mouse plasma miRNAs. ISEV2024, Melbourne, Australia, 2024.5.9-12
 - 10) Alam M S P, Dohi E, Kochi T, Kano S, Sasaki A, Taba K : Development of a single-particle-level detection technique for miRNAs in extracellular vesicles using gold particle molecular beacons. ISEV2024, Melbourne, Australia, 2024.5.9-12
 - 11) Alam M S P, Dohi E : Are mouse blood EV-derived miRNA profiles consistent across studies? Systematic reviews. ISEV2024. Melbourne, Australia. 2024.5.9-12

(3) 一般学会

- 1) Dohi E, Kim J D, Hayakawa I, Matsubara T, Fujiwara T, Tateishi Y, Yamamoto Y : Strategies for Annotating Clinical Case Reports on Intractable Rare Diseases Using Large Language Models (LLMs). ROIS-DS 5th Results Presentation Meeting, Online, 2025.3.18
- 2) 土肥 栄祐, 建石 由佳, 藤原 豊史, 山本 泰智 : 症例情報のアノテーションに用いるオントロジーへの理解と協奏に向けて. 第13回 日本プライマリ・ケア連合学会 関東甲信越ブロック地方会, 2024年12月1日
- 3) Dohi E : Why EVs? 3rd GTP Hackathon. 熱海, 2024年11月17日
- 4) Alam M S P, Dohi E : Temporal Patterns of miRNAs in Mouse Plasma. Japanese Society of Extracellular Vesicles, 東京, 2024年1月28日
- 5) 土肥 栄祐, 藤原 豊史, 建石 由佳, 山本 泰智, 北村 真吾, 松村 亮, 服部 功太郎, 波多野 賢二 : 難病・希少疾患の6NC-EHRsを用いた診療実態調査. 第12回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 青森, 2024年10月25日
- 6) 土肥 栄祐, 豊本 莉恵, 水野 光, 澤田 明子, 佐藤 幹代, 吉田 恵理子, 射場 典子, 佐藤 (佐久間) りか : 認定NPO法人「健康と病いの語りディベックス・ジャパン」の事例共有. みんなのケア情報学会 第7回年次大会, 浜松, 2024年10月19 - 20日
- 7) 佐藤 (佐久間) りか, 土肥 栄祐, 水野 光, 豊本 莉恵, 佐藤 幹代, 澤田 明子, 射場 典子 : 認定NPO法人「健康と病いの語りディベックス・ジャパン」の取り組み. みんなのケア情報学会 第7回年次大会, 浜松, 2024年10月19 - 20日
- 8) 土肥 栄祐 : 保存血漿を用いた細胞外小胞研究において最近明らかとなった課題. 第9回クリニカルバイオバンク学会, 仙台, 2024年8月2日
- 9) Alam M S P, Dohi E : Circadian variation of miRNAs in mouse plasma. 第25回 日本

RNA 学会年会, 東京, 2024 年 6 月 26 - 28 日

- 10) 土肥 栄祐, 山本 泰智: 難病・希少疾患の症例報告を用いた 言語資源作成における課題. 第 6 回 日本メディカル AI 学会, 名古屋, 2024 年 6 月 21 - 22 日
- 11) 高月 照江, Vello Susan, 土肥 栄祐, 櫛田 達也, 榎谷 啓志, 藤原 豊史: Mammalian phenotype ontology (MP) の日本語訳の作成について. 第 71 回日本実験動物学会総会, 京都, 2024 年 5 月 29 日
- 12) 土肥 栄祐, 建石 由佳, 藤原 豊史, 山本 泰智: 難病・希少疾患の症例報告を用いたコーパス作成における課題と人工知能の応用. 人工知能学会全国大会 (第 38 回), 浜松, 2024 年 5 月 27 - 30 日
- 13) 土肥 栄祐, 北村 真吾, 松村 亮, 服部 功太郎, 波多野 賢二: 6NC-EHRs を用いた難病・希少疾患の診療実態調査. 6NC リトリート, 東京, 2024 年 4 月 13 日
- 14) 土肥 栄祐, 早川 格: 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. 6NC リトリート, 東京, 2024 年 4 月 13 日
- 15) 三村 喬生, 中垣 慶子, 森下 博文, 一戸 紀孝: 自閉症様マーマセットにおける家族性音声の異常, 第 14 回 日本マーマセット研究会大会. 東京慈恵会医科大学 (東京, 日本), 2025 年 1 月 28-29 日
- 16) 三村 喬生: 自閉症モデル霊長類における家族音声コミュニケーション. 統計数理研究所・共同利用研究集会 2024-ISMCRP-5014 「統計モデル・数理生物学と動物行動データ」, 統計数理研究所 (東京, 日本), 2025 年 1 月 8-9 日
- 17) 三村 喬生, 中垣 慶子, 森下 博文, 一戸 紀孝: 自閉症モデル霊長類における家族音声コミュニケーション. 第 70 回 生体信号計測・解釈研究会, 大阪大学 (大阪, 日本), 2024 年 12 月 27 日
- 18) Mimura K: Unsupervised Machine Learning Algorithm for Parsing Natural Nonhuman Primate Behavior. 1st Digital Brain Workshop, LifeScience Building in Nihonbashi (Tokyo, Japan), 2024.9.19-21

(4) その他

- 1) 土肥 栄祐: 分散型科学に関係した自分の研究・開発の取り組みについてプレゼン. Lightning Talk, Plurality Tokyo Namerakaigi, 2025 年 2 月 25 日
- 2) 土肥 栄祐: AI を用いた臨床テキストの利活用の研究・開発についてプレゼン, ”課題に挑めば, また課題. 診断困難例から始まった Dr's Journey”. 第 3 回 MAPI CONNECT47, 2025 年 3 月 28 日
- 3) 土肥 栄祐: 患者会での AI の利活用について, アイデアソンに向けたプレゼン, 何ができるか? より, 何をしたいか? ~ AI 座談会~. ポリオの会 総会
- 4) 土肥 栄祐: サイエンスアゴラ出展 博士ってなに? ~ 未来を創るワカモノが物申す. 2024 年 10 月 20 日, 未来科学応援団 <https://scienceagora.jst.go.jp/2024/session/27-3b10.html>

3. 班会議発表

- 1) 森下 博文: 社会距離ダイナミクスの多種多階層制御機構, AMED 脳統合プログラムキックオフミーティング, 2024 年 10 月 15-17 日
- 2) パルベス・ムハマンド・ソルワー・アラム, 河内 貴弘, 加野 真一, 佐々木 敦朗, 田端 和仁, 北村 真吾, 土肥 栄祐: 日内変動する末梢血 miRNA のバイオマーカーとしての可能性, 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, 2024 年 11 月 25 - 26 日

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 科研費研究スタート「認知回路行動の発達とその障害機構の解明」(研究代表者 森下 博文)
- 2) AMED 脳統合プログラム重点領域 「社会距離ダイナミクスの多種多階層制御機構」(研究代表者 森下 博文)
- 3) 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金・研究助成 「自閉症関連遺伝子の認知発達病態への寄与の解明と克服」(研究代表者 森下 博文)
- 4) 上原記念生命科学財団 研究助成金 「自閉症ラットモデルを用いた発達認知障害の解明」(研究代表者 森下 博文)
- 5) 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 公募型共同研究「ROIS-DS-JOINT」 一般共同研究「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)
- 6) 大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 公募型共同研究「ROIS-DS-JOINT」 一般共同研究 「症状・所見に重きをおいた非典型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)
- 7) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「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)
- 8) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「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)
- 9) 国立高度専門医療研究センター 医療研究連携推進本部 横断的研究推進費 若手研究助成 「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)
- 10) AMED 脳神経科学統合プログラム (個別重点課題) 「行動シラバスに基づく霊長類の社会性評価プラットフォームの開発」(研究代表者 三村 喬生)
- 11) 科学研究費補助金 基盤 C 「データ駆動型アプローチによる社会性行動構文の計算論的理解」(研究代表者 三村 喬生)
- 12) 科学研究費補助金 基盤 S 「拡張環世界との相互作用における霊長類セロトニン機能の理解」(研究分担者 三村 喬生)

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, 富山 健一, 石井 香織 (11.1 ~)
(客員研究員) 永井 義隆, 武内 敏秀, 相澤 修, 齊藤 勇二, 鈴木 一詩, 渡部 博貴
(リサーチフェロー) 株田 千華, 内上 寛一, 酒井 了平 (~ 8.31)
(科研費研究員) 藤掛 伸宏, 宮崎 良太
(科研費研究補助員) 藤田 寛美, 村上 美和子, 菊地 寿枝, 原 佳子
(科研費事務助手) 田中 留理子
(外来研究員) 酒井 了平 (9.1 ~)
(研究生) 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
藤原 悠紀, 田中 麻衣子, 小牧 之泰, 藤原 大, 岸野 祐也 (7.10 ~)
(研究見習生) 張 潤棋, 木原 花野

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), 若手研究), 日本医療研究開発機構(認知症研究開発事業, 脳神経科学統合プログラム)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り, 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。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 形成に選択的に関与することを見出した。また, AD発症最大の遺伝的危険因子 apoE は peak1 $A\beta$ と相互作用し, 老人斑形成にアイソフォーム特異的に働くこと, 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 $A\beta$ 量が多いことを見出した。また, AD脳の神経変性に関与するタウ病理が $A\beta$ 蓄積依存的に増悪化する結果を得つつある。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。

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 *AGRN* 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とも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出し解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。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：

大阪大学との共同研究で AD モデルマウスを用いた A β ワクチン療法の検証・機能付加化を行い、従来の A β ワクチンに比べより老人斑除去効果が高い A β ワクチンの開発を進めており、さらに国内外製薬企業との共同研究も開始した。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。このように、神経変性疾患の予防・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アカデミックや製薬企業と行っている。

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・疾患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。科学コミュニティーへの貢献として、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た。

専門教育への貢献

・橋本 唯史：「アルツハイマー病の脳イメージングと疾患修飾薬開発」明治薬科大学 生命科

学演習 I オンデマンド

- ・ 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 20240708
- ・ 橋本 唯史：「アルツハイマー病の発症機序，治療薬と病理形成に関する最新研究」鹿児島大学医学部 生化学講義 20241119
- ・ 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 20240515
- ・ 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 20240710
- ・ 株田 智弘：「リソソームによる生体高分子の直接的な取り込み・分解機構」日本大学特別講義 20241112

IV . 研究業績

A . 刊行物

(1) 原著

- 1) Murakami R, Watanabe H, Hashimoto H, Kashiwagi-Hakozaki M, Hashimoto T, Karch C, DIAN, Iwatsubo T, Okano H: Inhibitory roles of *apolipoprotein E* Christchurch astrocytes in curbing tau propagation using human pluripotent stem cell-derived models. J Neurosci., 44(24): e1709232024, June, 2024
- 2) Matsukawa T, Sudo A, Kakumoto T, Hao A, Kainaga M, Chang H, Mano T, Ishiura H, Mitsui J, Hayashi T, Morishita S, Tsuji S, Toda T: In-frame deletion variant of ABCD1 in a sporadic case of adrenoleukodystrophy. Hum Genome Var., 12(1): 5, Feb, 2025
- 3) Murai SA, Mano T, Sanes JN, Watanabe T: Atypical intrinsic neural timescale in the left angular gyrus in Alzheimer' s disease. Brain Commun., 6(4): fcae199, Jul, 2024

(2) 著書

該当なし

(3) 総説

該当なし

(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: アルツハイマー病と amyloid β 蓄積. 新潟大学脳神経研究会特別例会, 新潟 (新潟大学), 20250220
- 2) 橋本 唯史: アルツハイマー病とアミロイド β 蓄積. ゲノム創薬・創発フォーラム 第18回シンポジウム, 東京 (東京大学医科学研究所), 20250203
- 3) 橋本 唯史: ApoE と β アミロイド凝集・蓄積・伝播. 第43回日本認知症学会学術集会, 郡山 (ビッグパレットふくしま), 20241122
- 4) 株田 智弘: SIDT2 を介した生体高分子のリソソームへの取り込み機構. 日本薬剤学会 第39年会, 神戸 (神戸国際会議場), 20240523 - 20240525
- 5) 間野 達雄: 細胞種特異的オミクス解析から考える神経筋疾患. 脳機能イメージング研究センター研究会 ANC Meeting, 千葉 (量子医科学研究所), 20250319
- 6) 間野 達雄: 剖検脳から紐解く神経変性疾患. 新潟大学脳神経研究会特別例会, 新潟 (新潟大学), 20250220

- 7) 間野 達雄: 患者脳から紐解く神経疾患: ブレインバンクを活用したデータ駆動型研究. 第 43 回日本認知症学会学術集会, 郡山 (ビッグパレットふくしま), 20241123

(2) 国際学会

- 1) Hashimoto T, Tanaka M, Kokawa A, Uchigami H, Komaki Y, Iwatsubo T: The influence of apoE on the seeding properties of amyloid β peptide. Alzheimer' s Association International Conference Advancements: APOE & Lipid biology, Poster, Miami (hybrid), 20250317-2025-0318
- 2) Hashimoto T, Uchigami H, Kashiwagi-Hakozaki M, Murayama S, Saito Y, Toda T, Iwatsubo T: The role of cerebrovasculature as the reservoir of seed-competent amyloid β species. Neuroscience2024, Poster, Chicago, 20241007
- 3) Uchigami H, Samejima N, Watanabe A, Kuwana N, Tsuchida T, Saito M: The effect of coexisting progressive supranuclear palsy on post-shunt clinical course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2024, Poster, Nagoya, 20240913 - 20240916

(3) 一般学会

- 1) 小牧 之泰, 内上 寛一, 橋本 唯史: ヒト amyloid β ($A\beta$) ノックインマウスを用いた新規 $A\beta$ 病態モデルマウスの開発. 第 43 回日本認知症学会, ポスター, 郡山, 20241121 - 20241123
- 2) 坂口 奈菜, 高橋 勝彦, 橋本 唯史, 東 伸昭: ApoE と老人斑構成物の結合を阻害する生薬由来物質の探索. 第 68 回日本薬学会関東支部大会, ポスター, 新潟, 20240914 - 20240915
- 3) Uchigami H, Kashiwagi-Hakozaki M, Arakawa A, Matsubara T, Murayama S, Saito Y, Toda T, Hashimoto T, Iwatsubo T: The diversity of $A\beta$ seeds in Alzheimer' s disease brains underlying $A\beta$ pathological heterogeneity. 第 65 回日本神経学会学術大会, 口演, 東京, 20240529 - 20240601
- 4) 株田 智弘: SIDT2 依存性ミクロオートファジーの形態と分子機構. 第 16 回オートファジー研究会, 口頭およびポスター, 静岡, 20241115 - 20241117
- 5) 酒井 了平, 武田 英吾, Viorica Raluca Contu, 藤掛 伸宏, 橋本 唯史, 大隈 良典, 株田 智弘: RNA helicase DHX8 は RNautophagy を介して細胞内 RNA 分解を制御する. 第 16 回オートファジー研究会, 口頭およびポスター, 静岡, 20241115 - 20241117
- 6) 藤原 大, 酒井 了平, 株田 智弘: ESCRT 阻害による細胞内分解と分泌の促進. 第 16 回オートファジー研究会, 口頭およびポスター, 静岡, 20241115 - 20241117
- 7) 藤原 大, 酒井 了平, 株田 智弘: ESCRT 阻害が細胞内分解と分泌を促進する. 第 47 回日本分子生物学会年会, ポスター, 福岡, 20241115 - 20241117

(4) その他

- 1) 橋本 唯史: 脳内 $A\beta$ エコノミーとアルツハイマー病. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科特別講演, 鹿児島 (鹿児島大学), 20241118
- 2) 橋本 唯史: β -amyloidosis に対する apoE のアイソフォーム特異的な作用. 第 3 回 The APOE, 東京 (慶應大学), 20241028
- 3) 内上 寛一: アルツハイマー病脳における $A\beta$ 病理の多様性に関わる分子基盤の解明. 令和 6 年度コホート・生体試料支援プラットフォーム若手支援研究成果発表会, 20250218
- 4) 内上 寛一: 剖検脳組織を活用したアルツハイマー病の病態解明, 2024 年東大病院臨床研究者育成プログラム春夏期レクチャーコース Clinical Neuroscience Course, 20240719

C. 班会議発表

- 1) 橋本 唯史: 多様なアルツハイマー病理を決定する因子の探索, 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6年度班会議, 東京, 20241016
- 2) 橋本 唯史: アルツハイマー病ワクチン療法とARIAの分子機序, AMED/CREST/武田財団研究班合同第2回「腸内細菌叢と神経疾患に関するシンポジウム」, 東京, 20240926
- 3) 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6年度班会議, 東京, 20250321
- 4) 株田 智弘: 細胞内分解機構に基づく筋疾患の病態解明. 精神・神経疾患研究開発費 筋ジストロフィー研究班 令和6年度合同班会議, 東京, 20250110
- 5) 株田 智弘: 細胞内分解機構に基づく筋疾患の病態解明. 精神・神経疾患研究開発費「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」班 令和6年度班会議, 東京, 20241124
- 6) 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. 精神・神経疾患研究開発費「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」班 令和6年度班会議, 東京, 20241024
- 7) 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. 精神・神経疾患研究開発費「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」班 キックオフミーティング, 東京, 20240621
- 8) 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 キックオフミーティング, 東京, 20240516
- 9) 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6年度班会議, 東京, 20250321
- 10) 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6年度班会議, 東京, 20241112
- 11) 間野 達雄: 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム「筋萎縮性側索硬化症の新規モデル動物を活用した変性最初期核内病態の網羅的解明」令和6年度班会議, オンライン, 20240910
- 12) 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6年度班会議, オンライン, 20240621

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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「アミロイドアンギオパチー蓄積機序解明と, ARIA 回避型アルツハイマー病治療法開発」 (研究代表者 橋本 唯史)
- 2) 新潟大学能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)
- 3) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (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)
- 4) 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム 研究課題名「筋萎縮性側索硬化症の新規モデル動物を活用した変性最初期核内病態の網羅的解明」 (研究分担者 株田 智弘)
- 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) 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)
- 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) 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)

- 7) 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)
- 8) 日本医療研究開発機構 脳神経科学統合プログラム 研究課題名「筋萎縮性側索硬化症の新規モデル動物を活用した変性最初期核内病態の網羅的解明」(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) 若手研究 研究課題名「ミクロリポファジー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)
- 10) 日本二分脊髄・水頭症研究進行財団 2024 年度研究助成 研究課題名「正常圧水頭症とタウオパチーはなぜ併発するか?一脈絡叢機能異常を介した病態連関の解明」(研究代表者 内上 寛一)
- 11) 公益財団法人 ひと・健康・未来研究財団 2024 年度研究費助成金 研究課題名「認知症モデルショウジョウバエに対するスパイスおよびお茶の治療効果の検討」(研究代表者 藤掛 伸宏)

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 (ALS)・多系統萎縮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。

2024 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, 徳永 慎治, 尾崎 心 (R6.8.1 ~)
(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, 三宅 俊太郎, 外山 英和
(科研費研究補助員)	古野 暁子, 柴田 恵, 湯本 晶子
(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, 今井 美沙, 北川 紗雪, 梶 千津子, 鈴木 宏明
(外来研究補助員)	大倉 津矢子, 菅野 恵美香, 秋元 裕二 (R6.7.1 ~)

(研 究 生) 植松 有里佳, 加門 正義, 長山 建, 大野 萌馨, 加門 啓子, 山下 萌,
氏家 悠佳

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。

2024 年度には、主として下記の研究を行った。

- ① 神経変性を進行させる細胞内反応機序の最初期反応を制御するメカニズムの解析、神経の変性過程において観察されるオートファジー活性化の生理的・病理的役割とその活性化機序に関する検討、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 AMED 慢性の痛み解明研究事業における研究開発として、軸索変性の進行において中心的な役割を果たすと考えられている SARM1 の発現レベルの変化、ミクログリア・マクロファージなど神経細胞以外の細胞における SARM1 活性化の意義についての検討を行った。
- ③ 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・PCT 出願を行い、更に開発を進めた。

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 微小管関連蛋白であるタウ蛋白のリン酸化は、アルツハイマー病における神経原線維変化において観察されるが、リン酸化状態は日常的には神経活動によって大きく影響される。今年度、神経活動によりタウ蛋白の Protein Phosphatase1 依存的な脱リン酸化が起こり、それが微小管の軸索輸送機能に影響を与えていることを示す論文を発表した。
- 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。
- ③ 共同研究において、TDP-43 の機能低下が Ferritin heavy chain mRNA の軸索輸送を低下させ、その結果として運動神経細胞の酸化ストレスへの耐性を変化させていることを示す論文を発表した。

4) 末梢神経髄鞘化制御機構に関する研究

アスコルビン酸による末梢神経髄鞘化誘導機序の詳細を明らかにするための研究において、末梢神経髄鞘化制御関連蛋白の機能解析を引き続き行った。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 (DM1) 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。DM1 の原因である DMPK 遺伝子の 3' 非翻訳領域に存在する CTG リピート異常伸長に関して、DM1 患者検体由来 iPS 細胞における CTG リピート長の不安定性に重要な役割を果たす分子として ZNF850 を同定し、その機能解析を行ったことに関する論文を発表した。
- ② 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。今年度から、我々は、精神神経疾患研究開発費事業の高橋班に参画し、神経変性疾患の細胞モデル構築の努力を行うとともに、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モデル化を引き続き進めた。

6) NAD 代謝に関する研究

予てより NMNAT3 過剰発現マウスの提供等による国際共同研究として行っていた、抗がん剤による化学療法に伴う妊孕性の変化における NAD 代謝の意義に関する研究について論文を発表した。

7) 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 (生理学研究所研究会) のメンバーとともに検討を行った。
- ② AMED 脳神経科学統合プログラム (脳統合) 事業の中核拠点倫理支援担当として事業に参画し、倫理的課題に対する支援を開始した。

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。2024 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 名を当研究室に研究生として受け入れ、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、大阪大学医学部の非常勤講師として講義を担当した。
- 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、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。2024 年 8 月 23 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 8 回合同シンポジウムの企画運営を行った。今年度は、前年度に引き続き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、活発な議論と研究交流を行うことができた。

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、学習院大学理学部生命科学科客員教員、東京大学農学生命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「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」(研究代表者 高橋祐二)の研究分担者として、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中の、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」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 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、今年度途中に採択された同事業支援課題の倫理担当者とも協力し、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、徳永は同誌の企画協力委員をつとめた。
- 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・日本神経化学会の理事選挙管理委員として、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 2024 年度世界脳週間イベント (2023 年 8 月 3 日) に荒木・三宅が参加し、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) Kamon M, Wakatsuki S, Nakamori M, Takahashi MP, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Araki T: Identification of ZNF850 as a novel CTG repeat expansion-related gene in myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs. Hum Mol Genet. 34(4): 327-337, Feb, 2025
- 2) Jinno J, Abdelhamid RF, Morita J, Saga R, Yamasaki Y, Kadowaki A, Ogawa K, Kimura Y, Ikenaka K, Beck G, Baba K, Nagai Y, Kasahara E, Sekiyama A, Hirayama T, Hozumi I, Hasegawa T, Araki T, Mochizuki H, Nagano S: TDP-43 transports ferritin heavy chain mRNA to regulate oxidative stress in neuronal axons. Neurochem Int. 184:

- 105934, Jan, 2025
- 3) Takewaki D, Kiguchi Y, Masuoka H, Manu MS, Raveney Ben JE, Narushima S, Kurokawa R, Ogata Y, Kimura Y, Sato N, Ozawa Y, Yagishita S, Araki T, Miyake S, Sato W, Suda W, Yamamura T: Tyzzerella nexilis strains enriched in mobile genetic elements are involved in progressive multiple sclerosis. Cell Rep. 43(10): 114785, Sep, 2024
 - 4) Jonathan Ho WH, Marinova MB, Listijono DR, Bertoldo MJ, Richani D, Kim LJ, Brown A, Riepsamen AH, Cabo S, Fros ER, Bustamante S, Zhong L, Selesniemi K, Wong D, Madawala R, Marchante M, Goss DM, Li C, Araki T, Livingston DJ, Turner N, Sinclair DA, Walters KA, Homer HA, Gilchris RB, Wu LE: Fertility protection during chemotherapy treatment by boosting the NAD(P)⁺ metabolome. EMBO Mol Med. 16(10): 2583-2618, Aug, 2024
 - 5) Nagayama T, Yagishita S, Shibata M, Furuno A, Saito T, Saido T.C, Wakatsuki S, Araki T: Transient sleep apnea results in long-lasting increase in β -amyloid generation and tau hyperphosphorylation. Neurosci Res. 205:40-46, Aug, 2024
 - 6) Yagishita S, Shibata M, Furuno A, Wakatsuki S, Araki T: Neuronal Excitation Induces Tau Protein Dephosphorylation via Protein Phosphatase 1 Activation to Promote Its Binding with Stable Microtubules. Neurol. Int. 16(3): 653-662, Jun, 2024

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒木 敏之: NAD 合成代謝系への介入による神経保護的疾患治療法の開発. 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡市 (福岡国際会議場, 福岡マリンメッセ), 11.28, 2024 (11.27-11.29)
- 2) 若月 修二, 大野 萌馨, 高雄 啓三, 荒木 敏之: 妊娠時高血圧が子の自閉症様表現型を引き起こすメカニズム. 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡市 (福岡国際会議場, 福岡マリンメッセ), 11.28, 2024 (11.27-29)
- 3) Araki T, Tokunaga S: In vitro myelination model using co-culture of sensory neurons and Schwann cells both derived from human iPS cells. EMBO workshop "Axonal Degeneration and Regeneration", Onna Okinawa (OIST), 10.10, 2024 (10.6-10.10)

(2) 国際学会

- 1) Tokunaga S, Araki T: Axonal integrity evaluation system using SVM-based classifier in R. EMBO workshop "Axonal Degeneration and Regeneration", Onna Okinawa (OIST), 10.6, 2024 (10.6-10.10)
- 2) Kobayashi-Ujiie Y, Wakatsuki S, Araki T: Hypoxia-inducible factor 1 α promotes Schwann cell peripheral nerve myelination. Society for Neuroscience meeting 2024, Chicago USA (McCormick Place Convention Center), 10.5, 2024 (10.5-10.9)
- 3) Araki T, Tokunaga S: In vitro myelination model using co-culture of sensory neurons and Schwann cells both derived from human iPS cells. 8th International Axon Degeneration Conference, Washington D.C. USA (The Johns Hopkins Bloomberg Center), 9.20, 2024 (9.19-9.23)
- 4) Tokunaga S, Araki T: Axonal integrity evaluation system using SVM-based classifier in R. 8th International Axon Degeneration Conference, Washington D.C. USA (The Johns Hopkins Bloomberg Center), 9.20, 2024 (9.19-9.23)
- 5) Hohjoh H, Shimizu H, Okura T, Hattori N: Responsible genes for triplet repeat diseases are involved in the ubiquitin proteasome system. 74rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Denver, USA (The Colorado Convention Center), 11.8, 2024

(3) 一般学会

- 1) 有江 文栄, 荒木 敏之: 脳画像データや診療情報の利活用に関する意識調査. 第 48 回日本脳神経 CI 学会総会, 東京都千代田区 (紀尾井カンファレンス), 3.21, 2025 (3.21-3.22)
- 2) 宇田川 誠, 荒木 敏之: AMED 脳統合 (中核拠点) における倫理支援. 2024 年度生理学研究所 脳神経倫理研究会, 豊橋市 (生理学研究所), 1.24, 2025
- 3) 大野 萌馨, 若月 修二, 高雄 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 47 回日本神経科学大会・第 46 回日本生物学的精神医学会年会・第 67 回日本神経化学学会大会・第 8 回アジアオセアニア神経化学連合コンgres, 福岡市 (福岡コンベンションセンター), 7.24, 2024 (7.24-7.27)
- 4) 三宅 俊太郎, 荒木 敏之: ALS 患者 iPS 細胞由来運動神経細胞における LINE1 転位が病態に及ぼす影響の解析. 6NC リトリート 2024 医療ビッグデータ・医療 DX, 東京都新宿区 (国立研究開発法人国立国際医療研究センター研修棟 4・5 階), 4.13, 2024
- 5) Hohjoh H: MicroRNA199 is involved in muscle differentiation and muscle hypertrophy, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian and Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), Nara(Nara Prefectural Convention Center), 9.14, 2024 (9.12-9.15)

(4) その他

- 1) Sathyaprakash C, Kunitake K, Tatebori C, Terada R, Mano T, Hashimoto T, Kawauchi D, Araki T, Watanabe M, Taniguchi-Ikeda M, Sakaguchi H, Aoki Y: Patient iPSC-derived cerebral organoids as a model of cognitive disease phenotypes in Duchenne muscular dystrophy. 2025 RIKEN BDR-CuSTOM Joint Organoid Symposium Integrated organoid science: Stem cells, Engineering, Medicine, 神戸市 (理化学研究所生命機能科学研究センター神戸地区), 3.6, 2025 (3.5-3.7)
- 2) 若月 修二: 回路形成 (シナプス形成異常による神経発達障害) について. ニューロン研究会, 東京都目黒区 (東京大学生産技術研究所 AS 棟 311・312 号室), 1.24, 2025
- 3) 山下 萌, 若月 修二, 荒木 敏之: 筋強直性ジストロフィー 1 型における CTG リピート伸長のメカニズムについて. 東京農工大学—国立精神・神経医療研究センター第 8 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), 8.23, 2024
- 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. 東京農工大学—国立精神・神経医療研究センター第 8 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), 8.23, 2024

3. 班会議発表

- 1) 荒木 敏之: 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の病態解明. 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」班会議 オンライン開催 3.18, 2025
- 2) 荒木 敏之: 中核拠点グループ 6. AMED 脳神経科学統合プログラム (中核拠点)「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」班 (研究開発代表者: 影山 龍一郎). 2024 年度進捗報告会, 東京都千代田区 (ステーションカンファレンス東京), 12.27, 2024
- 3) 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 2024 年度班会議 オンライン開催 12.19, 2024
- 4) 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 2024 年度班会議 オンライン開催 12.19, 2024
 - 5) 若月 修二, 荒木 敏之: 細胞内 pH 調整系の破綻による神経発達障害発症メカニズム. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター令和 6 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), 2024 年度班会議, 東京都小平市 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター教育研修棟ユニバーサルホール), 11.25, 2024 (11.25-11.26)
 - 6) 荒木 敏之: 疾患特異的 iPS 細胞樹立と神経変性疾患病態研究. 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 6-5「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」班 (主任研究者: 高橋 祐二) 令和 6 年度中間報告会, Online, 10.21, 2024
 - 7) 荒木 敏之: 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) の病態解明. 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」班会議 オンライン開催 10.18, 2024
 - 8) 荒木 敏之: DAY2-AM. AMED 脳神経科学統合プログラム (中核拠点)「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」班 (研究開発代表者: 影山 龍一郎), 中核・個別合同キックオフ会議, 東京都千代田区 (ベルサール神田 ホール A・B), 10.16, 2024 (10.15-10.17)
 - 9) 荒木 敏之: 疾患特異的 iPS 細胞樹立と神経変性疾患病態研究. 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 6-5「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」班 (主任研究者: 高橋 祐二) 令和 6 年度キックオフミーティング, Online, 6.21, 2024
 - 10) 若月 修二, 大野 萌馨, 荒木 敏之: イオン調節系の破綻による神経発達障害発症メカニズム. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター令和 6 年度精神・神経疾患研究開発費 6-9「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 6 年度キックオフミーティング, 東京都中央区 (AP 東京八重洲), 5.16, 2024

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 6-5「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」分担研究者: 荒木 敏之
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 科学研究費補助金基盤研究 (A)「新規 T 細胞サブセットが介在する神経炎症・変性病態の包括的理解」研究分担者: 荒木 敏之
- 6) 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」分担研究者: 若月 修二
- 7) 精神・神経疾患研究開発費 6-9「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」分担研究者: 若月 修二
- 8) 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

- 9) 科学研究費補助金挑戦的研究(開拓)「vault RNA キナーゼ活性調節メカニズムの解明とその進化生物学的考察」研究代表者：若月 修二
- 10) 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
- 11) 科学研究費補助金基盤研究(B)「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」研究代表者：北條 浩彦
- 12) 科学研究費補助金挑戦的研究(萌芽)「短命の疾患モデルマウスに予想外の延命をもたらす原因を解明し新規治療につなげる研究」研究代表者：北條 浩彦
- 13) 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群の産生とそれら移動・配置に基づく組織構築、領域を跨いだ神経突起の伸長と経路探索、標的特定のシナプス形成とその再編成などを経て発生・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・編集技術を醸成し、それら技術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7年3月末現在の当部の研究員構成は以下の通りである。

(部長) 星野 幹雄 (併任)
(室長) 井上 高良
(リサーチフェロー) 井上 由紀子
(科研費研究補助員) 小池 絵里子, 浅見 淳子
(研究生) 堀田 真由子, 吉満 優太郎
(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など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相関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、などが挙げられる。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しく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重要課題である。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も多い。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・シナプス接着分子のカドヘリン 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Pax6, Tbr1, Tbr2 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、ヒト巨大遺伝子 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について絞り込み解析が進んだ（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であり，我々も 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マウス受精卵に導入することで，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きた（井上由，井上高，小池，吉川）。現在これら有用技術体系を最新のものに更新しつつ，NCNP 内外で共有できる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）。本年度については同プラットフォームの適用により，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ともに，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示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進め，生体組織内での精密編集（＝ゲノム医療）に資す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，研究生として配属されている大学院博士課程の学生 1 名（堀田）および学部学生 1 名（吉満）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) Shimaoka K, Hori K, Miyashita S, Inoue YU, Tabe NKN, Sakamoto A, Hasegawa I, Nishitani K, Yamashiro K, Egusa SF, Tatsumoto S, Go Y, Abe M, Sakimura K, Inoue T, Imamura T, Hoshino M: The microcephaly-associated transcriptional regulator AUTS2 cooperates with Polycomb complex PRC2 to produce upper-layer neurons in mice. EMBO J. 44 (5): 1354-1378, Mar, 2025
- 2) Harima Y, Tsurutani M, Yamada S, Uchida S, Inada K, Hagihara M, Irie S, Shigeta M, Abe T, Inoue YU, Inoue T, Miyamichi K: Parallel labeled-line organization of sympathetic outflow for selective organ regulation in mice. Nat Commun. 15 (1): 10478, Dec, 2024

(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：大脳皮質の進化メカニズムを読み解く。第 4 回 進化・発生セミナー，東京医科大学，東京，10.23, 2024.

- 2) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Suzuki K, Inoue T, Osumi N : Evolution of an mRNA transport mechanism in radial glial cells in placental mammals via acquisition of a unique zip code sequence. 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.25, 2024.
- 3) 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, 7.19, 2024.

(2) 国際学会

- 1) Inoue YU, Koike E, Inoue T : Targeting neurons with functional oxytocin receptors: A novel set of simple knock-in mouse lines for oxytocin receptor visualization and manipulation, updated. International Symposium on the Social Brain tribute to Dr. Larry J Young, Tsukuba, 3.25, 2025.
- 2) Kikkawa T, Wakamatsu Y, Inoue YU, Suzuki K, Inoue T, Osumi N : Transport of Cyclin D2 mRNA and protein regulates cell cycle progression in radial glial cells of placental mammals. Gordon Research Conference on Developmental Basis and Nervous System Diversity: Molecular, Cellular, and Organismal Levels, Italy, 7.28, 2024.

(3) 一般学会

- 1) Hotta M, Inoue YU, Asami J, Inoue T : Roles of type II classic cadherins in elaborating compartmentalized cytoarchitecture and circuitry in the mouse postnatal brain, 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 2) 足立 透真, 一條 研太郎, 大輪 智雄, 宮下 聡, 長谷川 生子, 陶山 京香, Ji K, 水野美波, 西崎 有利子, 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 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 3) 橋詰 晃一, 早瀬 ヨネ子, 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 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 4) 飛澤 健斗, 井上 由紀子, 宮下 聡, 井上 高良, 佐々木 拓哉, 星野 幹雄, 有村 奈利子 : 超高親和性 ALFA-tag ナノボディを用いた神経膜分子 DSCAM の機能解析, 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 5) 水野 美波, 足立 透真, 一條 研太郎, 大輪 智雄, 宮下 聡, 長谷川 生子, 陶山 京香, Ji K, 井上 由紀子, 中村 卓郎, 井上 高良, 星野 幹雄 : 転写因子 MEIS1 の小脳グリア細胞発生における機能の探究, 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 6) 嶋岡 可純, 堀 啓, 井上 由紀子, 井上 高良, 星野 幹雄 : AUTS2 は神経分化関連遺伝子の発現を抑制することで中間型神経前駆細胞の分裂を促進する, 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24-27, 2024.
- 7) 井上 (上野) 由紀子, 小池 絵里子, 井上 高良 : 脳内タンパク質の標識に最適なノックインタグはどれか? 高感度なオキシトシン受容体可視化マウスの作出, 第 9 回日本ゲノム編集学会, 大阪, 6.17-19, 2024.

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 6-9 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明」キックオフミーティング, 東京, 5.16, 2024.
- 2) 井上 高良 : CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いた病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 6-9 「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, 3.21, 2025.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 武田科学振興財団 ビジョ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 6-9：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：細胞内タンパク質局在を高解像度で可視化できる S/N 比の良いゲノム編集マウスの開発（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・神経疾患にアプローチする〈情報医学・情報医療〉を提唱し、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。具体的には、脳の情報処理の側面から精神・神経疾患の病態解明に迫る計算論的精神医学研究と、進化的観点から人類の遺伝子と脳に適合した情報環境を再現することで、医療的な応用を目指す情報環境医療とを主に推進している。

令和6年度は、外来研究員の出井 勇人が特任研究室長となり、計算論的精神医学研究をより強力に推進する体制を整えた。また東京農工大学との連携大学・大学院制度では合計4名の学生を受入れている。加えてテクニカルフェローとして渡邊有晴が加わり、研究支援体制を強化した。さらに、NCNP 脳病態 AI 研究センター（仮称）設立準備室の中核業務を当研究部で担っており、特任研究員の立森久照と科研費研究員の品川 和志により、NCNP の情報資産カタログを取りまとめた。

令和7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
- (特任研究室長) 出井 勇人 (11.15～)
- (特任研究員) 立森 久照
- (客員研究員) 仁科 エミ, 清水 昭, 日下 琢雅, 宮本 順 (6.1～)
- (リサーチフェロー) 宗田 卓史, 河合 徳枝
- (テクニカルフェロー) 渡邊 有晴 (7.1～)
- (科研費研究員) 小島 大樹, 山口 博行, 品川 和志
- (外来研究員) 出井 勇人 (～11.14)
- (科研費研究補助員) 青木 滢, 増田 早哉子 (12.1～)
- (センター事務助手) 赤迫 こずえ
- (研究生) 内田 裕輝, 野寺 真里花, 城ヶ崎 小都, 榎木 美咲, 馮 建東 (～10.31), 高村 恒人 (8.1～) 津村 周, 黒崎 隼平, 名護 ひなた (9.1～), 藤 森向咲 (12.2～)
- (研究見習生) 山下 慧悟, 宮野 ゆりあ

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実験を用いた構成的アプローチ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6年度の研究では、階層的な予測情報処理プロセスの変調として、自閉スペクトラム症における視覚変容のモデル化を自然画像レベルで現象再現することを試みた。また、ホメオスタシス強化学習モデルを用いて、内受容感覚の変調の違いがうつ病における食行動異常のヘテロ性を再現可能であることを示した。これらの研究の成果は、原著論文1編、プレプリント3編として発表した。

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6年度の研究では、画像生成 AI を用いた仮想統合失調症脳画像生成モデルの開発し、実際の患者脳画像に見られる構造的特徴を再現可能であることを示した。さらに、大規模言語モデルを用いて、個人が食品に対して持つ主観的価値を推定する手法を提案した。これらの研究の成果は、原著論文1編、プレプリント5編として発表した。

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6年度の研究では、マカクザルの皮質脳波が生成されるプロセスを、覚醒度ごとにシミュレーションを実施し、仮想的な投薬実験ができる手法を提案した。さらに、個人ごとの脳コネクトームデータをもとに、認知課題実施中の行動や BOLD 信号を生成する、個別化デジタル脳技術を開発した。これらの研究成果は、原著論文1編、プレプリント1編として発表した。

2. 情報医学に基づく精神・神経疾患の治療法開発

人の可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む音響情報（ハイパーソニック・サウンド）が、中脳・間脳などの脳深部とそこから前頭前野に広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6年度には、ハイパーソニック・サウンドが自律神経系の調節機能に及ぼす影響について検討を行った。交感神経と副交感神経から構成される自律神経系は、生理機能を状況に応じて最適な状態に調節する。自律神経機能の異常は、生活習慣病をはじめとする様々なストレス関連性疾患と密接な関連をもっており、その適切な制御は心身の健康を維持する上で重要である。そこで、ハイパーソニック・サウンドが、自律神経系に及ぼす影響が文脈や状況に依存するかどうかを検討した。その結果、集中と緊張を要する認知課題を遂行している時には、ハイパーソニック・サウンドにより交感神経と副交感神経の両者が活性化されるのに対して、リラックス状態では交感神経活動が抑制されることが示された。また、こうしたハイパーソニック・サウンドの効果は、高年齢群では顕著であったが、低年齢群では認められなかった。これらの所見は、ハイパーソニック・サウンドが自律神経系に及ぼす影響が状況によって変化することから、調節機能を強化したと解釈できる。加えて、高年齢群において効果がより顕著であったことから、ハイパーソニック・サウンドは低下した自律神経系調節機能に対して効果的である可能性が示唆された。

また、認知症行動・心理症状（BPSD）を有する患者が入居する民間のグループホームとの共同研究として、24時間×4週間のハイパーソニック・サウンドの呈示を行い、BPSDの症状および介護負担度がどのように変化するかを検討した。現在、結果解析中である。加えて、日常生活で使用可能な可搬型超広帯域音響呈示装置を開発し、日常生活でハイパーソニック・サウンドを浴びることにより糖尿病患者の血糖値を日常的にモニタして評価する臨床研究を開始した。

3. データサイエンスと AI を活用した脳病態研究基盤の整備

NCNP 内の各施設やバイオバンクをはじめとするデータベースに蓄積されたり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6年度は、特任研究員の立森を中心に、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atalog化と外部公開の準備を進めた。民間企業 (NTT) とのパートナーシップ協定にもとづく産学官連携体制のもと、共同研究プロジェクトを進めた。また、山下室長が中心となり令和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のべ320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、日本精神科診断学会の評議委員として学会の発展および精神医学分野における診断学の向上に貢献した。また、一般社団法人応用脳科学コンソーシアムのアドバイザーとして産学連携活動に取り組んだほか、競争的研究資金の審査員を務め、研究活動の推進にも貢献した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Uchida Y, Hikida T, Honda M, Yamashita Y: Heterogeneous appetite patterns in depression: computational modeling of nutritional interoception, reward processing, and decision-making. *Front. Hum. Neurosci.* 18:1502508, Dec, 2024
- 2) Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okanoya K: Functional Localization of the Frontal Language Area Using Speech Arrest Induced by Low Intensity Transcranial Magnetic Stimulation. *PsyArXiv*. osf.io/preprints/psyarxiv/3acjx, July, 2024
- 3) Kojima H, Toyama A, Suzuki S, Yamashita Y: Predicting Individual Food Valuation via Vision-Language Embedding Model. *PsyArXiv*. Mar, 2025
- 4) Kojima H, Soda T, Yamashita Y: Language or Syndrome? Investigating the Origins of the General Psychopathology Factor through Large Language Model Embeddings. *PsyArXiv*. Mar, 2025
- 5) Takahashi Y, Idei H, Komatsu M, Tani J, Tomita H, Yamashita Y: Digital twin brain simulator for real-time consciousness monitoring and virtual intervention using primate electrocorticogram data. *npj Digital Medicine*. 8:80, Feb, 2025
- 6) Kojima H, Suzuki K, Yamashita Y: Perceptual Distortions in Prednet and Quantification of Top-down / Bottom-up Flow. *PsyArXiv*. Dec, 2024
- 7) Saiga R, Shiga K, Maruta Y, Inomoto C, Kajiwara H, Nakamura N, Kakimoto Y, Yamamoto Y, Yasutake M, Uesugi M, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, Nikitin V, Andrade V. D, Carlo F. D, Yamashita Y, Itokawa M, Ide S, Ikeda K, Mizutani R: Murine AI excels at cats and cheese: Structural differences between human and mouse neurons and their implementation in generative AIs. *arXiv:2410.20735*. Oct, 2024
- 8) Yamaguchi H, Sugihara G, Shimizu M, Yamashita Y: Generative artificial intelligence model for simulating structural brain changes in schizophrenia. *Front. Psychiatry*.

15:1437075, Oct, 2024

- 9) Idei H, Suzuki K, Yamashita Y: Awareness of Being: A Computational Neurophenomenological Model of Mindfulness, Mind-wandering, and Meta-attentional Control. PsyArXiv. Sep, 2024
- 10) Idei H, Tani J, Ogata T, Yamashita Y: Future shapes present: autonomous goal-directed and sensory-focused mode switching in a Bayesian allostatic network model. bioRxiv. 588025; Apr, 2024
- 11) Soda T, Murata S, Toyama A, Suzuki S, Kunisato Y, Katahira K, Yamashita Y: Psychometric Properties of Hierarchical Psychiatric Symptoms on the General Population. PsyArXiv. Aug, 2024
- 12) Soda T, Toyama A, Takeda M, Kunisato Y, Yamashita Y: Evaluating the General Psychopathological Factor (p-Factor) using the DSM-5 Level 1 Cross-Cutting Symptom Measure in the General Population. PsyArXiv. Apr, 2024
- 13) Yamaguchi S, Ojio Y, Koike J, Matsunaga A, Ogawa M, Kikuchi A, Kawashima T, Tachimori H, Bernick P, Kimura H, Inagaki A, Watanabe H, Kishi Y, Yoshida K, Hirooka T, Oishi S, Matsuda Y, Fujii C: Associations between readmission and patient-reported measures in acute psychiatric inpatients: a multicenter prospective longitudinal study. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 60(1): 79-93, Jan, 2025
- 14) Takamatsu N, Nakashima M, Matsuura K, Umemoto I, Ito M, Kanazawa J, Tomiyama H, Kondo M, Tachimori H, Nakao T, Horikoshi M, Kuga H: A multicenter, single-group, open feasibility study of a new individual cognitive behavioral therapy program for adult Japanese patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: Study protocol. PCN Rep. 3(4): e70036, Dec, 2024
- 15) Kitano M, van der Does F H S, Saito T, Giltay E J, Chiba T, Edo N, Waki F, Tachimori H, Koga M, van der Wee N J, Vermetten E, Nagamine M: Self-compassion as a protective factor against post-traumatic stress symptoms induced by adverse childhood experiences: A cross-sectional study among Japan air self-defense force new recruits. Journal of Psychiatric Research. 180: 204-212, Oct, 2024
- 16) Takahashi Y K, Baba S, Kawashima T, Tachimori H, Iijima K, Kimura Y, Saito T, Nakagawa E, Komaki H, Iwasaki M: Treatment odyssey to epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia: Risk factors for delayed surgical intervention. Seizure. 120: 5-11, Aug, 2024
- 17) Narita Z, Hidese S, Kanehara R, Tachimori H, Hori H, Kim Y, Kunugi H, Arima K, Mizukami S, Tanno K, Takanashi N, Yamagishi K, Muraki I, Yasuda N, Saito I, Maruyama K, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, Sawada N: Association of sugary drinks, carbonated beverages, vegetable and fruit juices, sweetened and black coffee, and green tea with subsequent depression: A five-year cohort study. Clinical Nutrition. 43(6): 1395-1404, Jun, 2024
- 18) Matsumoto Y, Sakurai H, Aoki Y, Takaesu Y, Okajima I, Tachimori H, Murao M, Maruki T, Tsuboi T, Watanabe K: Assessing the Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report scores to predict continuous employment in mood disorder patients. Front Psychiatry. 15: 1321611, Apr, 2024

(2) 著書

なし

(3) 総説

- 1) 本田 学:「聴こえなくても効果大!ハイパーソニック・サウンド」TJK スタイル. 東京都情報サービス産業健康保険組合, No.349: 9, Autumn, 2024
- 2) 本田 学: 計測を拒む美と快を測る～ハイパーソニック研究の実例～. 日本繊維製品消費科学. 65(8):16-20, Aug, 2024
- 3) 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. 別冊医学のあゆみ 統合失調症の未来, 医歯薬出版, Jun, 2024

(4) その他

- 1) 本田 学: 特集 “聞こえない音” が脳に与える影響と医療への応用 ハイパーソニック・エフェクト. 医師協タイムズ. No.342 (2025 年 2 月号): 2-4, Feb, 2025

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 本田 学: 脳の情報処理から健康に迫る「情報医療」の可能性～健康になる力を引き出す医療へ～. 第 74 回日本東洋医学会学術総会, 大阪 (大阪国際会議場), 5.31, 2024 (5.31-6.2)
- 2) 本田 学: 計測を拒む美と快を測る～ハイパーソニック研究の実例～. 日本繊維製品消費科学会 第 67 回快適性・健康を考えるシンポジウム―「ヒトを測る」―, 京都 (キャンパスプラザ京都), 4.19, 2024
- 3) 山下 祐一: CPSY HOT TOPIC 2024-2025. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.20-2.21)
- 4) 山下 祐一: 計算論的精神医学の現在地と将来展望. 第 2 回計算論的精神医学研究会, 東京 (早稲田大学), 11.15, 2024
- 5) 山下祐一: メゾスコピックレベルデジタル脳開発に向けて: 階層変分 RNN とデータ同化による神経・生理信号の統合モデル. ATR セミナー, Nara (ATR), 11.6, 2024
- 6) Yamashita Y: Behavioral and Neural Integration via Hypernetworks: Extracting Latent States from fMRI and Decision-Making Task Data. Computational Psychiatry and Neurobiology Workshop, Yamanashi (Yamanaka-ryo, Yamanakako), 11.3, 2024 (11.3-11.4)
- 7) Yamashita Y: Mesoscopic digital brain modeling: exploring multifinal and equifinal pathways in psychiatric disorders. 1st Digital Brain Workshop, Tokyo (Life Science Building), 9.20, 2024 (9.19-9.21)
- 8) Yamashita Y: 精神症 (サイコーシス) の精神病理学を計算論の枠組みで解剖する, Computational Frameworks for Dissecting the Psychopathology of Psychosis. Neuro2024, Fukuoka, 7.24, 2024
- 9) Yamashita Y: Typical and Atypical Development of Neurorobots Based on Free Energy Principle. Tutorial lecture. ICDL2024, Austin, USA, 5.20, 2024
- 10) 出井 勇人, 神経現象の説明のギャップに対する構成論的アプローチ. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.20, 2025 (2.19-2.20)

(2) 国際学会

- 1) Murata R, Takahashi Y, Yamashita Y, Murata S: Hypernetwork-Based Integrative Behavioral Modeling: Extracting Latent States from fMRI and Decision-Making Task Data. Computational Psychiatry Conference, Minnesota (University of Minnesota), USA, 7.18, 2024 (7.16-7.18)
- 2) Idei H, Tani J, Ogata T, Yamashita Y: Future shapes present: allostatic interoceptive regulation and self-organizing sensory-goal interaction via variational Bayes.

Computational Psychiatry Conference 2024, Minnesota (University of Minnesota), USA, 7.16, 2024 (7.16-7.18)

- 3) Kojima H, Suzuki K, Yamashita Y: Feeling the Other through the Internet: A Scalable Web Platform for Perceptual Crossing Experiments. Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC27), Tokyo (Yasuda Auditorium, Ito International Research Center, Fukutake Hall), 7.5, 2024 (7.2-7.5)
- 4) Yoshida M, Miyazono K, Nishio Y, Yamashita Y, Suzuki K: Salience as affordance: implications for aberrant salience hypothesis of psychosis from active inference perspective. ASSC27 Satellite Symposium on Embodied and Phenomenological Perspectives on Consciousness, Hokkaido University Museum, 7.10, 2024 (7.7-7.10)

(3) 一般学会

- 1) Jogasaki K, Yamashita Y, Honda M: Cross-modal evaluation of various easily measurable autonomic function indices. Neuro2024, 福岡 (福岡国際会議場), 7.24, 2024 (7.24 - 7.27)
- 2) 山口 隼也, 雑賀 里乃, 井野元 智恵, 梶原 博, 中村 直哉, 垣本 由布, 山本 義郎, 安武 正展, 上相 真之, 竹内 晃久, 上杉 健太郎, 寺田 靖子, 鈴木 芳, Nikitin V, Carlo F. D, 山下 祐一, 糸川 昌成, 井手 聡一郎, 池田 和隆, 水谷 隆太: ヒトとマウスのニューロンの違いとその生成AIへの実装. 第72回応用物理学会, 野田 (東京理科大学), 3.16, 2025 (3.14-3.17)
- 3) 津村 周, 出井 勇人, 高橋 雄太, 佐藤 美輝, 林 貴啓, 飯島 圭哉, 岩崎 真樹, 山下 祐一: デジタル脳モデルを用いた高精度頭蓋内脳波生成シミュレーションと行動状態推定. 第27回日本ヒト脳マッピング学会, 東京 (東京学術総合センター), 3.8, 2025 (3.7-3.8)
- 4) 津村 周, 出井 勇人, 高橋 雄太, 佐藤 美輝, 林 貴啓, 飯島 圭哉, 岩崎 真樹, 山下 祐一: デジタル脳モデルを用いた高精度頭蓋内脳波生成シミュレーションと行動状態推定. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.19-2.20)
- 5) 品川 和志, 出井 勇人, 梅田 聡, 山下 祐一: 注意状態に対応する心拍・呼吸・脳波成分の抽出. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.19-2.20)
- 6) 村田 琉晟, 高橋 雄太, 山下 祐一, 村田 真悟: Hyper Networkを用いた神経生理・行動統合モデリング. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.19-2.20)
- 7) 青木 悠飛, 遠山 朝子, 山下 祐一, 鈴木 真介: 食の好みの脳計算過程: 深層学習モデルによる健常者と肥満者の比較. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.19-2.20)
- 8) 小島 大樹, 宗田 卓史, 山下 祐一: 大規模言語モデルによる精神疾患の因子構造の分析: 症候群的共起性と意味類似性の比較. CPSY TOKYO 2025, 東京 (専修大学), 2.19, 2025 (2.19-2.20)
- 9) 小島 大樹, 宗田 卓史, 山下 祐一: 大規模言語モデルから探る精神疾患の因子構造: 症候群的共起性と意味的類似性の比較分析. 日本発達神経科学学会第13回学術集会, 所沢 (国立障害者リハビリテーションセンター), 11.9, 2024 (11.9-11.10)
- 10) 宮野 ゆりあ, 宗田 卓史, 山下 祐一: ASDの対人距離感変調: ニューラルネットワークモデルによる低次神経処理の影響の解明. 日本発達神経科学学会第13回学術集会, 所沢 (国立障害者リハビリテーションセンター), 11.9, 2024 (11.9-11.10)
- 11) 品川 和志, 出井 勇人, 梅田 聡, 山下 祐一: 注意状態に対応する心拍・呼吸・脳波データの生成モデル. 日本発達神経科学学会第13回学術集会, 東京 (国立障害者リハビリテーションセンター), 11.9, 2024 (11.9-11.10)
- 12) Takahashi Y, Idei H, Yamashita Y: Digital Twin Brain Simulator: Harnessing Primate ECoG Data for Real-Time Consciousness Monitoring and Virtual Drug Trials. NEURO2024, 福岡 (福岡国際会議場), 7.25, 2024 (7.24-7.27)
- 13) Toyama A, Yamashita Y, Suzuki S: Subjective Evaluation of Food Images as a

(4) その他

- 1) 本田 学: ハイパーソニックを応用した情報医療の開発. 北東北ナノメディカルクラスター研究会スプリングキャンプ. 秋田 (田沢湖高原温泉郷ホテルグランド天空), 3.21, 2025 (3.21-3.22)
- 2) 本田 学: 情報医療学とユマニチュード. 医師を対象とした情報医療学及びマルチモーダル・コミュニケーションケア技法の教育, 東京 (国立病院機構東京医療センター), 3.7, 2025 (3.7-3.9)
- 3) 本田 学: 生存戦略としての音楽の美と快. 応用脳科学コンソーシアム「応用脳科学アカデミー」, 東京 (オンライン), 10.23, 2024
- 4) 本田 学: 福祉施設における音環境の整備～ハイパーソニック・エフェクトがもたらす効果～. 第51回国際福祉機器展&フォーラムにおける H.C.R. セミナー Plus One, 東京 (東京ビッグサイト), 10.3, 2024
- 5) 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「応用脳アカデミー」, 東京 (オンライン), 8.7, 2024
- 6) 本田 学: ハイパーソニック・エフェクト・・・って何? Meet's Cembalo 2024 チェンバロと出逢う午後, 大阪 (YOSHU ホール), 7.13, 2024
- 7) 本田 学: ハイパーソニック・エフェクト. ラジオ番組「ドクターサロン」, 東京 (ラジオNIKKEI 東京本社スタジオ), 5.9, 2024 放送
- 8) 山下 祐一: 博士論文公開審査 審査員 (副査). 東京 (慶応大学三田キャンパス), 1.17, 2025
- 9) 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「応用脳アカデミー」, 東京 (オンライン), 10.7, 2024

3. 班会議発表

- 1) 山下 祐一: 生成 AI を用いた神経活動・行動の統合モデリング. NCNP 開発費ゲノム編集班・班会議, 東京 (AP 東京八重洲), 3.21, 2025
- 2) 山下 祐一: 脳計算理論を用いた精神疾患病態メカニズムの解明. NCNP 開発費 AI 班・班会議, 東京 (NCNP), 11.12, 2024
- 3) Takahashi Y, Idei H, Komatsu M, Tani J, Tomita H, Yamashita Y: Harnessing Primate ECoG Data in a Digital Twin Brain Model for Real-Time Consciousness Simulation and Intervention. 学術変革領域研究 (A) 統一理論第 4 回領域会議, 京都 (京都大学), 11.7, 2024 (11.7-11.8)
- 4) Takahashi Y, Idei H, Yamashita Y: Real-Time Consciousness Monitoring and Virtual Intervention Using a Digital Twin Brain Model Based on Primate ECoG Data. 1st Digital Brain Workshop, 東京 (日本橋ライフサイエンスビル), 9.20, 2024 (9.19-9.21)
- 5) 山下 祐一: AI を用いた精神疾患の研究. NCNP 開発費ゲノム編集班・班会議, 東京 (AP 東京八重洲), 5.16, 2024
- 6) Takahashi Y, Idei H, Yamashita Y: Real-Time Digital Twin Brain Simulation: Dynamic Conscious State Monitoring and Drug Effect Prediction Using ECoG Data. 6NC リトリート, 東京 (国立国際医療研究センター), 4.13, 2024

V. 競争的資金獲得状況

- 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) (基盤研究 (A)) 「情報エンリッチメントによる新たな健康・医療戦略「情報医療」の開発」 研究代表者: 本田 学

- 精神・神経疾患研究開発費 6-4「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」 代表研究者: 本田 学
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)(基盤研究(A))「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
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)(基盤研究(A))「非定型な経験, 信念, 認知の研究: 哲学を中心とした学際的アプローチ」 研究分担者: 山下 祐一
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(基盤研究(B))「再現可能な研究ツールボックスの開発と包括的かつ精密なデータの測定」 研究分担者: 山下 祐一
- 精神・神経疾患研究開発費 6-9「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」 分担研究者: 山下 祐一
- 精神・神経疾患研究開発費 6-4「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: 山下 祐一
- 日本医療研究開発機構研究費 脳神経科学統合プログラム「精神障害の新規治療介入法開発のためのメゾスコピックレベルデジタル脳モデルの開発」 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(基金)「一人に一台一生寄り添うスマートロボット」 研究担当者: 山下 祐一
- 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業「知覚と感情を媒介する認知フィードバックのモデル化」 主たる共同研究者: 山下 祐一
- 国立水俣病総合研究センター 「脳磁図(MEG)・MRIを用いた水俣病の臨床研究: 判別手法の検討」 参加研究員: 山下 祐一
- 日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究「データ駆動特徴量抽出と脳計算理論の融合による精神疾患個別化治療シミュレーション」 研究代表者: 高橋 雄太
- 日本学術振興会 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
- 日本学術振興会 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
- 科学技術振興機構 ACT-X 「次世代 AI を築く数理・情報科学の革新」領域「認知自律性の神経力学モデルの構成」 研究代表者: 出井 勇人
- 厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業)「良質な精神保健医療福祉の提供体制構築を目指したモニタリング研究」 研究分担者: 立森 久照
- 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「筋強直性ジストロフィーの自然歴とバイオマーカー研究—国際協調と先天性を含めた全年齢化」 研究開発分担者: 立森 久照
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金): 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
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)(若手研究)「最先端人工知能技術を用いたうつに対する心理療法の数理モデリング」 研究代表者: 宗田 卓史

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。

また、知的障害、周産期障害、その他の脳の器質的または機能的異常に起因する発達障害の研究にも注力しており、主として神経学および生物学的な方法を用いてその病態メカニズムの解明に取り組んでいる。これらの研究活動においては、同じ対象疾患を扱いながら、神経生理学的、心理学的に研究を進めている精神保健研究所知的発達障害部、ならびに病院の関係する診療部と緊密に連携し、当センターの重要な研究テーマの一つである脳発達障害研究の中核を担っている。

研究員の構成

- (部長) 星野 幹雄
- (室長) 宮下 聡, 大輪 智雄 (2024.7.1 ~)
- (特任研究室長) 伊藤 雅之 (2024.11.1 ~)
- (併任研究員) 三輪 秀樹, 上條 諭志, 井上 健
- (特任研究員) 伊藤 雅之 (~ 2024.10.31)
- (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 (~ 2024.12.31), 北見 欣一, 田畑 健士郎, 鈴木 禎史 (~ 2024.9.30), 李 珩
- (科研費研究補助員) 清田 三夏子 (~ 2024.9.30), 長谷川 生子, 西谷 佳代, 池田 真紀子, 三島 玲子, 代 紅梅, 磯貝 恵理子 (2024.7.29 ~), 福川 優子 (2024.9.1 ~)
- (科研費事務助手) 田口 希, 山田 恵里 (~ 2024.5.6), 中澤 愛 (2024.9.1 ~ 2024.10.17), 鶴巻 由佳 (2025.1.1 ~)
- (センター研究補助員) 高山 明美
- (研究生) 王 万晨 (~ 2024.5.31), 肖 知隴 (~ 2024.5.31), 大輪 智雄 (~ 2024.6.30), 紀開 元, 陶山 京香, 田部 直央, 諏訪間 瑠夏, 水野 美波, 大倉 未優, 佐藤 誉将, 小松 奏子, 藤山 知之, 早瀬 ヨネ子, 保坂 綾音 (2024.5.14 ~), 石井 隆企 (2024.9.9 ~ 2024.11.30), 何 妹昱 (2024.10.1 ~), 芳賀 直輝 (2024.10.1 ~),
- (客員研究員) 有村 奈利子, 川内 大輔, 田谷 真一郎 (~ 2024.5.13), 鈴木 禎史 (2024.10.10 ~), 稲田 仁 (2025.1.1 ~)

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。DSCAML1 が細胞内の転写やシグナル伝達などを制御し、てんかんの発症に関与することを突き止めつつある (橋詰, 大倉, 清田, 福川)。これらの結果は、現在論文としてまとめているところであり、令和7年度中投稿を目指している。
- 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, 陶山, 磯貝). 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 からバークマングリア (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).

- 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. 大脳領域特異的な AutS2 ノックアウト (KO) マウスを用いた 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、論文として報告した(嶋岡, 宮下 EMBO Journal 2025). 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、時期特異的コンディショナル AutS2 KO マウスを作成することによって、AUTS2 が adult neurogenesis に関与することを示した. また、それが運動によってレスキューできる可能性を見出しつつある.(諏訪間, 嶋岡, 佐藤).
- 4) 限局性皮質異形成や結節性硬化症などに代表される皮質形成異常を伴うヒト難治てんかんの手術脳検体に対して、RNA-seq, snRNA-seq, Xenium 空間トランスクリプトーム解析などのマルチオミクス解析を実施し、難治てんかんの病態を解明するための研究を実施している(大輪, 宮下, 田部, 保坂, 西谷). 加えて、皮質形成異常を伴うヒト難治てんかんに類似した病態を示す独自のマウスモデルを開発し(稲田, 田部, 保坂, 芳賀, 西谷), 疾患の変異を再現した iPS 細胞の樹立(大輪, 水野, 長谷川)に成功した. 現在、上記のマルチオミクスビッグデータとモデルマウス・iPS の横断的な解析を進めており、今後病態の解明と治療法の開発に貢献することが期待される.
- 5) 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, Developmental Cell 2024).
- 6) レット症候群, MECP2 重複症候群, ジュベール症候群関連疾患などの遺伝性発達障害疾患の機能解析研究を行っている(伊藤 雅之, 代 紅梅, 北見 欣一, 池田 真紀子). 伊藤らは、CRISPR-dCas システムによるレット症候群の治療法開発を目指しており、ヒト由来培養細胞での検証を終え、モデルマウス (mecp2 欠損マウス) への投与を行い、神経細胞への感染導入を確認した. 現在、その治療効果について解析を進めている. レット症候群患者データベースは 195 例の登録に至った. ジュベール症候群関連疾患の 52 例について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. これらの遺伝子について病因性を明らかにし、論文作成を進めている.
- 7) Pelizaeus-Merzbacher 病や PCWH などの先天性大脳白質形成不全症について、iPS 細胞等の患者由来培養細胞、モデルマウスなどを用いて病態解析と治療法開発を目指した研究を行っている(井上健, 李コウ, 鈴木禎史, 三島玲子, 田畑健士郎). 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. 一部は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

もに、診断と検査に関するコンサルテーションを本年度 25 件行った。

- 8) 遺伝性知的障害の病因解明とリサーチ・リソースの構築に取り組んでいる（井上 健, 田畑 健士郎）.MGC 後藤雄一医師, 阿部ちひろ医師らとの共同研究として, 知的障害の遺伝学的原因および病態の解明のための研究を実施した.NCNP バイオバンクに構築した知的障害バイオバンクの検体を用いて全ゲノム解析などの遺伝学的検索を行った。また, 当センター病院小児神経科からの依頼により 49 例のアレイ CGH 解析を行い, 主治医に検査結果を報告した。陽性所見が得られた 14q12 欠失症候群について論文報告を行った。
- 9) 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（伊藤雅之, 北見欣一）.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行い, いずれの診断にも有用であることを明らかにし, PMDA の全般相談を終了した。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上市を進めている。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 星野は, 非常勤講師として新潟大学医学部, 早稲田大学先進理工学部で, 客員教授として東邦大学, 明治薬科大学で講義を行った。
- 2) 星野は, 東京医科歯科大学・東京科学大学の大学院生 4 名（同大学の連携教授として）, 東邦大学の大学院生 1 名（同大学の客員教授として）, 北里大学の大学生 2 名, 東京理科大学の学生 1 名の研究指導を行った。
- 3) 星野は Journal of Biochemistry の Associate Editor を, Frontiers in Cell and Developmental Biology の Editor を務めた。
- 4) 星野は, Current Opinion on Neurobiology 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。
- 5) 新潟大学から大学生 1 名を受け入れ, 医学実習を行なった。
- 6) 宮下は, 東京医科歯科大学の大学院生 3 名, 北里大学の大学生 1 名, 東京理科大学の大学生 1 名を副指導者として研究指導を行った。
- 7) 大輪は, 東邦大学の大学院生 1 名, 新潟大学の医学実習生 (石井隆企) の 1 名副指導者として研究指導を行った。
- 8) 伊藤は, レット症候群家族会, ジュベール症候群の家族会およびシンポジウムを開催し, 患者会活動を支援した。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。
- 9) 伊藤は, 病院小児神経科レジデントに対して小児神経病理学の講義を行った。井上は, 国立看護大学校の学生に対して講義を行った。
- 10) 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, 東村山市の介護保険認定審査の審査・判定を行い, 地域行政に貢献している。
- 11) 井上は, 病院併任精神科医師（精神科専門医, 精神保健指定医, 臨床遺伝専門医）として定期的に患者を診療している。遺伝カウンセリング外来との連携のもと, 原口（認定遺伝カウンセラー）とともに発症前診断遺伝カウンセリングを行った。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Shimaoka K, Hori K, Miyashita S, Inoue YU, Tabe NKN, Sakamoto A, Hasegawa I, Nishitani K, Yamashiro K, Egusa SF, Tatsumoto S, Go Y, Abe M, Sakimura K, Inoue T, Imamura T, Hoshino M. The microcephaly-associated transcriptional regulator AUTS2

- cooperates with Polycomb complex PRC2 to produce upper-layer neurons in mice. *EMBO J*, 44(5), 1354-1378, 2025
- 2) Naher S, Iemura K, Miyashita S, Hoshino M, Tanaka K, Niwa S, Tsai JW, Kikkawa T, Osumi N. Kinesin-like motor protein KIF23 maintains neural stem and progenitor cell pools in the developing cortex. *EMBO J*, 44(2), 331-355, 2025
 - 3) Shiraishi R, Cancila G, Kumegawa K, Torrejon J, Basili I, Bernardi F, Silva PBGD, Wang W, Chapman O, Yang L, Jami M, Nishitani K, Arai Y, Xiao Z, Yu H, Lo Re V, Marsaud V, Talbot J, Lombard B, Loew D, Jingu M, Okonechnikov K, Sone M, Motohashi N, Aoki Y, Pfister SM, Chavez L, Hoshino M, Maruyama R, Ayrault O, Kawauchi D. Cancer-specific epigenome identifies oncogenic hijacking by nuclear factor I family proteins for medulloblastoma progression *Developmental Cell*, 59(17), 2302-2319, 2024
 - 4) Enokida T, Hattori K, Ota M, Tatsumi M, Hidese S, Sato N, Hoshino M, Kunugi H. Correlation between myelin basic protein levels in cerebrospinal fluid and motor speed in patients with schizophrenia *Neuropsychopharmacol Rep*, 44(3), 663-670, 2024
 - 5) Enokida T, Hattori K, Okabe K, Noda T, Ota M, Sato N, Ogawa S, Tatsumi M, Hoshino M, Kunugi H, Nakagome K. Possible association of elevated CSF IL-6 levels with anxiety and frustration in psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 78(12), 792-799, 2024
 - 6) Enokida T, Yoshida N, Tatsumi M, Hidese S, Goto YI, Hoshino M, Kunugi H, Hattori K. Neuronal autoantibodies in the cerebrospinal fluid of 148 patients with schizophrenia and 151 healthy controls. *Heliyon*. 10(10), e30695, 2024
 - 7) Saito S, Nakamura Y, Miyashita S, Sato T, Hoshina K, Okada M, Hasegawa H, Oishi M, Fujii Y, Körbelin J, Kubota Y, Tainaka K, Natsumeda M, Ueno M. CRISPR/CasRx suppresses KRAS-induced brain arteriovenous malformation developed in postnatal brain endothelial cells in mice. *JCI Insight*. 2024 Nov 22;9(22):e179729.
 - 8) Takeguchi R, Akaba Y, Kuroda M, Tanaka R, Tanaka T, Itoh M, Takahashi S. Neurophysiological and brain structural insights into cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: Visual and auditory evoked potentials and MRI analysis. *J Neurol Sci*. 2024;15:461:123063. doi: 10.1016/j.jns.2024.123063.
 - 9) Aihara Y, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi Y, Inoue K, Goto Y, Komaki H. Long-term follow-up case of 14q12 deletion syndrome: A case report. *Brain and Development Case Reports* 2024;2:100013. doi.org/10.1016/j.bdcasr.2024.100013
 - 10) Yoneno S, Yamamoto K, Tabata K, Shimizu-Motohashi Y, Tomita A, Hayashi T, Maki H, Sato N, Inoue K, Saitsu H, Komaki H. A novel heterozygous TMEM63A variant in a familial case with early onset nystagmus, severe hypomyelination, and a favorable adult prognosis. *J Hum Genet*. 2024 Nov;69(11):607-611. doi:10.1038/s10038-024-01268-z. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38951194.
 - 11) Abe-Hatano C, Inoue K, Takeshita E, Kawai Y, Tokunaga K, Goto YI. WDR45 variants as a major cause for a clinically variable intellectual disability syndrome from early infancy in females. *J Med Genet*. 2024 Nov 25;61(12):1119-1122. doi: 10.1136/jmg-2024-110068. PMID:39467646.
 - 12) Ohira M, Saitsu H, Nakashima M, Sato N, Inoue K, Takao M. CLCN2-related leukoencephalopathy with novel compound heterozygous variants followed with magnetic resonance imaging over 17 years: a case report. *BMC Neurology* 2024;24:412. doi.org/10.1186/s12883-024-03919-2

(2) 著書

該当なし

(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
- 小坂 仁, 井上 健 先天性大脳白質形成不全症の治療研究 2025 細胞 57(1)

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 日本内分泌攪乱物質学会第 26 回研究発表会 シンポジウム『ヒト影響』 星野 幹雄, 嶋岡 可純「自閉スペクトラム症関連遺伝子 AUTS2 によるクロマチン修飾, 遺伝子発現, および神経細胞発達の制御」2024 年 12 月 7 日, 東京
- 2) 第 51 回日本毒性学会学術年会 シンポジウム『子供の脳の毒性学: 高次脳機能の周産期化学物質暴露による修飾のメカニズムに関する研究成果と, ヒトの子供で報告される高次脳機能変化との生物学的関連性』 星野 幹雄「神経細胞の段階的発達と AUTS2 症候群」2024 年 7 月 5 日, 福岡
- 3) NEURO2024 (第 47 回日本神経科学大会・第 67 回日本神経化学学会大会・第 46 回日本生物学的精神医学会年会・第 8 回アジアオセアニア神経科学連合コンgres 合同年会) シンポジウム『Frontiers in the studies of development, evolution and pathology of the brain.』オーガナイザー兼シンポジスト, Hoshino M, 「Step-by-step neuronal development and the AUTS2 syndrome」2024 年 7 月 25 日, 福岡
- 4) 藤田医科大学 精神・神経病態研究拠点シンポジウム 星野 幹雄 「動物モデルとヒト検体を用いた発達障害・てんかんの研究」2025 年 2 月 27 日, 名古屋
- 5) 内匠透先生退職記念・こころの疾患研究シンポジウム 星野 幹雄 「内匠透先生との不思議な縁と研究」2025 年 3 月 13 日, 神戸
- 6) 宮下 聡「手術脳検体のシングルセル RNA シーケンスによる難治性てんかんの病態解明」6NC リトリート 2024, 4.13.2024, 東京
- 7) 宮下 聡:「Single nucleus transcriptome analysis of surgical specimens to uncover cellular and molecular mechanisms of epileptogenesis in mTORopathy」NEURO 2024, 7.25.2024, 福岡
- 8) Itoh M. Monoamine alternation in brainstem of a model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The 9th Annual Conference of the International Neonatology Association, 6 December, 2024, Berlin, Germany.
- 9) 北見 欣一. 神経疾患に関連する突然死解明の現状と将来展望. 第 30 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 学術集会, 2025 年 2 月 9 日, 東京都立小児総合医療センター, 東京

(2) 国際学会

- 1) Hoshino M, Simaoka K. AUTS2, a causative gene for microcephaly, regulates division of intermediate progenitor cells and production of upper-layer neurons. 25th Biennial Meeting of International Society for Developmental Neuroscience, 21-24 Sept, Montpellier, France
- 2) Miyashita S, Hoshino M: Transcriptional features of low grade neuroepithelial tumors associated with epileptogenicity. Society for neuroscience 2024, Chicago, IL, 2024.10.7.
- 3) Itoh M, Aoki Y. LOX-1 in hypoxic-ischemic condition mediates inflammatory activation of microglia. SHINE: Symposium on Health Innovation and Neonatal Excellence, Orlando, Florida, USA, 15-17 January, 2025.
- 4) Itoh M, Dai H. 5-HT1A receptor agonist treatment partially ameliorates Rett syndrome phenotypes by impairment of neuron transmission and the CREB/BDNF signaling

pathway. The 9th Conference of World Rett Syndrome, Surfers Paradise, QLD, Australia, 3 October, 2024.

- 5) Kitami Y, Itoh M. Clinical and genetic characteristics of Japanese patients with CDKL5 deficiency disorder; from the results of nationwide survey. The 53rd Annual meeting of Child Neurology Society, San Diego, CA, USA, 11-14 November, 2024.

(3) 一般学会

- 1) Shimaoka K, Hori K, Inoue YU, Inoue T, Hoshino M: AUTS2 promotes the division of Intermediate Progenitors by repressing differentiation-related gene expression. Neuro2024, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 2024.7.24-7.27
- 2) Hashizume K, Hayase Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Taya S, Hoshino M: Mechanisms of mTOR signaling regulation dependent on neuronal cell adhesion and its association with diseases. NEURO2024, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 2024 年 7 月 27 日 (2024 年 7 月 24 日 -2024 年 7 月 27 日)
- 3) 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. 第 47 回日本分子生物学会, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 2024 年 11 月 29 日 (2023 年 11 月 26 日 -2024 年 11 月 29 日)
- 4) 足立 透真, 星野 幹雄:「小脳バーグマンングリア様前駆細胞の運命決定時における転写因子 ZEB2 と ZEB1 の相補的機能の解明」, 第 18 回神経発生討論会, 2025.3.14-15
- 5) 足立 透真, 星野 幹雄:「小脳アストログリア運命決定時の転写因子 ZEB2 と ZEB1 の相補的機能の解明」, 第 47 回日本神経組織培養研究会, 2024.11.30
- 6) 足立 透真:「小脳発生期のアストログリアの生み分け機構についての研究」, Neuro2024, 2024.7.24-27
- 7) 陶山 京香, 足立 透真, 星野 幹雄:「生後マウス小脳におけるバーグマンングリア様前駆細胞の系譜解析と多能性維持に重要な遺伝子の探索」, 第 18 回神経発生討論会, 2025.3.14-15
- 8) 陶山 京香, 足立 透真, 水野 美波, 長谷川 生子, 宮下 聡, 廣澤 秀和, Ji Kaiyuan, 星野 幹雄:「小脳バーグマンングリア前駆細胞が生み出す子孫細胞種の詳細な追究」, Neuro2024, 2024.7.24-27 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.
- 9) 田部 直央, 宮下 聡, 飯島 圭哉, 高尾 昌樹, 岩崎 真樹, 田谷 真一郎, 星野 幹雄. 大脳皮質異形成のサブタイプを対象としたトランスクリプトーム解析とモデル開発による難治性てんかん発症機序の探索. NEURO2024, 福岡, 2024.7.24-27.(ポスター発表)
- 10) 田部 直央, 宮下 聡, 飯島 圭哉, 保坂 綾音, 高尾 昌樹, 岩崎 真樹, 田谷 真一郎, 星野 幹雄. 第 18 回神経発生討論会, 滋賀, 2025 年 3 月.(ポスター発表)
- 11) 水野 美波, 足立 透真, 一條 研太郎, 大輪 智雄, 宮下 聡, 長谷川 生子, 陶山 京香, Ji Kaiyuan, 井上 由紀子, 中村 卓郎, 井上 高良, 星野 幹雄: 転写因子 MEIS1 の小脳グリア細胞発生における機能の探究. NEURO2024, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 2024 年 7 月 25 日 (2024 年 7 月 24 日 -2024 年 7 月 27 日)
- 12) 井上 健, 李 コウ, 三島 玲子, 後藤 雄一 Calcium depletion from ER causes global impairment of ER-Golgi protein trafficking in Pelizaeus-Merzbacher disease: a novel molecular pathomechanism 第 69 回日本人類遺伝学会 2024 年 10 月 9 日～10 月 12 日 グランドメルキュール札幌大通公園 札幌 (ポスター)
- 13) 畑井 恵理子, チョンピンフィー, 安倍 時子, 梶原 健太, 藤井 史彦, 園田 有里, 梶尾 理, 酒井 康成, 才津 浩智, 井上 健, 大賀 正一 後天性眼振を示した Hypomyelination of Early Myelinating Structure の 2 歳男児 第 66 回日本小児神経学会 2024 年 5 月 30 日～6 月 1 日 名古屋国際会議場 名古屋 (口演)

- 14) 日高 欣哉, 岩永 竜一郎, 森岡 一郎, 西田 佳史, 井上 健, 出口 貴美子 早産児および神経発達症児の視覚認知の特徴 (第 4 報) 第 66 回日本小児神経学会 2024 年 5 月 30 日～6 月 1 日 名古屋国際会議場 名古屋 (口演)
- 15) Li H, Mishima R, Inoue K. Gene suppressing therapy for Pelizaeus-Merzbacher disease using AAV vectors engineered with artificial miRNA. (ポスター) 第 47 回日本神経科学大会, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 2024.7.27 (7.24-7.27)
- 16) 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に関する全国疫学調査 (2023 年) 第 66 回日本小児神経学会 2024 年 5 月 30 日～6 月 1 日 名古屋国際会議場 名古屋 (口演)

(4) その他

- 1) 伊藤 雅之. HNRNP 神経発達症の現状. HNRNP 患者会サイエンスミーティング in 大阪 2024. 2024 年 6 月 22 日. ビッグアイ国際障がい者交流センター, 大阪.

3. 班会議発表

- 1) 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 6 年度班会議, 東京, 5.15.2024
- 2) 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 6 年度班会議, 東京, 11.12.2024
- 3) 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, 11.17.2024
- 4) 井上 健: 令和 6 年度の進捗状況のまとめ AMED 難治性疾患実用化研究事業「先天性大脳白質形成不全症に対するゲノム編集遺伝子治療法開発」(主任研究者: 井上 健) 第 1 回班会議 オンライン 2024 年 3 月 27 日
- 5) 井上 健, 竹下絵里, 阿部ちひろ: NCNP 病院におけるアレイ CGH による遺伝学的診断の実施 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「小児期発症神経疾患の成人期移行を見すえた治療と社会参加を促進するための研究」(主任研究者: 本橋 裕子) 令和 6 年度班会議 国立精神・神経医療研究センター 2024 年 12 月 13 日
- 6) 井上 健, 田畑健士郎: AMED エビデンス研究班: 全国疫学調査を含めた進捗状況 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」(主任研究者: 小坂 仁) 日本医療研究開発機構 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」令和 6 年度第 2 回合同班会議 東京女子医科大学 2024 年 12 月 22 日
- 7) 井上 健: 先天性大脳白質形成不全症の AAV 遺伝子治療ストラテジー 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医療水準の向上と療養に資する研究システムの構築」(主任研究者: 村松 一洋) 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」(主任研究者: 井上 健)「先天性

大脳白質形成不全症に対するゲノム編集遺伝子治療法開発」(主任研究者：井上 健) 令和6年度 第一回合同班会議 / トランスレーショナルリサーチ会議 東オンライン令和6年7月7日

- 8) 伊藤 雅之：レット症候群と関連疾患について. 令和6年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「レット症候群とその周辺疾患の臨床調査研究」研究班(主任研究者：伊藤 雅之)，令和6年5月31日，名古屋.
- 9) 伊藤 雅之：難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(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(主任研究者：中川 英二). 令和6年度第1回研究班会議. 令和6年6月30日. オンライン
- 10) 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(主任研究者：中川 英二). 令和6年度第2回研究班会議. 令和6年11月17日. オンライン
- 11) 伊藤 雅之：研究進捗状況と今後の展開. 令和6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(主任研究者：伊藤 雅之)，令和6年12月23日，オンライン.

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) 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「手術脳検体の統合的トランスクリプトーム解析と新規病態モデルマウス作出による片側巨脳症の病態解明と治療標的の探索」(研究代表者 星野 幹雄, 研究分担者 宮下 聡)
- 3) 医療研究連携推進本部(JH) 横断的研究開発費 横断的研究推進費研究費「シングルセル空間トランスクリプトーム解析基盤技術の開発およびそれを用いた疾患病態解明(2024-D-01)」(研究代表者 星野 幹雄)
- 4) 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)
- 5) 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, 分担研究者 宮下 聡)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 公益財団法人 ブレインサイエンス振興財団 海外招聘助成金(研究代表者 星野 幹雄)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 公益財団法人 川野小児医学奨励財団 てんかん発症機構解明のための双方向トランスレーショナルリサーチ(研究代表者 宮下 聡)

- 14) 公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団 国際交流助成金 (研究代表者 宮下 聡)
- 15) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) 脳神経科学統合プログラム「筋萎縮性側索硬化症の新規モデル動物を活用した変性最初期核内病態の網羅的解明」(研究分担者 宮下 聡)
- 16) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) 脳神経科学統合プログラム「認知症を引き起こす血漿成分の解析と移植治療の開発」(研究分担者 宮下 聡)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 公益財団法人 武田科学振興財団 小脳発生期アストログリアの生み分けを制御する分子基盤と、その異常の結果生じる病態の解明 (研究代表者 足立 透真)
- 20) 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)
- 21) AMED 難治性疾患実用化研究事業 先天性大脳白質形成不全症に対するゲノム編集遺伝子治療法開発 井上 健 (研究代表者)
- 22) 厚労科研費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医療水準の向上と療養に資する研究システムの構築, 井上 健 (分担研究者)
- 23) 科研費挑戦的研究 (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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業, レット症候群とその周辺疾患の臨床調査研究, 伊藤 雅之 (主任研究者)
- 27) 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)
- 28) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) (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)

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であるマーモセットを用いて、自閉スペクトラム症（ASD）の神経生物学的理解と治療法開発に資する研究を行っている。ASD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あり、その中核的な症状に対してはいまだ有効な治療法が存在しない。当研究部では、バルプロ酸の妊娠期投与によって確立した ASD モデル・マーモセットを用い、分子、細胞、神経回路、行動といった多階層の解析を通じて、ASD の全体像に迫る研究を展開している。特に、霊長類モデルならではの精緻な生物学的類似性を活かし、ヒト死後脳や血液 RNA 解析、臨床画像データを含む国際的なリソースとのパラレルな比較研究を行っており、臨床研究グループとの連携のもと、ヒトとマーモセット間のサブタイプ特異的な異常の対応関係を高精度に解析している。このようなヒトとの整合性の高い霊長類モデルを基盤とした統合的研究により、ASD の新たな診断・治療戦略の創出を目指している。

2) 研究員の構成

(部長) 一戸 紀孝
(室長) 野口 潤, 渡邊 恵
(兼任研究員) 住吉 太幹
(客員研究員) 川合 伸幸, 肥後 剛康, 阿部 央, 小松 三佐子, 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, 松本 まどか, 飯島 和樹, Rui Gong(10.1 ~)
(リサーチフェロー) 中村 月香, 長谷川 有美, 白石 涼子
(科研費研究補助員) 磯田 李紗, 土屋 明子, 佐藤 知子 (~ 2.28)
(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) 安江 みゆき, 代田 惇朗, Christen Lin(11.11 ~)

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 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、妊娠中に 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), ⑤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). などの特徴が認められた。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、Actiwatch を用いて ASD モデル個体の活動度を示し、Actiwatch 時系列パターン解析を開発し、ASD モデルが予測のつきにくい行動や落ち着きのなさがあることを示すことができた。この我々がおこなった解析法はヒトでの Actiwatch という日常的で非侵襲的な方法から、より高度な ASD 行動特性を取り出す可能性を示し

ている (Nakamura et al., under review). 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., 2024, Commun Biol) などの共通の原因があることが示唆された。また、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。現在このシステムは、30cm 距離で95%以上の精度で個体の注視点を識別可能であり、今後の社会行動の定量化に応用される予定である。さらに我々は、ASD モデル個体と定型発達個体を持つ家族間の発声コミュニケーション (kinship vocalization) を詳細に分析した結果、ASD モデル個体を持つ家族では、call のやりとりの回数が有意に低下していることを見いだした (Mimura et al., under review)。この異常は親の体重減少や仔の早期の自立行動傾向と併せて認められ、家族単位での社会的相互作用の破綻を反映している可能性がある。とくに親の体重の低下は、ASD 児を持つ親に生じる精神的・身体的負担やレジリエンスの低下と平行な現象として注目され、マーモセットを用いた新たなモデル構築に資するものである。

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

ASD モデルマーモセットにおいては、ECoG (MMN の低下)、DTI (FA の低下)、TSPO PET (神経炎症の増加) といった多層的バイオマーカーにおいて、ヒト ASD 群と極めて類似した異常パターンが再現された。特に、Mismatch Negativity の低下は、GAD1 や Parvalbumin といった抑制性ニューロンマーカーの発現低下と一致し、ヒト ASD 研究 (Reisli and Molholm, 2023) と合致する。さらに、FA の低下 (Koshiyama et al., 2020; ABIDE II) や TSPO 結合の増加 (Suzuki et al., 2013) といった構造・炎症マーカーにおいても、モデルとヒトで一貫した傾向が得られた。注目すべきは、ヒト ASD 群においてこれらの指標がいずれもコントロール群に比して大きなばらつき (variance) を示し、TSPO では明確な二峰性分布が観察された点である。このような分布の広がりとは二峰性は、ヒト ASD 群にサブタイプが存在することを示唆するとともに、バルプロ酸マーモセットがそうした分子サブタイプの動物モデルとして機能しうることを明確に裏付けている (Watanabe et al., under review)。これらの所見は、COCORO や ABIDE といった大規模ヒト脳画像データを対象とした解析と、マーモセットモデルにおける ECoG・MRI・PET の多面的検討により得られたものである。ヒトとモデルの両面から同一指標を照合し、分子サブタイプに即した整合性を示した本研究は、ASD の層別化と翻訳的応用に向けた重要な一歩である。

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., 2024, 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

Parikshak 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。自閉症において標準偏差 (SD) の高い遺伝子がサブタイプ形成に寄与していると考え、全遺伝子の SD を解析した。全遺伝子を用いるとサブタイプへの寄与が低い遺伝子がノイズとなるため、サブタイプ検出能が低下すると想定された。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上位50個が一貫してSDが高いことを見出した。また、それらの遺伝子は細胞種内で相互相関が高く、他の細胞種とは相関が低いことも確認された。これは、これらの遺伝子群がサブタイプ検出に有用であることを示している。

クラスター数予測解析では3クラスが適当とされ、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-G3 の各個人はグループ内で相関が高く、グループ間では相関が低く、主成分分析でも PC1-PC2 空間でオーバーラップがなかった。これらは、各サブタイプが互いに独立していることを支持している。また、細胞種特異的遺伝子に依存しない形での全遺伝子モジュールに基づく主成分分析でも同様の分離が確認された。G1 はミクログリアのアップレギュレーションとオリゴデンドロサイト・ニューロンのダウンレギュレーション、G2 はアストロサイトとオリゴデンドロサイトのアップレギュレーションとニューロンの著明なダウンレギュレーションを特徴とした。G1 と G2 は発現プロファイルにおいて相補的な関係にあり、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、コントロールとの差異は目立たなかった。G1-G3 間で年齢、性別、死後時間、RNA 品質などの臨床指標には有意差がなかったが、G2 の個人はすべててんかんを併発していた。

このサブタイプが特定のデータセットだけに成立するアーティファクトでないことを検証するため、Zhan et al. (2023, PNAS) で用いられた別の独立データセットを解析した。G1-G3 各サブタイプに高相関を示す個人群 (G1', G2', G3') を選出したところ、グループ内で高相関、グループ間で低相関という特徴が再現された。また、G1-G3 と G1' -G3' の平均発現プロファイルには高い相関 (G1: $r = 0.88$, G2: $r = 0.72$) が確認され、主成分分析でも両者の空間分布が良好に重なった。Zhan et al. の報告では Parikshak et al. の平均データと矛盾する所見が示されたが、我々の解析により、G1-G3 の個体数を考慮した重み付き平均に置き換えるとその矛盾が解消されることが判明し、研究間の矛盾がサブタイプ比率に起因する可能性を支持した。

さらに、G1 サブタイプにおいて特異的に発現上昇していた自然免疫関連遺伝子 (TLR2, CD14, C1QA, C1QB, C1QC など) の多くが、Cohen's $d > 3.2$ を超える極めて大きな効果量を示していた。これらの発現は発達段階を通じて比較的安定であり、G1 の早期同定マーカーとしての有用性が期待される。これは、将来的な非侵襲的バイオマーカーや予防的介入戦略の基盤ともなりうる。

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, 境 和久, 一戸 紀孝

ヒト自閉症死後脳のトランスクリプトーム解析から同定されたサブタイプのうち、G1 はミクログリア活性化が最も顕著な「免疫優位型」であり、神経機能の変化に先行するグリアの異常が示唆されている。本研究では、バルプロ酸 (VPA) 曝露マーマーモセットモデルおよびヒト iPSC 由来脳オルガノイドを用いて、この G1 サブタイプとの分子対応関係を詳細に検討した。

まず、VPA マーマーモセットの脳皮質 (area 12, TE) におけるトランスクリプトームは、ヒト G1 と極めて高い相関を示し、主成分解析においても両者は同一空間上に重なり合った。細胞種特異的モジュールごとの解析でも、G1 に特異的なミクログリア・アストロサイト関連遺伝子の発現変動と高い一致が認められた。さらに、ヒストン H3K27 アセチル化の解析では、VPA マーマーモセットとヒト G1 の両者においてアセチル化の有意な上昇が共通して観察され、VPA による HDAC 阻害を介したエピゲノム変化が G1 特性の形成に関与している可能性が示唆された。

次に、VPA マーマーモセットの発達系列解析では、生後直後 (neonate) の段階でミクログリア・アストロサイト関連モジュールにおいて G1 的变化がすでに出現していたのに対し、ニューロン・オリゴデンドロサイト関連の変化は2ヶ月齢以降に遅れて出現した。これは、G1 が「グリア先行型 (glia-first)」の発達の軌跡をとることを示す強力な証拠である。

また、VPA 処理オルガノイド (Cui et al., 2020) のトランスクリプトームも、G1 と有意な相関を示した。特にグリア系遺伝子において強い一致があり、マーマーモセット新生仔とオ

ルガノイドの両者が、ヒト G1 における初期グリア異常を再現していることが示唆された。一方、オルガノイドではニューロン関連遺伝子のアップレギュレーションが見られたが、これはオルガノイドの発達の未熟性（妊娠中期までの段階に相当）に起因する可能性が高い。さらに、ヒト ASD 児（10 歳未満）の解析においても、G1 に類似したミクログリア・アストロサイト優位な発現パターンを持つ個体が一部存在し、ニューロン関連遺伝子の変化は弱い段階にとどまっていた。これは、G1 の分子軌跡が発達初期から始まり、まずグリアに現れ、のちに神経機能へと波及することを示唆する。

以上の結果は、VPA マーモセットおよびオルガノイドが、自閉症サブタイプ G1 の「glia-first」病態を忠実に再現する稀有なモデルであることを示している。これは、死後変化に由来しない真の病態メカニズムの再現であり、環境因子（VPA）・遺伝因子（G1-PRS）・エピゲノム（H3K27ac）の三者が収束する「glia-first」仮説の確証的証拠となる。本モデルを活用することで、ASD の層別化診断や分子標的治療の開発に向けた実験的・翻訳的基盤が大きく前進することが期待される。

5) 自閉症モデルマーモセット樹状突起・軸索の 2 光子顕微鏡観察

(担当者) 野口 潤, 磯田 李紗, 中垣 慶子, 土屋 明子, 渡邊 恵, 三嶋 晶, 境 和久, 一戸 紀孝

自閉スペクトラム症（ASD）の病態には、シナプスの構造的・機能的変容が深く関与すると考えられている。我々は、VPA 曝露自閉症モデルマーモセットを用い、大脳皮質における神経細胞の樹状突起スパインおよび軸索ブトンの動態を、生体下で 2 光子顕微鏡により解析した。モデル群では、スパインの新生および消失がコントロール群に比して亢進しており、特に新生スパインが近接して（3 μ m 以内に）クラスター化して形成される傾向が強く、かつ長期にわたり維持されやすいことが明らかとなった。こうしたクラスター化スパインの過剰形成は、神経回路の局所的な過適応（過剰な強化）をもたらす可能性がある。ASD における反復行動・固執性（RRB）などの行動表現型とリンクしている可能性がある。さらに、同側皮質からの軸索ではシナプス前構造（ブトン）の形成・消失も有意に亢進していたが、対側皮質からの軸索ではそのような変化は観察されなかった。このことは、ASD モデルにおける投射経路特異的なシナプス可塑性の変容を示唆している（Noguchi et al., Commun Biol. 2024）。特筆すべきは、オキシトシン（OT）の鼻腔内投与が、このクラスター化スパインの形成亢進を顕著に抑制したことである。この効果は、ヒトにおいてオキシトシンが RRB スコア（restricted and repetitive behavior）を低下させるとの報告（既報の臨床研究）とも整合し、マーモセットにおける構造レベルのシナプス可塑性変化が、ヒトの行動的改善と機序的に結びついている可能性を示唆している。

さらに我々は、シナプス内分子機構の解明を目的として、コントロールマウス由来のシナプトソームを精製し、RNA シーケンスによる網羅的解析を実施した。また、カルシウム依存的に活動スパインを標識可能な分子プローブの導入による可視化系も構築中であり、今後、シナプス活動の空間的・時間的パターンと構造変化との対応関係の解明が期待される。

本研究は、自閉症における局所神経回路の異常なシナプス構造ダイナミクス（過剰な可塑性）が霊長類モデルにおいて可視化可能であること、またその変化がオキシトシンによって可逆的に制御され得ることを示した初の研究であり、ASD に対する神経修飾的治療法の開発に向けた貴重な知見を提供するものである。

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) Watakabe, A., Tani, T., Abe, H., Skibbe, H., Ichinohe, N., & Yamamori, T : Serial Two-Photon Tomography of the Whole Marmoset Brain for Neuroanatomical Analyses. Journal of visualized experiments : JoVE, (215), 10.3791/67694. <https://doi.org/10.3791/67694>, Jan, 2025
- 2) Madoka Nakamura, Kensaku Nomoto, Kazutaka Mogi, Tsuyoshi Koide, Takefumi Kikusui. : Visual and olfactory signals of conspecifics induce emotional contagion in mice. Proceedings B 291.2036 , <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.1815>, Dec, 2024
- 3) Daida, A., Kurotani, T., Yamaguchi, K., Takahashi, Y., & Ichinohe, N : Different Numbers of Conjunctive Stimuli Induce LTP or LTD in Mouse Cerebellar Purkinje Cell. Cerebellum (London, England), 23(6), 2297–2307. <https://doi.org/10.1007/s12311-024-01726-6>, Dec, 2024
- 4) Wang, J., Gong, R., Heidari, S., Rogers, M., Tani, T., Abe, H., Ichinohe, N., Woodward, A., & Delmas, P. J : A Deep Learning-based Pipeline for Segmenting the Cerebral Cortex Laminar Structure in Histology Images. Neuroinformatics, 22(4), 745–761. <https://doi.org/10.1007/s12021-024-09688-0>, Oct, 2024
- 5) Chao, Z. C., Komatsu, M., Matsumoto, M., Iijima, K., Nakagaki, K., & Ichinohe, N : Erroneous predictive coding across brain hierarchies in a non-human primate model of autism spectrum disorder. Communications biology, 7(1), 851. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06545-3>, Jul, 2024
- 6) Noguchi, J., Watanabe, S., Oga, T., Isoda, R., Nakagaki, K., Sakai, K., Sumida, K., Hoshino, K., Saito, K., Miyawaki, I., Sugano, E., Tomita, H., Mizukami, H., Watakabe, A., Yamamori, T., & Ichinohe, N. : Altered projection-specific synaptic remodeling and its modification by oxytocin in an idiopathic autism marmoset model. Communications biology, 7(1), 642. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06345-9>, May, 2024

(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) Noritaka Ichinohe: Understanding Cortical Layer Inputs in Marmoset Neuroanatomy, International Symposium on Brain Structure and Function. Okazaki, 2024.7.1-2
- 2) 一戸 紀孝: 自閉症における間身体性障害：バルプロ酸マーモセットモデルからの統合的知見. 生理研研究会・間身体性共感システム研究会, 2024.9.20-21
- 3) 中神 明子: 自閉症モデルマーモセットにおける行動研究 Behavioral Studies in Marmot Model of Autism, 日本動物心理学会第84回大会 会員企画特別シンポジウム「ラリー・ヤング博士メモリアルシンポジウム：オキシトシンが紡ぐ社会的絆」犬山市（犬山市市民交流ホールフロイデ）2024.10.24
- 4) 野口 潤: バルプロ酸曝露自閉症モデルマーモセットにおける樹状突起スパイン動態の変化に関する研究, 第47回日本分子生物学会年会, 福岡市（マリンメッセ福岡）2024.11.29

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 松井 大, 小松 三佐子, 兼子 峰明, 岡野 栄之, 一戸 紀孝, 吉田 正俊: チャンネル皮質脳波を利用した包括的なマッピングによるマーモセットにおける視覚・聴覚ミスマッチ反応の共通メカニズムの検討, 第 47 回日本神経科学大会, 福岡 (福岡コンベンションセンター) 2024.7.24-27
- 2) Madoka Nakamura, Akiko Nakagami, Tomoko Sato, Keiko Nakagaki, Nobuyuki Kawai, Noritaka Ichinohe: Behavioral inflexibility and metabolic profile in the prenatal valproic acid-induced marmoset model of autism. The 84th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology, 日本動物心理学会第 84 回大会, 犬山市 (犬山市民交流センターフロイデ) 2024.10.26-27
- 3) 中垣慶子: コモンマーモセットに自然発症した貧血症に対する BHB-V (ウシヘモグロビン人工赤血球) の治療効果に関する研究, 第 31 回日本血液代替物学会年次大会, 京都市 (同志社大学今出川キャンパス), 2024.12.5-6
- 4) 渡邊 恵, 小賀智文, 境和久, 中垣慶子, 長谷川有美, 一戸紀孝: マーモセットモデルが示すヒト自閉スペクトラム症サブタイプのグリア先行型分子変化, 第 14 回日本マーモセット研究会大会, 東京都港区 (東京慈恵会医科大学 大学 1 号館講堂) 2025. 1. 28-29
- 5) 山口 和彦, 黒谷 亨, 代田 惇朗, 高橋 祐二, 一戸 紀孝: プルキンエ細胞における連結刺激回数の違いによる LTD/LTP 誘導と細胞内 Ca イオン濃度, 日本小脳学会 第 15 回学術大会, 東京都文京区 (東京科学大学) 2025.3.15

3. 班会議発表

- 1) 渡邊 恵: マーモセットモデルを用いる自閉症のオミクス研究, 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 6-9「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」(主任研究者: 星野 幹雄) 2024 年度キックオフミーティング, 2024.5.26
- 2) 渡邊 恵: 自閉スペクトラム症モデルマーモセットのマルチオミクス解析, 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 6-9「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」(主任研究者: 星野 幹雄) 2024 年度班会議, 2025.3.21
- 3) 山口和彦: 自己免疫性小脳失調の診断精度向上のための患者抗体の機能アッセイ. 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 6-5「病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出」(主任研究者: 高橋 祐二) 2024 年度中間報告会, 2024.10.25

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」(分担: 一戸 紀孝)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)

- 6) 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：渡邊 恵)
- 7) (公財) 先進医薬研究振興財団 2024 年度精神薬療分野「マーマセツトモデルを用いる自閉症の脳分子病態予測法の開発」(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、COVID-19 の後遺症として発症することもあり、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、内外の研究施設と連携して国際的にも注目される研究を推進してきた。令和6年度は、二次進行型 MS の病態に関わる腸内細菌 *Tyzzarella nexilis* の変異株を発見し、当該菌株が水平伝播によって他の菌から遺伝子を獲得しているという驚くべき発見に至った。常在細菌叢の研究は、従来の種レベルの解析から株レベルの解析へと進化し、病態に関する新たな発見が続くことが期待される中で、さまざまな神経疾患の研究に応用可能な基盤技術・手法を確立している。国際的な活動としては、国際神経免疫学会（ISNI）の学術集会 ISNI 2025（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。

Secondary progressive MS (SPMS) で増加している Eomes 陽性 T ヘルパー細胞を同定してから、10年以上が経過したが、この細胞障害性 T 細胞が神経変性疾患 ALS や AD においても増加していることから、この数年、新たな治療標的として注目されてきている。その中でベンチャー企業との連携によって Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の主要分子を標的とする抗体医薬の開発に成功し、これを製薬企業に導出できたことは、本年度の大きな成果である。神経疾患における免疫療法の意義はさらに認識されていくことが予想され、さまざまなシーズの開発と育薬への努力を継続している。

5年以上かけて準備してきた、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群（ME/CFS）を B 細胞標的の医薬 Rituximab で治療する医師主導治験は走り出し、山村と佐藤はドイツで開催された国際 ME/CFS カンファレンスに招待される栄誉を得た。同カンファレンスの模様は3000名を超す関係者にオンライン配信され、日本でも ME/CFS や Long COVID に対する生学的な研究が進んでいることについて、大きな期待が寄せられていることが実感された。NMO の precision medicine に関わる情報収集を目指した特定臨床研究（JANMOS 研究）についても順調な進捗が見られ、新たな知見が得られている。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 全体を巻き込む研究活動として実施している。

研究のレベルを維持するためには、優秀な若手研究者が充実した研究生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6年度 人事一覧

(部 長)	山村 隆 (特任)
(室 長)	大木 伸司 (特任)
(リサーチフェロー)	Shanthappa Manu Mallahalli, 葉 姿汶, 天野 永一郎
(科 研 費 研 究 員)	Ben Raveney, 山口 広美, 木村 敦子, 竹尾 明子
(科研費研究補助員)	佐々木 博世, 古藤 千春, 井上 桐
(併 任 研 究 員)	林 幼偉 (NCNP 病院), 勝元 敦子 (NCNP 病院), 佐藤 和貴郎 (NCNP TMC),
(客 員 研 究 員)	三宅 幸子 (順天堂大学), 高橋 和也 (医王病院),

田川 朝子 (平塚市民病院), 宮本 勝一 (和歌山県立医科大学),
尾上 祐行 (獨協医科大学埼玉医療センター),
佐久間 啓 (東京都医学総合研究所), 張 晨陽 (東京医科歯科大学),
木村 公俊 (京都大学), 荒木 学 (河北総合病院), 門脇 淳 (大阪大学),
近藤 誉之 (関西医科大学総合医療センター) (R6.5.1)
(研 究 生) 松岡 貴子, 金澤 智美, 蓑手 美彩子, 土居 芳充, 堀内 碧, 荒武 由利子
(外 来 研 究 員) 竹脇 大貴, 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. 神経変性疾患 ALS やアルツハイマー病の動物モデルにおいて, また患者末梢血の解析によって同細胞が神経変性の重要な促進因子として機能することを示してきたが (Takahashi et al. iScience 2022; Kanazawa et al. Ann Neurol 2024), この数年は 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解明, 神経細胞のセルサイクルの解析などから神経変性に迫ろうという研究も進めている. ベンチャー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, 臨床開発に繋げられるシーズが獲得され, 国内製薬企業に導出されたことは特筆すべき成果である.

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. 動物実験では, NR4A2 cKO マウスに誘導した SPMS 型 EAE モデルに有効性を発揮することが確認され, 脳内慢性炎症を制御するユニークな薬剤であることが確認されつつある. OCH は安全性にも優れ, 現行の治療薬で対応することが難しい, progression independent of relapse (PIRA) や進行期の再発の抑制効果を示す有用な薬剤として活用されるべきであろう. 以上の情報を関連学会で発表し, phase III 試験を実施するための活動を継続した.

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 細胞は NMO の脳病巣の再発や脳萎縮の程度と有意に相関することなどを明らかにしたが (Neurology: N2 2023), さらに NMO の一部で Eomes 陽性 Th 細胞の有意な増加が見られることを確認した (論文準備中). 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) を立ち上げているが, 目標症例 30 例のところ, 既に 20 例を越すエントリーがあった. 抗 C5 抗体の薬効に関する新たなメカニズムの解明を目指し, 和歌山医大, 九州大学などと共同研究を推進しているところである.

4) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究

MS 糞便試料では中等度の細菌叢構成異常 (dysbiosis) が存在し, 短鎖脂肪酸産生菌が減少している (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) を推進した。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ているが (Takewaki et al. PNAS 2020), 二次進行性 MS (SPMS) の重症度と関連する腸内細菌を多数同定することに成功した。中でも *Tyzzarella nexilis* は海外の進行型 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。さらに *Tyzzarella nexilis* の分離・培養や Long-read sequencing によって、株 (strain) レベルの解析を実現した。SPMS で増加しているのは、系統樹では既報告の菌株から大きく離れた位置に存在する大型の異型細菌株 (B strain) であることがわかった。同菌株には、Th17 細胞誘導を促進させて、EAE モデルの増悪をもたらす性質があり、SPMS の発症との関連が強く示唆された。B strain は horizontal gene transfer によってさまざまな病原性因子を獲得していることが確認され (Takewaki et al. Cell Reports 2024), 理化学研究所と連動してプレスリリースをおこなった。

- 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・慢性疲労症候群 (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、NCNP 全体の支援によって治験開始が実現した (プレスリリース)。ME/CFS の多様性も考えられることから、さまざまな免疫バイオマーカーの測定、神経放射線学的評価、リアルタイムのセルフアセスメントなどを含んだプロトコールになっている。本治験は世界的にも注目され、2025 年 5 月にベルリンで開催された ME/CFS Conference において、山村と佐藤は招待講演を担当する機会を得た。
- 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
当研究部ではオーファン核内受容体である NR4A2 が、炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であること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研究 (A) として採択され、大木、天野、Ben Raveney らの連携によって研究を推進し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：
スタッフは京都大学、埼玉医科大学の大学院生や複数のポストドクトラル・フェローの研究指導にあたった。山村は京都大学寄附講座 (多系統萎縮症治療学講座) の特任教授、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の非常勤講師、富山大学薬学部 (分子遺伝動物学) の非常勤講師、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

2024 年 8 月 20 日 NeurologyLive

Interim Analysis Confirms Satralizumab' s Safety and Efficacy in Japanese Patients with NMOSD

By Isabella Ciccone (interview)

2024 年 9 月 28 日 Tii 生命科学

多発性硬化症の難治化に関連する”異型”腸内細菌株の発見 - 遺伝子伝播により獲得された病原性と治療・予防への意義 -

2024 年 10 月 1 日 日経バイオテック

国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症の難治化に関連する”異型”腸内細菌株の発見 - 遺伝子伝播により獲得された病原性と治療・予防への意義 -

2024 年 10 月 18 日 RareS (レアズ・希少疾患ニュース)

多発性硬化症 (MS) の進行や難治化に関連する腸内細菌を発見

2024 年 10 月 30 日 ME Research Updates: October 2024 (ECTRIMS)

Genetics. Tyzzerella nexilis strains enriched in mobile genetic elements are involved in progressive multiple sclerosis

■ME/CFS 関係

2025 年 2 月 17 日 公明新聞

ME/CFS の治験開始・国立精神・神経医療研究センター 山村 隆 特任研究部長に聞く
コロナ後遺症解明めざす

4) NCNP 全体にまたがる活動

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

5) 厚生労働行政に関する貢献

- ・ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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」班員 (山村)
- ・ 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」佐藤 (代表)

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 大会長 (Congress Chair) (山村)

- ・ ISNI 2025 新規領域開拓委員長・事務局（佐藤）
- ・ 日本神経免疫学会名誉会員（山村）
- ・ 日本神経免疫学会評議員（大木, 佐藤）
- ・ 日本神経学会 MS/NMO ガイドライン作成委員会委員（山村）
- ・ 日本免疫学会 評議員（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 2025 年度理事選挙 選挙管理委員（山村）
- ・ 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・認定医委員会委員（佐藤）
- ・ IACFS/ME member（佐藤）

7) 雑誌編集など

- ・ Editorial board member
Journal of Neuroimmunology（佐藤）

IV. 免疫研究部研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Amano E, Sato W, Kimura Y, Kimura A, Lin Y, Okamoto T, Sato N, Yokota T, and Yamamura T: CD11^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuromyelitis optica. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11, e200206, 2024
- 2) Okamoto T, Ishizuka T, Shimizu R, Asahina Y, Nakamura H, Shimizu Y, Nishida Y, Yokota T, Lin Y, Sato W, and 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
- 3) Faissner S, Bongert M, Trendelenburg P, Thiel S, Yamamura T, Hellwig K, and Gold R: Eomesodermin expressing CD4 + Th cells and association with pregnancy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 17:1-14, 2024
- 4) Kanazawa T, Sato W, Raveney B J E, Takewaki D, Yokoi Y, Saika R, Takahashi Y, Fujita T, Tamaoka A, Oki S, and Yamamura T: Pathogenic potential of Eomesodermin-expressing T-helper cells in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 95: 1093-1098, 2024
- 5) Minote M, Sato W, Kimura K, Lin Y, Okamoto T, Takahashi R, and Yamamura T: High frequency of circulating no-classical monocytes is associated with stable remission in multiple sclerosis. *Immunol Med* 47 : 151-165, 2024
- 6) Takewaki D, Kiguchi Y, Masuoka H, Manu M, Raveney BJE, Narushima S, Kurokawa R, Ogata Y, Kimura Y, Sato N, Ozawa Y, Yagishita S, Araki T, Miyake S, Sato W, Suda W, and Yamamura T: Tyzzerella nexilis strains enriched in mobile genetic elements are involved in progressive multiple sclerosis. *Cell Rep* 43: 114785, 2024
- 7) Okumura M, Sekiguchi K, Okamoto T, Saika R, Maki H, Sato W, Sato N, Yamamura T, Takahashi Y: “Grasshopper sign” – the novel imaging of post-COVID-19 myelopathy with delayed longitudinal white matter abnormalities. *BMJ Neurol* 6 : e000730, 2024
- 8) Nakaya M, Sato N, Suzuki F, Maikusa N, Matsuda H, Kimura Y, Shigemoto Y, Chiba E, Ota M, Yamamura T, Sato W, Okamoto T, and Abe O: Multimodal imaging analyses in neuromyelitis optica spectrum disorder with or without visual disturbance. *J Neurol Sci* 462: 123090, 2024

- 9) Yamamura T, Isobe N, Kawachi I, Nohara C, Miyazaki Y, Tomita M, Tsumuraya T, Yamashita K, Nakahara J, Nakashima I, and Fujihara K: Safety and effectiveness of satralizumab in Japanese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a 6-month interim analysis of post-marketing surveillance. *Neurol Ther* 13 : 1361-1383, 2024
- 10) Lin Q, Dorsett Y, Mirza A, Tremlett H, Piccio L, Longbrake EE, Choleain SN, Hafler DA, Cox LM, Weiner HL, Yamamura T, Chen K, Wu Y, and Zhou Y: Meta-analysis identifies common gut microbiota associated with multiple sclerosis. *Genome Med* 16:94, 2024
- 11) Mimori M, Katsumoto A, Okamoto T, Sato W, Lin Y, Yamamura T, and Takahashi Y: Ofatumumab for multiple sclerosis with disability accumulation. *J Neurol Sci* 468: 123356, 2025

(2) 著書

- 1) 山村 隆: MS の診断—総論. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤和貴郎 編集). pp2-5, 2025
- 2) 山村 隆: Topic. ME/CFS と long COVID. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp68-69, 2025
- 3) 山村 隆: 外来診療の考えかた. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp70-73, 2025
- 4) 山村 隆: 外来診療, 入院治療の判断, 退院のタイミング. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp74-75, 2025
- 5) 山村 隆: NEDA 以外に考慮すべき因子. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp76-78, 2025
- 6) 山村 隆, 林 幼偉: 経口ステロイド. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤和 貴郎 編集). pp85-87, 2025
- 7) 山村 隆: Debate. ステロイド治療のベネフィットとリスクは正しく理解されているか? 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). p88, 2025
- 8) 山村 隆: Clinical Note. MS 治療は疾患修飾薬 (DMD) だけではない. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). p128, 2025
- 9) 山村 隆: Debate. 疾患修飾薬 (DMD) の投与量は最適化されているか? 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). p141, 2025
- 10) 山村 隆: Debate. EHET (early high efficacy therapy) は推奨されるか? 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). p150, 2025
- 11) 山村 隆: MS・NMO の入院治療. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp258-261, 2025
- 12) 佐藤 和貴郎: Debate. 高齢 MS で DMD は中止・減量が可能か? 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp211-212, 2025
- 13) 佐藤 和貴郎: 疲労 / 倦怠感への対処法. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村 隆監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp164-168, 2025
- 14) 大木 伸司: Topic. レトロトランスポゾンと神経免疫疾患. 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて. 診断と治療社. (山村隆 監修. 岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集). pp16-17, 2025

- 15) 大木 伸司：Mini Lecture 二次性進行型 MS(SPMS) の病態研究の進歩，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp280-281, 2025
- 16) 林 幼偉：ステロイドパルス療法，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp81-84, 2025
- 17) 林 幼偉：免疫抑制薬，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp129-140, 2025
- 18) 林 幼偉：実臨床における combination therapy, 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp145-149, 2025
- 19) 林 幼偉：難治性 MS/NMO に対する血液浄化療法，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp262-271, 2025
- 20) 竹脇 大貴：NINJA, 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp60-64, 2025
- 21) 竹脇 大貴：Topic. WHO に選定された MS の疾患修飾薬 (DMD) は？ 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp126-127, 2025
- 22) 竹脇 大貴：Mini Lecture. 腸内細菌叢研究と MS, 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp171-173, 2025
- 23) 天野 永一郎：Debate. NMO に慢性進行型は存在しないのか？ 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，P255, 2025
- 24) 天野 永一郎：Topic. 一次進行型 MS の病態と治療，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp12-13, 2025
- 25) 堀内 碧：Mini Lecture. 食生活と脳の健康 - 研究からわかったこと，多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，pp169-170, 2025
- 26) 蓑手 美彩子：Clinical Note. NEDA, 多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療のすべて，診断と治療社，(山村 隆監修，岡本 智子-佐藤 和貴郎 編集)，p4, 2025

(3) 総説

- 1) 山村 隆：新時代の視神経脊髄炎治療，神経眼科 41：87-93, 2024
- 2) 竹脇 大貴，山村 隆：神経免疫疾患と腸内細菌，Microbiome Science 3:12-18, 2024
- 3) 山村 隆：腸内細菌叢解析から見てきた多発性硬化症の病態，Dementia Japan 38: 387-392, 2024
- 4) 竹脇 大貴，山村 隆：多発性硬化症と密接に関連する腸内細菌叢の多面的役割，実験医学 42:2759-2764, 2024
- 5) 山村 隆，竹脇 大貴：新しいステージに入った多発性硬化症の細菌叢研究，医学のあゆみ，291:395-398, 2024
- 6) 佐藤 和貴郎：筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS) における脳腸相関の解明と喫煙の作用，喫煙科学 Smoking Science Vol39 No.4. p6 Jan. 2025
- 7) 天野 永一郎，佐藤 和貴郎：視神経脊髄炎関連疾患，特集「膠原病でみられる神経精神変異」，リウマチ科 第72巻第2号 p154-160, 2024
- 8) 林 幼偉：[総説] 多発性硬化症におけるアフェレシス：疾患修飾効果と病態に関連した治療標的について；「特集 神経疾患におけるアフェレシスの位置づけ」，日本アフェレシス学会雑誌 43 巻 2 号 p73-80, 2024

(4) その他

- 1) 竹脇 大貴. 進行型 MS における腸内フローラの役割. BANANA CHIPS PLUS. 2025

2. 学会発表

(1) 招待講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Translational research for the discovery of therapeutic targets in MS: Focusing on Microbiome, NKT cells and Eomes⁺ Th cells. Seminar series. Gene Lay Institute of Immunology and Inflammation. Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. Boston, USA, 2024. 7.19
- 2) Yamamura T: Translation from laboratory to successful clinical trials in neuroimmunology. The 4th Asia-Pacific School of Neuroimmunology (APSNI2024). Beijing, China, 2024. 11.15-17
- 3) 山村 隆: 神経疾患における腸内細菌叢解析と将来の展望. シンポジウム 20. 腸内細菌叢研究最前線. 第 66 回日本小児神経学会学術集会. 名古屋. 2024.6.1
- 4) 山村 隆: MS 治療の進歩とリスク・ベネフィットバランスの再考 - ナタリズマブ治療の経験を踏まえて. アフターランチョンセミナー. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会. 富山. 2024.10.4
- 5) 山村 隆: 神経免疫疾患の precision medicine 実現に向けて. 教育講演. 日本臨床免疫学会総会. 東京. 2024.10.11
- 6) 山村 隆: ME/CFS の病態と治療法の開発. 基礎と臨床の対話. 脳内炎症と精神神経疾患. 日本自律神経学会総会. 京都. 2024.10.26
- 7) 山村 隆: 分子標的医薬による NMOSD 治療:現状と将来. ランチョンセミナー 4「NMOSD 治療の Up to Date と眼科における Best Practice」. 第 62 回日本神経眼科学会総会. 金沢. 2024.11.30
- 8) 山村 隆: 新たなステージに入った多発性硬化症の腸内細菌叢研究. 特別講演 26. 第一回 IC² NEMO. 野沢温泉. 2025.1.29.
- 9) 佐藤 和貴郎, 天野 永一郎, 山村 隆: 免疫学からみた NMOSD の慢性病態. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会. 富山. 2024.10.4
- 10) 佐藤 和貴郎: ひとりの神経免疫学者が考える性差医学. 第 18 回日本性差医学・医療学会学術集会. 熊本. 2025.1.13
- 11) 高橋 文緒, 山村 隆, 太木 伸司: EAE の病態形成における LINE-1 レトロ転移の研究. 第 31 回 (令和 5 年度) 日本多発性硬化症協会研究助成金受賞者講演. 第 36 回日本神経免疫学会. 富山. 2024. 10.4
- 12) 高橋 文緒, 山村 隆, 太木 伸司: 神経変性疾患における L1 レトロ転移を介した自律的神経細胞死の分子機序. 第 47 回日本分子生物学会年会. 福岡. 2024. 11.27-11.29
- 13) 林 幼偉: エビデンスが示す多発性硬化症での血液浄化療法の有用性～治療標的と作用機序について～: ランチョンセミナー 24「多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 治療での血液浄化療法の未来」. 第 42 回日本神経治療学会. 千葉. 2024.11.7-11.9
- 14) 林 幼偉: 発案に至った経緯. シンポジウム 11「医療経済と安全性を見据えた適切な施行に向けての試み」. 第 45 回日本アフエレーシス学会. 大阪. 2024.10.13-10.14

(2) 国際学会

- 1) Takewaki D, Y Kiguchi, H Masuoka, W Sato, W Suda, T Yamamura. Pathogenic strains of Tyzzerella nexilis enriched in mobile genetic elements exacerbate multiple sclerosis progression. ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark, 9.18, 2024
- 2) Shinji Oki, Ben JE Raveney, Yutaka Sato, Shu-ichi Hashimoto, Takashi Yamamura.

- Therapeutic effects of anti-CX3CR1 antibody targeting neurotoxic Th cells in a mouse model of SPMS. ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark, 9.18-20, 2024
- 3) Tzu-wen Yeh, Takahashi F, Prinz M, Yamamura T, Oki S: Induction of cytotoxic CNS-associated Eomes-expressing Th Cells via upregulation of Type I interferon. The 9th Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania Congress (FIMSA 2024). Taipei International Convention Center, Taiwan. 10.2, 2024
 - 4) Raveney BJE, Okamoto T, Kimura A, Lin Y, Kimura Y, Sato N, Shimizu Y, Nishida Y, Yokota T, Taketsuna M, Okada Y, Ishizuka T, Nakamura H, Miyake S, Takahashi Y, Sato W, Yamamura T: Immunomodulatory Glycolipid OCH Reduces Relapses In Multiple Sclerosis (Phase II Clinical Trial). PACTRIMS, Bangkok, Thailand, 10.30-11.2, 2024
 - 5) Takewaki D, Kurokawa R, Masuoka H, Sato W, Suda W, Yamamura T: Strain Level Analysis of Salivary Microbiome Helps Early Detection of Multiple Sclerosis. ACTRIMS 2025. West Palm Beach, USA, 2.27, 2025
 - 6) Amano E, Raveney BJE, Katsumoto A, Lin Y, Okamoto T, Sato W, Oki S, Yamamura T: Possible Involvement of Cytotoxic Eomes-Expressing Helper T cells in disease progression of Neuromyelitis Optica. ACTRIMS 2025. West Palm Beach, USA, 2.27, 2025

(3) 一般学会

- 1) 新見 淳, 岡本 智子, 佐藤 和貴郎, 勝元 敦子, 林 幼偉, 山村 隆, 高橋 祐二: 抗 VGlut2 抗体陽性自己免疫性脳炎に関する検討. 第 65 回日本神経学会学術大会. 東京. 2024.5.29-2024.6.1.
- 2) 勝元 敦子, 赤池 瞬, 林 幼偉, 佐藤 和貴郎, 岡本 智子, 佐藤 典子, 山村 隆, 高橋 祐二: 老化に伴う脳萎縮と多発性硬化症脳萎縮の関連性検討. 第 65 回日本神経学会学術大会. 東京. 2024.5.29-6.1.
- 3) Youwei Lin, Shun Sakuraba, Yoshimasa Tanaka, Takashi Yamamura: Unidentified autoantigens in MS: Implication from EAE and prospect of antigen-specific therapy. 第 65 回日本神経学会学術大会. 東京. 2024.5.29~6.1
- 4) Daiki Takewaki, Yuya Kiguchi, Hiroaki Masuoka, Wakiro Sato, Yukio Kimura, Noriko Sato, Yumiko Nakanishi, Hiroshi Ohno, Wataru Suda, Takashi Yamamura. Ecological and functional characteristics of the gut phageome in patients with multiple sclerosis. 第 65 回 日本神経学会学術大会, 東京, 2024.5.29
- 5) Daiki Takewaki, Yuya Kiguchi, Hiroaki Masuoka, Mallahalli Manu, Ben J E Raveney, Seiko Narushima, Rina Kurokawa, Yusuke Ogata, Toshiyuki Araki, Sachiko Miyake, Wakiro Sato, Wataru Suda, Takashi Yamamura. Horizontal gene transfer shapes pathogenic bacteria in multiple sclerosis. 第 51 回 内藤カンファレンス, 札幌, 2024.6.25
- 6) Raveney, BJE, Takewaki D, Suda, W. and Yamamura, T: Autoimmune neuroinflammation is controlled by the influence of the microbiome on pathogenic Th cell responses. The 51st Naito Conference on Microbiome in Health and Disease, Sapporo, Japan, 25-28 June 2024.
- 7) 竹脇 大貴, 木口 悠也, 増岡 弘晃, 佐藤 和貴郎, 須田 互, 山村 隆: 可動遺伝因子に富む *Tyzzzeria nexilis* 新規株は MS の病態進展を加速させる. 第 36 回 日本神経免疫学会学術集会, 富山, 2024.10.3
- 8) 天野 永一朗, Ben JE Raveney, 山村 隆, 大木 伸司: 自己免疫疾患の病態形成に関わるリンパ球の解析. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会, 富山, 2024.10.3
- 9) 佐藤 和貴郎, 岡本 智子, 林 幼偉, 勝元 敦子, 大庭 真梨, 小居 秀紀, 石塚 量見, 中村 治雅,

- 山村 隆：筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群に対するリツキシマブの有効性・安全性を検討するプラセボ対照二重盲検試験，第 36 回日本神経免疫学会学術集会，富山，2024.10.3
- 10) 林 幼偉，山村 隆：多発性硬化症モデルにおいて長期寛解維持を担う tissue effector Treg による microglia 偏倚を介した神経修復と進行抑制．第 36 回日本神経免疫学会学術集会．富山．2024.10.3-10.5
 - 11) 佐藤 和貴郎，岡本 智子，林 幼偉，勝元 敦子，雑賀 玲子，高橋 祐二，大庭 真梨，小居 秀紀，井上 徳光，矢島 利高，Sami Fam，山村 隆：サトラリズマブで効果不十分な視神経脊髄炎スペクトラム障害患者に対するラブリズマブへの切り替え研究，第 36 回日本神経免疫学会学術集会，富山，2024.10.3
 - 12) 奥村 元博，関口 和正，岡本 智子，雑賀 玲子，真木 浩行，佐藤 和貴郎，佐藤 典子，山村 隆，高橋 祐二：遅発性に頭部錐体路、脊髄側索と後索に特異的な長大病変を呈した COVID-19 感染後脊髄炎の 4 例．第 36 回日本神経免疫学会学術集会．富山．2024.10.3-10.5
 - 13) Raveney, BJE., Katsumoto, A., Kurosawa, R., Lin, Y., Okamoto, T., Takahashi, Y., Oki, S., Sato, W. and Yamamura, T: Changes in immune cell profiles predict Siponimod efficacy in SPMS treatment. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology. Toyama, Japan, 3-5 October 2024.
 - 14) 堀内 碧，佐藤 和貴郎，増岡 弘晃，竹脇 大貴，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マルチオミクス解析 - トリプトファン代謝の意義 - . 第 36 回日本神経免疫学会学術集会，富山，2024.10.4
 - 15) 天野 永一郎，佐藤 和貴郎，金澤 智美，Ben JE Raveney，山村 隆：Eomes 陽性ヘルパー T 細胞の関与に基づく視神経脊髄炎の病態理解．第 36 回日本神経免疫学会学術集会，富山，2024.10.5
 - 16) 天野 永一郎，佐藤 和貴郎，木村 有喜男，木村 敦子，林 幼偉，岡本 智子，佐藤 典子，山村 隆：CD11chigh B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in Neuromyelitis Optica. 第 52 回日本臨床免疫学会総会，東京，2024.10.10
 - 17) 竹脇 大貴，木口 悠也，増岡 弘晃，佐藤 和貴郎，須田 互，山村 隆：可動遺伝因子に富む Tyzzerella nexilis 新規株は MS の病態進展を加速させる．第 52 回 日本臨床免疫学会総会，東京，2024.10.10
 - 18) 堀内 碧，佐藤 和貴郎，増岡 弘晃，竹脇 大貴，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マルチオミクス解析 - トリプトファン代謝と症状の関連 - . 第 52 回臨床免疫学会総会，東京，2024.10.10
 - 19) 佐藤 和貴郎，岡本 智子，林 幼偉，勝元 敦子，大庭 真梨，小居 秀紀，石塚 量見，中村 治雅，山村 隆：筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群に対するリツキシマブの有効性・安全性を検討するプラセボ対照二重盲検試験，第 52 回日本臨床免疫学会総会，東京，2024.10.10
 - 20) 佐藤 和貴郎，岡本 智子，林 幼偉，勝元 敦子，雑賀 玲子，高橋 祐二，大庭 真梨，小居 秀紀，井上 徳光，矢島 利高，Sami Fam，山村 隆：サトラリズマブで効果不十分な視神経脊髄炎スペクトラム障害患者に対するラブリズマブへの切り替え研究，第 52 回日本臨床免疫学会総会，東京，2024.10.10
 - 21) 林 幼偉，櫻庭 俊，Chandirasegaran Massilamany, Jayagopala Reddy, 田中 義正，三宅 幸子，山村 隆：自己抗原ペプチドによる自己免疫ワクチンへの展望：peptide flanking residues の調整による組織抗原特異的エフェクター制御性 T 細胞の誘導．第 52 回日本臨床免疫学会総会．東京．2024.10.10-10.12
 - 22) 蓑手 美彩子，佐藤 和貴郎，木村 公俊，林 幼偉，岡本 智子，山村 隆：末梢血における高頻度 non-classical monocyte は再発寛解型多発性硬化症の長期寛解と関連する．第 52 回日本臨床免疫学会総会．東京．2024.10.10-2024.10.12
 - 23) Raveney, BJE., Takewaki, D., Oki, S., Suda, W. and Yamamura, T : Microbiome influences pathogenic Th cell responses in chronic autoimmune neuroinflammation. The

- 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Immunology, Tokyo, Japan, 10-12 October 2024.
- 24) 林 幼偉, 山田 陽子, 坪田 佳代子, 井岡 奈央, 宮留 優也, 佐藤 和貴郎, 岡本 智子, 安田 聖一, 山村 隆, 高橋 祐二: 定期的な血液浄化療法による神経免疫疾患の疾患活動性制御: Maintenance therapy for neuroimmunological diseases via control of disease activity by regular plasmapheresis、第45回日本アフェレーシス学会、大阪、2024.10.13~10.14
 - 25) 勝元 敦子, Benjamin Raveney, 佐藤 和貴郎, 林 幼偉, 大木 伸司, 岡本 智子, 高橋 祐二, 山村 隆: 免疫細胞プロファイル解析によるシボニモド有効性予測、第42回日本神経治療学会学術集会、千葉、2024.11.7-11.9
 - 26) Daiki Takewaki, Yuya Kiguchi, Hiroaki Masuoka, Mallahalli Manu, Ben J E Raveney, Seiko Narushima, Rina Kurokawa, Yusuke Ogata, Sachiko Miyake, Wakiro Sato, Wataru Suda, Takashi Yamamura. “Tyzzarella nexilis” strains enriched in mobile genetic elements accelerate multiple sclerosis progression. 第53回日本免疫学会学術集会、長崎、2024.12.3
 - 27) Youwei Lin, Takashi Yamamura: Neural repair and suppression of progression via modulation of microglia by tissue effector Tregs that maintain remission in experimental autoimmune encephalomyelitis. 第53回日本免疫学会学術集会、長崎、2024.12.3~12.5
 - 28) Kimura A., Raveney, BJE., Okamoto, T., Sato, W., Oki, S., Lin, Y., Miyake, S., Takahashi, Y. and Yamamura, T. Treatment of multiple sclerosis by immunomodulatory glycolipid OCH in Phase II Clinical Trial and in an animal model. The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Nagasaki, Japan, 2024.12.3
 - 29) Raveney, BJE., Kimura A., Lin, Y., Okamoto, T., Katsumoto, A., Saika, R., Sato, W., Oki, S. and Yamamura, T.: Neuropilin-1 (NRP1) as a potential marker of self-reactive Th cells in autoimmune disease. The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Nagasaki, Japan, 3-5 December 2024
 - 30) Tzu-wen Yeh, Fumio Takahashi, Marco Prinz, Takashi Yamamura, Shinji Oki. Induction of cytotoxic CNS-associated Eomes-expressing Th cells via upregulation of type I interferon. 第53回日本免疫学会学術集会、長崎、2024. 12.5
 - 31) Manu Mallahalli, Hirohiko Hohjoh, Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Shinji Oki, Takashi Yamamura: Akkermansia muciniphila endorses T cell pathogenicity and invasion to CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. 長崎、2024. 12.5

(4) その他

- 1) 山村 隆: 特別講演、脳神経内科における免疫療法の現状と将来、-NMO 治療など、KYOTO Neuroimmunology Seminar、京都、2024.5.22
- 2) 山村 隆: NMOSD の病態と IL-6 阻害療法の意義、Expert meeting on NMOSD、2024.6.3
- 3) 山村 隆: Opening Remarks、NMOSD Seminar in TAMA 2024、2024.6.5
- 4) 山村 隆: Opening remarks、国際的な活動の意義とは、Neuroimmunology Expert Meeting、Next Generation Part 2、2024.6.6
- 5) 山村 隆: 21 世紀の MS 治療、-適切な治療介入をするために、Neurology Expert Seminar、大阪、2024.6.13
- 6) 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) 講演会、NCNP 多発性硬化症センター 第19回オンライン市民公開講座、ZOOM 2024.6.19
- 7) Okamoto T., Sato W., Lin Y., Kimura Y., Sato N., Ishizuka T., Nakamura H., Miyake S., Takahashi Y., Yamamura T.: Phase II Clinical Trial of NKT Cell-Targeting Glycolipid

- OCH-NCNP1 for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. Sendai Conference 2024. Sendai. 2024.7.6.
- 8) 山村 隆：多発性硬化症と視神経脊髄炎．第 20 回国立精神・神経医療研究センター脳神経内科短期臨床研修セミナー．小平 2024.7.16
 - 9) 堀内 碧，増岡 弘晃，佐藤 和貴郎，竹脇 大貴，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叢のマルチオミクス解析．第 2 回腸内細菌と神経疾患に関するシンポジウム，東京，2024.9.26.
 - 10) 山村 隆：NMOSD の治療 - 将来を見据えて．NMOSD Clinical Conference. 神戸 2024.10.16
 - 11) 山村 隆：神経免疫学の視点から眺めた NMOSD. 第 3 回 Neuroimmunology Clinical Seminar. 大阪 2024.11.14
 - 12) 山村 隆：21 世紀の MS 治療．症状を捉えるコツと治療のポイント．MS の治療目標を達成するために．Novartis MS Lunchtime Seminar. 小平．2024.11.20
 - 13) 山村 隆：Opening remarks. 私が神経免疫学を志したきっかけ．Neuroimmunology Expert Meeting. 東京．2024.11.21
 - 14) 堀内 碧，佐藤 和貴郎，増岡 弘晃，竹脇 大貴，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解析 - 本邦と各国の研究からわかったこと - ．第 7 回起立不耐研究会，東京，2024.11.24
 - 15) 山村 隆：NMOSD の治療． - 将来を見据えて - ．ユルトミリス TV symposium. 東京．2024.11.28
 - 16) 山村 隆：NMOSD 治療の現状と神経免疫学の貢献．Osaka Neuro-Immunology Medical Seminar. 大阪．2024.12.13
 - 17) 山村 隆：NMOSD の IL-6 受容体標的治療：病態研究から臨床展開まで．第 14 回 Orthopedic Research Club. 東京．2024.12.15
 - 18) 山村 隆：開会の辞と総括．NCNP 多発性硬化症センター．第 20 回公開講演会．Online. 小平．2024.12.18
 - 19) 山村 隆：NMOSD の病態と IL-6 阻害療法の意義．Neurological Seminar 2025. 札幌．2025.2.7
 - 20) 山村 隆：NMOSD における IL-6 阻害療法：医師主導研究からグローバル治験を経て実臨床へ．The 7th Meeting. Tokyo United Neurology Club. 東京．2025.2.28
 - 21) 佐藤 和貴郎：診療の Update を目指して - 研究からのヒント - MS ライブセミナー 2024.6.24
 - 22) 佐藤 和貴郎：「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）における脳腸相関の解明と喫煙の作用」令和 5 年度 喫煙科学財団 助成研究発表会，2024.7.19
 - 23) 佐藤 和貴郎 NMOSD：重症度や脳萎縮と関連する B 細胞の特徴 B 細胞療法について考える会 in Tokyo, 2024.7.25
 - 24) 佐藤 和貴郎：歴史的現在という視点で多発性硬化症に向き合う MS Learning Community ～ Discuss & Connect with Experts ～，東京，2024.11.4
 - 25) 佐藤 和貴郎：筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS）に対する抗 CD20 抗体の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検試験（第 II 相試験），第 7 回起立不耐研究会，東京，2024.11.24
 - 26) 佐藤 和貴郎：MS 腸内細菌研究の意義—臨床へのヒント— 多発性硬化症治療の最前線—基礎と臨床から考える—，東京，2024.12.2
 - 27) 佐藤 和貴郎：研究と治療開発．視神経脊髄炎（NMO）講演会 多発性硬化症センターオンライン市民公開講座，東京，2024.6.19
 - 28) 佐藤 和貴郎：バイオマーカーの進歩 第 20 回 多発性硬化症オンライン市民公開講座，東京，2024.12.18
 - 29) 佐藤 和貴郎：NMOSD の寛解期における脳萎縮の可能性 ~CD11highB 細胞の研究成果より紐解く~ NMOSD Seminar ~寛解期における脳萎縮の可能性について~，東京，2025 年

1月23日

- 30) 佐藤 和貴郎：重症度・脳萎縮と関連する B 細胞の特徴～ CD11c high B 細胞に基づく理解～ NMOSD Premium Meeting, 大阪, 2025 年 2 月 22 日
- 31) 佐藤 和貴郎：CD11c+ B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in NMOSD, Expert Meeting 2025, 東京, 2025 年 3 月 16 日
- 32) 大木 伸司：千葉大学薬学部大学院講義. 免疫微生物学特論. 10.17, 2024
- 33) 大木 伸司：富山大学薬学部講義. 分子遺伝動物学. 10.28, 2024
- 34) 林 幼偉：優位自己抗原ペプチドを用いた自己免疫の統制：ペプチド隣接残基を介した結合安定性の制御による抗原特異的制御性 T 細胞の組織優先的な持続性の調節, 第 38 回自己免疫研究会, 東京, 2024.7.15
- 35) 林 幼偉：視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の急性期治療, NMOSD セミナー in 多摩, 東京. 2024.6.5
- 36) 林 幼偉, 平川 晃弘：視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の臨床試験から読み解くデータサイエンス. Meet the expert on the web. 東京. 2025.2.3
- 37) 林 幼偉：NMOSD の治療戦略～トリプルフリー：再発フリー、障害フリーとステロイドフリーを目指して～. 東京. 2025.3.3
- 38) 竹脇 大貴：MRI 正常の脳脊髄炎 (NINJA). 第 20 回 多発性硬化症オンライン市民公開講座, 東京, 2024.12.18
- 39) 竹脇 大貴：進行型 MS における腸内フローラの役割. BANANA CHIPS PLUS. 2025

3. 班会議発表

- 1) 天野 永一朗, Ben JE Raveney, 勝元 敦子, 林 幼偉, 岡本 智子, 佐藤 和貴郎, 大木 伸司, 山村 隆：厚生労働省難治性疾患政策研究班（神経免疫班）AMED 難治性疾患実用化研究班令和 6 年度合同班会議 視神経脊髄炎における Eomes 陽性ヘルパー T 細胞の特徴と病態との関連 2025.1.10
- 2) 竹脇 大貴, 増岡 弘晃, 黒川 李奈, 佐藤 和貴郎, 須田 互, 山村 隆：Strain レベルの分類が可能な高解像度の唾液細菌叢解析は多発性硬化症の早期診断の一助となる 厚生労働省難治性疾患政策研究班（神経免疫班）AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度 合同班会議 東京, 2025.1.10
- 3) 堀内 碧, 増岡 弘晃, 佐藤 和貴郎, 竹脇 大貴, 須田 互, 山村 隆：筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS) における腸内細菌叢のマルチオミクス解析ートリプトファン代謝と症状の関連. 令和 6 年度「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」厚生労働省難治性疾患政策研究班（神経免疫班）AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度 合同班会議, 東京, 2025. 1.10
- 4) 大木 伸司, ベン・レイバニー, 佐藤 裕, 橋本 修一, 山村 隆：神経細胞障害性ヘルパー T 細胞を標的とした SPMS の治療法開発に向けて 厚生労働省難治性疾患政策研究班（神経免疫班）AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度 合同班会議, 東京, 1.9, 2025
- 5) 糞手 美彩子, 佐藤 和貴郎, 木村 公俊, 林 幼偉, 岡本 智子, 高橋 良輔, 山村 隆：末梢血 non-classical monocyte 頻度と再発寛解型多発性硬化症の寛解との関連についての検討 厚生労働省難治性疾患政策研究班（神経免疫班）AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度 合同班会議, 東京, 2025. 1. 9 ～ 10

V. 競争的研究費獲得状況

- 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤 A（山村班）「新規 T 細胞サブセットが介在する神経炎症・変性病態の包括的理解」山村（代表）, 大木（分担）, 佐藤（分担）
- 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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）基盤C「Study of Neuropilin-1 as a potential marker of self-reactive Th cells in autoimmune neuroinflammation」Raveney Benjamin（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）「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）（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」Yeh Tzu-wen（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）「L1レトロ転移が引き起こす神経細胞死と神経変性疾患の病態機序の研究」高橋（代表）
- 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（研究活動スタート支援）「自己反応性ヘルパーT細胞を介した視神経脊髄炎の発症機序の解明」天野（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）（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）
- 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）「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（代表）
- 2023年度 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ームの意義に関する研究」佐藤（分担）
- 2024年度 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）
- 2023年度 持田記念医学薬学振興財団研究助成「Study of NRPI as a new marker targeting pathogenic immune cells in autoimmune diseases」Raveney Benjamin（代表）
- 2023年度（第29回）ヤクルト・バイオサイエンス研究財団特別研究助成「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）
- 認定NPO法人日本多発性硬化症協会 R6年度調査研究助成「神経変性病態の形成過程におけるI型インターフェロンの作用の解明」Yeh Tzu-wen（代表）
- 2024年度 第22回花王健康科学研究会研究助成「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の腸内細菌叢－免疫学的機序を介して自律神経障害を起こす腸内細菌の同定－」堀内（代表）
- 2024年度 金原一郎記念医学医療振興財団第39回研究交流助成金「アクトリムスフォーラム 2025」天野（代表）

11. 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, 西窪 航
(客員研究員) Zhu Jun, 森山 慶之 (2.1-)
(研究補助員) 宍道 薫, 稲垣 由紀, 上原 瑞葉 (8.5-)
(事務助手) 大澤 友香, 小町 紀子
(研究生) 樋口 京香, 平林 俊太郎, 米津 好乃, 瀬田 孟仁, Zhang Ruijuan, 山岸 浩, 渡辺 晴輝, 三宅 雄大, 吉岡 大晶, 浅井 健希, 関本 彩乃, 内田 健太 (1.6-), 大江 奈月 (2.1-)

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。本年度は脊髄損傷とアルツハイマー病を対象に、神経回路の機能的な修復に関わる新規因子を探索した。脊髄損傷後の神経回路の修復を阻むグリア瘢痕の形成に関わる遺伝子としてアストロサイトに発現する Hnrnpu を同定した (Quan et al., *J. Neuroinflammation*, 2025)。また、大脳皮質の神経細胞が発現する Synaptotagmin 4 は軸索の伸長を促進させ、脊髄損傷後の機能的な神経回路の修復に寄与することを明らかにした (Higuchi et al., *J. Neurosci.*, 2024)。さらに、アルツハイマー病モデルマウスの血管内皮細胞は加齢に伴って細胞外マトリックスタンパク質である CCN1 を高く発現するようになり、CCN1 は海馬の興奮性シナプスを減少させることで神経回路を障害し、認知機能低下を招くことを見出した (Hirabayashi et al., *J. Pharmacol. Sci.*, 2025)。

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、東京薬科大学客員教授 (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、脳神経科学統合プログラム ヒト高次脳機能のダイナミクス解明 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 性差・個人差の機構解明と予測技術の創出 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、将来構想委員会委員、企画教育委員会委員、研究推進委員会委員、年會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長 (村松 里衣子)
- 7) 日本神経化学会連合大会・多分野交流委員会 (村松 里衣子)
- 8) Neuro2024, APPW プログラム委員 (村松 里衣子)

- 9) 羊土社「実験医学」誌 編集サポーター (村松 里衣子)
- 10) Neuroscience Research, Section Editor (村松 里衣子)
- 11) 各種民間財団の審査委員 (村松里衣子)
- 12) 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) Quan L, Uyeda A, Manabe I, Muramatsu R. : Astrocytic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U is involved in scar formation after spinal cord injury. ***Journal of Neuroinflammation***. 22(1), 28, Jan, 2025
- 2) Hirabayashi S, Uyeda A, Manabe I, Yonezu Y, Saito T, Saido TC, Misawa H, Ogasawara Y, Kinoshita K, Muramatsu R. : CCN1 derived from vascular endothelial cells impairs cognitive function in Alzheimer' s disease model mice. ***Journal of Pharmacological Sciences***. 157(3), 146-155, Mar, 2025
- 3) Higuchi K, Uyeda A, Quan L, Tanabe S, Kato Y, Kawahara Y, Muramatsu R. : Synaptotagmin 4 supports spontaneous axon sprouting after spinal cord injury. ***Journal of Neuroscience***. 44(43), e1593232024, Oct, 2024

(2) 著書

- 1) 渡辺 晴輝, 鈴木 立紀, 村松 里衣子: 腸由来 α - シヌクレイン及びタウによるパーキンソン病の進行. 日本薬理学雑誌, 160(1): 58, 2025
- 2) 瀬田 孟仁, 土居 雅夫, 村松 里衣子: 炎症性疾患における脳神経回路の再生機構. 月刊「細胞」, 56(11), 8-11, 2024
- 3) 三宅 雄大, 三澤 日出己, 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. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 村松 里衣子: 脳神経回路の修復の機序の探索研究. 同志社大学大学院脳科学研究科ミニセミナー, 京田辺, 講演 (2025.1.23)
- 2) 村松 里衣子: 脳神経疾患の克服を目指した探索研究と評価法開発. 群馬大学未来先端研究機構セミナー, 前橋, 講演 (2025.1.15)
- 3) 村松 里衣子: 脳機能改善を目指したメカニズム探索と評価系開発研究. 京都府立医科大学大学院特別講義, 京都, 講義 (2024.12.4)
- 4) 村松 里衣子: オリゴデンドロサイトと認知症. 第 43 回日本認知症学会学術集会, 福島, シンポジウム (2024.11.23)
- 5) 村松 里衣子: 脳神経回路の修復促進による神経症状改善のメカニズム探索. 第 97 回日本生化学会大会, 横浜, シンポジウム (2024.11.8)
- 6) 村松 里衣子: 中枢神経系の神経回路の再生促進メカニズムの探索. 第 45 回全国脊髄損傷者連合会北海道東北ブロック会議, 札幌, 講演 (2024.10.19)
- 7) 村松 里衣子: 老化に伴う神経回路の修復力低下のメカニズム探索. 第 151 回日本薬理学会関東部会, 東京, 講演 (2024.10.12)
- 8) 村松 里衣子: 神経回路の再生・修復メカニズム. 第 9 回 Neuroscience Expert Seminar, 東京, 講演 (2024.10.11)
- 9) 村松 里衣子: 中枢神経系の傷害と修復を制御するメカニズム. 第 44 回日本眼薬理学会, 東京, 特別講演 (2024.9.14)

- 10) 村松 里衣子: 脳神経回路の修復を制御するメカニズム探索. 千葉大学免疫発生学セミナー 2024, 千葉, 講演 (2024.9.6)
- 11) 村松 里衣子: 脳神経回路の修復メカニズムの探索研究とキャリアパスについて. Neuro2024 若手研究者育成セミナー, 福岡, 講演 (2024.07.24)
- 12) 村松 里衣子: 神経回路の再生を阻むメカニズムの探索. 第 45 回日本炎症・再生医学会, 福岡, 講演 (2024.7.18)
- 13) 村松 里衣子: ミエリン修復のメカニズムと評価系の作成. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, シンポジウム (2024.5.31)
- 14) 村松 里衣子: 中枢神経系の再生メカニズム探索と評価系作成. 生理学研究所多細胞回路動態研究部門公開セミナー, 岡崎, 招待講演 (2024.5.28)
- 15) 田辺 章悟, 村松 里衣子: 発達期の髄膜炎が引き起こす神経回路形成異常と脳発達障害の病態機構. 第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会合同大会, 千葉, シンポジウム (2025.3.17)
- 16) 田辺 章悟, 村松 里衣子: 免疫システムの破綻による脳発達障害の病態形成機構. 第 51 回日本脳科学会, 福井, シンポジウム (2024.11.8)
- 17) 植田 堯子, 村松 里衣子: 中枢 - 末梢連関による自閉スペクトラム症の病態制御. 次世代の薬理学セミナー, 2024, 東京, 講演 (2024.10.12)
- 18) 全 麗麗, 村松 里衣子: Molecular mechanism of central nervous system regeneration. 女性生理学者活動推進委員会主催シンポジウム, 千葉, シンポジウム (2025.3.16)

(2) 国際学会

- 1) Rieko Muramatsu: Circulatory factors promote pericyte scar formation following spinal cord injury. Spinal cord formation, function, and beyond. Okinawa, Poster (2025.3.12-13)

(3) 一般学会

- 1) 植田 堯子, 村松 里衣子: 自閉スペクトラム症における末梢由来因子による病態制御機構. NEURO2024, 福岡, ポスター (2024.7.24)
- 2) 全 麗麗, 村松 里衣子: Astrocytic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U is essential for scar formation after spinal cord injury. 第 1 回 International Conference on Immunity and Cognition: integration of multidisciplinary approaches in Neuroscience, Endocrinology, Metabolic biology and Osteoimmunology (IC2NEMO), 長野, 口演 (2025.1.30)
- 3) 全 麗麗, 村松 里衣子: 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. 6NC リトリート 2024, 東京, ポスター (2024.4.13)
- 4) 米津 好乃, 田辺 章悟, 三澤 日出巳, 村松 里衣子: 多系統萎縮症モデルマウスにおける運動機能障害に先行する α シヌクレイン近傍の時空間的発現変動の追跡. NEURO2024, 福岡, ポスター (2024.07.25)
- 5) 渡辺 晴輝, 植田 堯子, 鈴木 立紀, 村松 里衣子: 細胞外環境の硬さがオリゴデンドロサイト系譜細胞の発達に与える影響. NEURO2024, 福岡, ポスター (2024.07.25)
- 6) 渡辺 晴輝, 植田 堯子, 鈴木 立紀, 村松 里衣子: 細胞外環境の硬さがオリゴデンドロサイト系譜細胞の発達に与える影響. 第 150 回日本薬理学会関東部会, オンライン, 口頭 (2024.6.29)
- 7) 山岸 浩, 植田 堯子, 三澤 日出巳, 村松 里衣子: 脊髄損傷後の血液脊髄関門修復を促進する血中因子の探索. 第 150 回日本薬理学会関東部会, オンライン, 口頭 (2024.6.29)

(4) その他

- 1) 村松 里衣子: 脳神経疾患の克服を目指す探索研究. 第 8 回 Neuro-Vascular 研究会, 金沢, 口演 (2025.2.20)

- 2) 村松 里衣子：再髄鞘化と神経修復，脳修復研究会，東京，口演 (2024.12.17)
- 3) 村松 里衣子：神経回路修復の評価系の作成，第2回認知症研究者交流会，東京，ポスター (2024.12.8)
- 4) 村松 里衣子：脳の再生メカニズム，早稲田大学大学院「神経科学の最前線」，オンライン，講義 (2024.10.15)
- 5) 村松 里衣子：脳外部環境による脳機能制御機構の探索，マルチセンシング自主勉強会，札幌，講演 (2024.10.3)
- 6) 村松 里衣子：Rejuvenation to recover brain function. 脳神経回路の修復メカニズム，信州大学大学院講義，オンライン，講義 (2024.7.16)
- 7) 村松 里衣子：肺と脳機能の関連，明治薬科大学生命科学演習，オンライン，講義 (2024.7.8)
- 8) 村松 里衣子：脳神経回路の修復におけるミエリンの重要性と老化・疾患との関連，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，講義 (2024.6.26)
- 9) 村松 里衣子：脳・多臓器連関と神経回路修復，東京大学大学院講義「医学共通講義Ⅶ神経科学入門」，東京，講義 (2024.5.21)
- 10) 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，講義 (2024.5.15)
- 11) 村松 里衣子：脳神経回路の再生のメカニズム探索，第7回神経再生医療と機能回復治療研究会，オンライン，招待講演 (2024.5.1)
- 12) 村松 里衣子：ミエリンの修復－老化・疾患により衰えた脳機能の回復－，東京農工大学講義「脳神経学」，東京，講義 (2024.4.24)
- 13) 植田 堯子：遺伝子から見た脳，早稲田大学大学院「神経科学の最前線」，東京，講義 (2024.10.22)
- 14) 全 麗麗，村松 里衣子：Mitigation of neuromuscular junction denervation in Amyotrophic lateral sclerosis mice through reduction of a novel circulating factor. マルチセンシング自主勉強会，札幌，ポスター (2024.10.3)
- 15) 樋口 京香，植田 堯子，全 麗麗，田辺 章悟，村松 里衣子：Synaptotagmin 4 supports spontaneous axon sprouting after spinal cord injury. マルチセンシング自主勉強会，札幌，ポスター (2024.10.3)
- 16) 米津 好乃，田辺 章悟，村松 里衣子：Low-density lipoprotein facilitates pericyte-derived fibrotic scarring after spinal cord injury. マルチセンシング自主勉強会，札幌，ポスター (2024.10.3)
- 17) 渡辺 晴輝，植田 堯子，全 麗麗，村松 里衣子：細胞外環境の硬さがオリゴデンドロサイト系譜細胞の発達に与える影響，マルチセンシング自主勉強会，札幌，ポスター (2024.10.3)
- 18) 渡辺 晴輝，植田 堯子，鈴木 立紀，村松 里衣子：オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖に対する細胞外環境の硬さの影響，東京農工大学-国立精神・神経医療研究センター第8回合同シンポジウム，東京，ポスター (2024.8.23)

3. 班会議発表

- 1) 村松 里衣子：筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける神経筋接合部の変性誘導機構の探索，「筋ジストロフィー研究」班 令和6年度合同班会議，東京，口演 (2025.1.10)
- 2) 村松 里衣子：神経修復のメカニズム解明，「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」班 令和6年度班会議，東京，講演 (2024.10.16)
- 3) 植田 堯子，村松 里衣子：末梢-中枢連関による脳機能制御機構の探索，「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6年度班会議，東京，口演 (2025.3.21)
- 4) 植田 堯子，村松 里衣子：末梢由来因子による自閉スペクトラム症の病態制御機構，「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班 キックオフミーティング，東京，口演 (2024.5.16)

- 5) 樋口 京香, 植田 堯子, 全 麗麗, 田辺 章悟, 村松 里衣子: Synaptotagmin 4 は脊髄損傷後の神経軸索の発芽を促進する。「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6年度班会議, 東京, 口演 (2024.11.25)

【受賞】

- 1) 渡辺 晴輝: 第46回 NCNP 神経研究所発表会, First Runner Up Poster Presentation Award (2025.2)
2) 山岸 浩: 第150回日本薬理学会関東部会, Young Investigator Award (2024.7)

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 基盤研究 (B)「細胞集団の時空間アラインメント法の確立」村松 里衣子 (研究分担者)
- 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 脳神経科学統合プログラム 中核拠点「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」村松 里衣子 (研究分担者)
- 6) 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 産学官共同型「尿由来幹細胞のダイレクトリプログラミングを活用した神経難病創薬プラットフォームの構築」村松 里衣子 (研究分担者)
- 7) 国立高度専門医療研究センター 医療研究連携推進本部 横断的研究推進事業「核酸代謝異常に基づく疾患の横断的な代謝プロファイル構築とバイオマーカー探索, 遺伝子細胞治療基盤の開発」村松 里衣子 (研究分担者)
- 8) 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)
- 9) 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」村松 里衣子 (研究分担者)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究「自閉スペクトラム症における末梢由来因子の機能解析」植田 堯子 (研究代表者)
- 13) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 ACT-X「中枢-末梢連環による脳機能制御メカニズムの探求」植田 堯子 (研究代表者)
- 14) 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)
- 15) 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「ヒト脳環境を模倣した三次元共培養モデルの構築と神経回路修復薬の探索」西窪 航 (研究代表者)
- 16) 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-末梢連環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)
- 17) 日本学術振興会科学研究費助成事業 特別研究員奨励費「尿中細胞を用いたダイレクトリプログラミングによるオリゴデンドロサイトの樹立」瀬田 孟仁 (研究代表者)

12. 遺伝子疾患治療研究部

I. 研究部の概要

遺伝子疾患治療研究部は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）をはじめとする神経筋疾患を対象に、ヒト尿由来細胞（UDC）やマウス・イヌ・マイクロミニブタ等の多様な疾患モデルを駆使し、最先端の遺伝子発現制御および幹細胞研究を展開している。本年度は、AMED等の大型競争的資金を活用し、国際原著論文9報、著書3報、総説10報を発表し、7件のプレスリリースを実施した。2024年2月には、国立精神・神経医療研究センターの協力のもと、日本希少疾患コンソーシアム（代表：青木）が任意団体として正式に発足し、産学官民の連携体制が本格的に始動した。

研究面では、AMED採択事業として、DMDに対するmRNA医薬によるミトコンドリア活性化や全長ジストロフィン発現誘導を進めるとともに、筋強直性ジストロフィー1型（DM1）および筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対するsiRNA医薬の開発に取り組んでいる。また、DMDおよびサルコペニアに共通する脂質代謝異常やATP消費制御、筋収縮による筋保護効果の分子機構を解明し、DMDにおける脳病態についてはDp140欠損やアストロサイト機能に着目した解析を進めている。

また、ヒト疾患モデルとしては、UDCを用いた筋再生因子の同定や脂質変化の解析、神経・筋分化誘導を応用した創薬スクリーニングおよびバイオマーカー探索を実施している。さらに、大脳オルガノイドを用いたグリア分化や血液脳関門（BBB）機能の解析にも取り組んでいる。日本製薬工業協会と連携し、UDCの産業利用を推進する産学連携協議会の創設にも貢献し、その成果はAMED AIMGAIN産学官連携事業への採択へとつながった。

トランスレーショナル研究においては、世界初のDMDエクソン44スキップ薬プロギジルセン（NS-089/NCNP-02）の静脈投与によるジストロフィン発現回復を実証し、成果は論文化され、国内外でのブレイクスルーセラピー指定等の取得につながった。あわせて、世界最小のDMDブタモデルの開発と病態評価、モデル犬CXMDJを用いた行動解析・自律神経評価、エクソン・スキップ法の検証なども行い、いずれも国際的に成果を発信している。

次世代研究者の育成にも注力しており、東京科学大学、東京農工大学、東京理科大学、日本獣医生命科学大学、東京大学、早稲田大学などと連携し、大学院生や学振特別研究員を積極的に受け入れている。加えて、日本新薬株式会社およびオリエンタル酵母工業株式会社から研究員各1名を受け入れ、共同研究を推進している。早稲田大学、東京大学、静岡大学、京都大学などからも研究者を受け入れ、筋疾患治療研究の国内拠点としての機能を果たしている。

国際連携の面では、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、Asian Oceanian Myology Centerなどと連携し、DMD病態や核酸医薬の研究を推進している。さらに、パリ・サクレ大学から修士課程の学生2名を6か月間ずつ受け入れるなど、国際的な人材交流も積極的に展開している。

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（特任）
- （併 任 研 究 員） 森 まどか（～R6.8.12）、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、柴崎 浩之（R6.5.1～）
- （研 究 員） 今村 道博
- （リサーチフェロー） Chaitra Sathyaprakash、邦武 克彦、小野 洋也（R6.9.1～）
- （科 研 費 研 究 員） 竹内 絵理

- (科研費研究補助員) 寺田 玲子, 大久保 陽子, 森 智子 (R6.6.1 ~), 寺村 菜津子, 鎌田 由依, 白柿 早瞳, 中村 葉子 (R6.9.1 ~ 9.30)
- (センター研究補助員) 森 智子 (~ R6.5.31)
- (外 来 研 究 員) 渡辺 直樹, 岡田 直樹, 田中 風樹, 芦田 雪, 若林 圭作 (R6.6.1 ~) 小黒 裕嗣 (R6.9.1 ~)
- (科研費事務助手) 藤本 眞美 (R6.6.1 ~)
- (センター研究助手) 藤本 眞美 (~ R6.5.31)
- (研 究 生) 佐藤 充人, Du Xuan, ポサダス・エレラ・ギジェルモ, 笠原 優子 大越 一輝, 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, 林地 のぞみ, 住谷 瑛理子 Simon Benetiere, Theodora Markati, 橋本 泰昌, 國石 洋, 新井 大地 William Jennings Valentine, 堂本 実咲希, 中山 茉優, 渥美 颯志郎 渡部 果林, 高橋 朗子 (R6.5.14 ~), 山本 亮太 (R6.12.17 ~) Alex Chassin (R7.1.1 ~)
- (研 究 見 習 生) 井上 琴望, 池田 瞭, 海老原 里美 (R6.5.28 ~), 三瓶 康汰 (R6.5.28 ~) 藤沢 はるか (R6.5.28 ~)

Ⅱ．研究活動及び研究紹介

(1) 遺伝子を標的とした医薬開発

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) を対象とした世界初のエクソン 44 スキップ薬 プロギジルセン (NS-089/NCNP-02) は, 第 I/II 相治験を完了し, 6 名の患者に静脈投与することで平均 20% 以上のジストロフィンタンパク質の発現回復を達成した (Cell Rep Med, 2025). 本試験では, 尿由来細胞 (UDC) を用いた薬効評価系を確立し, プロギジルセンの有効性を示すとともに, 血漿タンパク質を用いた治療反応性バイオマーカー候補を同定した (邦武). 本薬剤は米国 FDA よりブレイクスルーセラピー, 希少小児疾患, オーフアンドラッグの指定を受け, さらに欧州および日本でもオーフアンドラッグ・先駆け審査指定を取得している. 続いて, DMD に対するエクソン 50 スキップ薬 (NS-050/NCNP-03) およびエクソン 51 スキップ薬 (NS-051/NCNP-04) も, 2024 年に米国 FDA から希少小児疾患の指定を受け, 開発が加速している. 加えて, mRNA 医薬の分野では, ナノミセル型キャリアを用いた Pgc-1 α 4 mRNA の全身投与により, DMD モデルマウスにおいてミトコンドリア活性および代謝遺伝子の発現上昇, 筋症状の改善を確認した (Du, Adv Sci, 2025). さらに, 脂質ナノ粒子 (LNP) を用いた全長ジストロフィン (Dp427) の発現誘導にも成功し, 現在, 薬効・薬理試験を進行中である (富成). siRNA 医薬の開発においては, 筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) に対して筋指向性脂質修飾 siRNA 医薬の有効性をモデルマウスで実証した (峰岸). また, ALS モデルマウスにおける siRNA 投与により, 筋萎縮の改善効果を確認している (富成). このように, 遺伝子・RNA を標的とする治療戦略が, 複数の神経筋疾患に対して展開されている.

(2) 神経・筋疾患に対する病態解明と治療研究

DMD およびサルコペニアに共通する新規脂質代謝シグナルを同定し, その活性化が DMD 病態の進行を抑制することを示した (本橋). この経路を標的とした創薬スクリーニングにより, 有望な候補化合物を同定し, in vivo での検証を進めている. さらに, DMD におけるエネルギー消費の偏位に着目し, ATP 消費の最適化とミトコンドリア機能障害への補償的介入を試みている (白柿). 筋損傷の観点では, 筋収縮による筋保護効果の分子基盤を解明し, 治療応用に向けた基盤整備を進めている (芦田). 神経機能に関しては, 認知機能障害に関連する短縮型ジストロフィン Dp140 の脳内機能解析を目的とし, ALFA タグ付き Dp140 トランスジェニックマウスを用いた解析を進行中である (芦田). さらに, アクアポリン 4 の活性化

が社会性行動異常を改善する可能性が見出され、アストロサイト機能を標的とした新たな治療戦略の構築が試みられている。ALS 研究においては、ALS モデルマウス由来血清に筋萎縮因子が含まれることを発見し (Chen)、その病態意義の解明が進められている。また、自閉症スペクトラム症 (ASD) モデルに対して運動模倣刺激が行動改善に寄与するかどうかの検証も行っている (住谷)。

(3) ヒト細胞を用いた疾患モデルと創薬研究

ヒト尿由来細胞 (UDC) を活用した研究では、CD90 陽性 UDC が分泌するプロテオグリカン Serglycin (Srgn) が筋再生を促進することを明らかにし、Srgn ノックアウトマウスでその機能を検証している (邦武)。また、NS-089/NCNP-02 治験で得られた筋組織の脂質解析により、DMD 特有の脂質組成変化を同定した。加えて、サルコペニア患者由来 UDC の樹立に成功し、筋管形成時のカルシウム恒常性破綻を確認している。ALS 研究では、患者および健常者由来 UDC から運動ニューロンを誘導し、遺伝子発現の比較により疾患特異的ネットワークと候補薬剤を同定した (住谷)。また、ALS 由来 UDC を用いた神経筋接合部 (NMJ) の再構築では、異常脂肪滴の蓄積も報告されている (大越)。一方、歯周病治療への応用も視野に入れた UDC の骨芽細胞分化条件の最適化が進行しており (富成)、DMD における細胞治療への UDC 応用も検討している (山本)。さらに、ヒト大脳皮質オルガノイドを作製し、Dp140 のアストロサイト機能への影響解析を進めており、今後はオルガノイドの血管化を通じて血液脳関門 (BBB) 機能の評価へと展開する予定である (Sathyaparakash, 小野, 立堀)。加えて、ヒト脳組織の scRNA-seq データと免疫染色を統合し、ラジアルグリア細胞に短縮型ジストロフィンの発現があることを新たに同定し、DMD 変異オルガノイドにおける神経新生異常の可能性も示された。

(4) 中型動物モデルによる病態・治療研究

DMD モデル犬 CXMDJ を用いた研究では、自律神経系機能の障害が示唆され、特に夜間の副交感神経活動の低下が心拍変動解析により明らかとなった (竹内)。また、横田研究室 (アルバータ大学) との共同研究により、CXMDJ を用いたペプチド付加工核酸によるエクソン・スキップ法の開発が進められている。さらに、九州大学および静岡県畜産技術研究所との共同研究により、世界最小の DMD ブタモデルの作出に成功し、その病態評価に関する成果が Commun Biol (2024) にて報告された (今村)。これにより、中型動物モデルを用いた病態解明と治療法検証が飛躍的に進展している。

(5) 尿由来細胞による神経難病創薬プラットフォームの構築

2025 年 1 月より、AMED 革新的医療技術研究開発推進事業 (代表: 青木 吉嗣) として「尿由来細胞のダイレクトリプログラミングを活用した神経難病創薬プラットフォーム構築」プロジェクトが始動した。本事業では、大学や企業と連携したオープンイノベーション型コンソーシアムを設立し、UDC の細胞バンク化と安定供給体制の整備、神経系疾患モデルの構築、創薬スクリーニングおよびバイオマーカー探索を包括的に推進している。具体的には、アデノウイルスベクターにより転写因子を発現させることで、わずか 10 日間で UDC からアストロサイトへの直接分化を達成した (邦武)。さらに、CD90 陽性 UDC においては分化誘導率が高いことが示されており、神経系疾患研究への応用が期待される。

Ⅲ. 社会活動

(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 2024 年度年会. 神奈川県 (湘南アイパーク), 2.21.2025.

(2) 市民社会への貢献

- 1) 青木 吉嗣:筋強直性ジストロフィー患者会. わかる遺伝子と筋細胞. 筋ジストロフィー治療, Web, 10.27.2024.
- 2) 青木 吉嗣:産経新聞. 筋ジストロフィー治療 新段階, 6.27.2024.
- 3) 青木 吉嗣: 令和6年度日本筋ジストロフィー協会全国大会. 東京都(戸山サンライズ), 6.15.2024.

(3) 専門教育への貢献

- 1) 青木 吉嗣: RNA 標的薬による希少疾患治療, 先端創薬科学講座セミナーコース 2025, 東京大学, 3.14.2025.
- 2) 本橋 紀夫: 理工学術員講義「神経科学の最前線」. 早稲田大学. 東京都新宿区, 1.7.2025, 1.14.2025, 1.21.2025
- 3) 青木 吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases Part III, 早稲田大学講義 2025 Introduction to Medical Science, 早稲田大学, 10.19.2024.
- 4) 青木 吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases Part II, 早稲田大学講義 2025 Introduction to Medical Science, 早稲田大学, 10.12.2024.
- 5) 青木 吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases Part I, 早稲田大学講義 2025 Introduction to Medical Science, 早稲田大学, 10.5.2024.
- 6) 青木 吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases 神経筋疾患の RNA 治療. 連携大学院大学信州大学, Web, 7.2.2024.
- 7) 青木 吉嗣: 筋収縮の仕組みと希少難病, 脳神経額, 東京農工大学, 東京, 6.5.2024.
- 8) 青木 吉嗣: 筋研究のフロンティア(疾患病態と治療), 大学院集中講義, 東京農工大学, 東京, 6.25.2024.

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著 (Publication)

- 1) Du X, Nakanishi H, Yamada T, Sin Y, Minegishi K, Motohashi N, Aoki Y, Itaka K: Polyplex Nanomicelle-Mediated Pgc-1 α 4 mRNA Delivery Via Hydrodynamic Limb Vein Injection Enhances Damage Resistance in Duchenne Muscular Dystrophy Mice, Adv Sci (Weinh) . e2409065 (2025).
- 2) Garcia-Guerra A, Sathyaprakash C, de Jong OG, Lim WF, Vader P, El Andaloussi S, Bath J, Reine J, Aoki Y, Turberfield AJ, Wood MJA, Rinaldi C.: Tissue-specific modulation of CRISPR activity by miRNA-sensing guide RNAs. *Nucleic Acids Res.* 53(2):gkaf016, Jan, 2025.
- 3) Komaki H, Takeshita E, Kunitake K, Ishizuka T, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Sasaki M, Yonee C, Maruyama S, Hida E, Aoki Y: Phase 1/2 trial of brogidirsen: Dual-targeting antisense oligonucleotides for exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep Med.* 6(1):101901, Jan, 2025.
- 4) Karouji K, Tominari T, Abe R, Sugasaki M, Ikeda K, Matsumoto C, Miyaura C, Miyata S, Nomura Y, Itoh Y, Hirata M, Inada M: Loss of ERalpha involved-HER2 induction mediated by the FOXO3a signaling pathway in fulvestrant-resistant breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 742:151056, Jan, 2025.
- 5) Tanaka Y, Tominari T, Takatoya M, Arai D, Sugasaki M, Ichimaru R, Miyaura C, Matsumoto C, Ma S, Suzuki K, Hirata M, Grundler FMW, Inada M: Lutein maintains bone mass in vitro and in vivo against disuse-induced bone loss in hindlimb-unloaded mice. *Nutrients.* 16(24):4271, Dec, 2024.
- 6) Shiraishi R, Cancila G, Kumegawa K, Torrejon J, Basili I, Bernardi F, Silva P, Wang W,

Chapman O, Yang L, Jami M, Nishitani K, Arai Y, Xiao Z, Yu H, Lo Re V, Marsaud V, Talbot J, Lombard B, Loew D, Jingu M, Okonechnikov K, Sone M, Motohashi N, Aoki Y, Pfister SM, Chavez L, Hoshino M, Maruyama R, Ayrault O, Kawauchi D: Cancer-Specific Epigenome Identifies Oncogenic Hijacking by Nuclear Factor I Family Proteins for Medulloblastoma Progression, *Dev Cell* 59(17):2302-2319 (2024)

- 7) Otake M, Imamura M, Enya S, Kangawa A, Shibata M, Ozaki K, Kimura K, Ono E, Aoki Y: Severe cardiac and skeletal manifestations in DMD-edited microminipigs: an advanced surrogate for Duchenne muscular dystrophy. *Commun Biol.* 7(1):523, May 3, 2024; doi: 10.1038/s42003-024-06222-5
- 8) Imamura M, Matsumoto H, Mannen H, Takeda S, Aoki Y. The R436Q missense mutation in WWP1 disrupts autoinhibition of its E3 ubiquitin ligase activity, leading to self-degradation and loss of function. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 60(7):771-780, Aug, 2024; doi: 10.1007/s11626-024-00894-3
- 9) 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.* 704:149636, Apr, 2024.

(2) 著書 (Books)

- 1) 本橋 紀夫, 青木 吉嗣: 筋サテライト細胞から紐解くサルコペニアと筋量維持機構 -NAD+ 添加によるミトコンドリア機能活性化との関連-, *実験医学*, 43(5):817-822 (2025)
- 2) 住谷 瑛理子, 青木 吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療の最前線, *難病と在宅ケア*, 30(5):10-13 (2024).
- 3) 大越 一輝, 青木 吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対するエクソン・スキップ治療薬開発. *医学のあゆみ* 289(12):898-903, 2024.

(3) 総説 (Review)

- 1) Vaillend C, Aoki Y, Mercuri E, Hendriksen J, Tetorou K, Goyenvallé A, Muntoni F.: Duchenne muscular dystrophy: recent insights in brain related comorbidities. *Nat Commun.* 16(1):1298, 2025.
- 2) Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Kasuga U, Ikeda K, Miyaura C, Grundler FMW, Inada M.: Polymethoxyflavones and Bone Metabolism. *Nutrients.* 27:822, Feb, 2025.
- 3) Aoki Y: Allele-specific CRISPR-Cas9 editing inactivates a single-nucleotide variant associated with collagen VI muscular dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 35:102330, 2024.
- 4) 富成 司, 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. *Funct Food Res.* 20:11-17, 2024.
- 5) 富成 司, 青木 吉嗣: Duchenne 型筋ジストロフィー治療の最前線. *神経治療学*. 41:425-430, 2024.
- 6) 清水 絢介, 田中 優樹, 富成 司, 池田 圭佑, 宮浦 千里, 平田 美智子, 稲田 全規: ω -3 脂肪酸による骨代謝の調節. *Funct Food Res.* 20:35-40, 2024.
- 7) 田中 優樹, 富成 司, 菅崎 萌, 春日 麗, 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. *Funct Food Res.* 20:41-48, 2024.
- 8) 高戸谷 賢, 富成 司, 新井 大地, 田中 優樹, 清水 絢介, 宮浦 千里, 平田 美智子, 稲田 全規: ロイシンと運動刺激による骨格筋細胞の機能制御. *Funct Food Res.* 20:49-54, 2024.
- 9) Tominari T, Matsumoto C, Tanaka Y, Shimizu K, Takatoya M, Sugasaki M, Karouji K, Kasuga U, Miyaura C, Miyata S, Itoh Y, Hirata M, Inada M: Roles of Toll-like Receptor Signaling in Inflammatory Bone Resorption. *Biology.* 13(9):692, Sep, 2024.

- 10) Ashida Y, Aoki Y.: Overview of Gene Therapy and Nucleic Acid Therapeutics in Neuromuscular Diseases. Jpn J Rehabil Med. 61:1141-1147, 2024.

(4) その他

2. 学会発表 (Presentations)

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

- 1) 青木 吉嗣: 患者団体に期待される役割について, および日本希少疾患コンソーシアムが目指すところ, Ji4pe ファンドレイジング WG セミナー, Web, 3.24.2025.
- 2) 青木 吉嗣: 核酸医薬を用いた筋ジストロフィー治療法の開発と希少神経筋疾患研究の展望, 大阪府 (塩野義製薬株式会社 医薬研究センター), 3.19.2025.
- 3) 青木 吉嗣: エピジェネティック変化を保持するヒト尿由来幹細胞を用いた神経筋疾患研究: 2D および 3D 疾患モデルによる病態解明と創薬・診断への応用, OYC バイオシンポジウム 2024, 東京都 (日本工業倶楽部会館 大会堂), 12.10.2024.
- 4) Norio Motohashi and Yoshitsugu Aoki: Potential therapies for muscle diseases through the regulation of lipid metabolism, 第 47 回日本分子生物学会年会シンポジウム「骨格筋生物学・分子病態学へのいざない」, 福岡, 11.27.2024
- 5) 青木 吉嗣: 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会学術集会, 東京都 (NCNP), 11.1-2.2024.
- 6) 青木 吉嗣: 筋肉疾患とその治療の現状, 微生物化学研究所 Friday Seminar, 東京都 (微生物化学研究所), 10.18.2024.
- 7) 青木 吉嗣: Development of Viltolarsen and Brogidirsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy, Rare Disease and Orphan Drugs Journal 2024 Seminar on Duchenne muscular dystrophy, Web, 7.24.2024.
- 8) 青木 吉嗣: Myology's cutting edge: from fundamental research to applications, 座長, 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京都 (東京国際フォーラム), 2025.5.30.
- 9) 青木 吉嗣: Development of Therapeutic RNA Manipulation for Duchenne muscular dystrophy, 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京都 (東京国際フォーラム), 2025.5.31.
- 10) 青木 吉嗣: 筋ジストロフィーの生化学 ～ 希少難治性疾患の治療への挑戦と未来, 第 95 回日本生化学大会, 神奈川県 (パシフィコ横浜), 11.8.2024.
- 11) 青木 吉嗣: 筋ジストロフィーにおける脳症状の病態と mRNA 治療法, 第 51 回日本脳科学会, 福井県 (パピリンホール), 11.9.2024.
- 12) 青木 吉嗣: 脳オルガノイド研究の現在と ELSI ヒト大脳オルガノイドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの中樞神経症状の病態解明と ELSI 的課題, 日本生命倫理学会第 36 回年次大会, 大阪府 (立命館大学大阪いばらきキャンパス), 11.17.2024.
- 13) 青木 吉嗣: 骨格筋生物学・分子病態学へのいざない, 第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡県 (福岡国際会議場), 11.28.2024.
- 14) 邦武 克彦, 青木 吉嗣: 筋衛星細胞周囲のプロテオグリカンによるエピゲノム制御で誘導される骨格筋形成, Symposium 23 「Myology's cutting edge: from fundamental research to applications」, 第 65 回日本神経学会学術大会, 5.30.2024.
- 15) 本橋 紀夫: 骨格筋からサルコペニアを考える～筋線維タイプ・幹細胞からその治療法を導き出す～, 第 246 回早稲田大学スポーツサイエンス研究会, 埼玉, 1.8.2025
- 16) 本橋 紀夫: 筋サテライト細胞の部位特異性から探る老化の謎, 第 78 回日本体力医学会大会シンポジウム「骨格筋研究の新知見 - 基礎から臨床まで -」, 佐賀, 9.2.2024

(2) 国際学会 (International conferences)

特別講演・シンポジウム

- 1) Yoshitsugu Aoki : Development of Viltolarsen and Brogidirsen for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy, Rare Disease and Orphan Drugs Journal 2024 Seminar on Duchenne muscular dystrophy, Web, 7.24.2024.
- 2) Yoshitsugu Aoki : Development of Viltolarsen and Brogidirsen for The Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy, TCVGH International Medical Conference In 2024, 台湾, 10.27.2024.
- 3) Yoshitsugu Aoki : Oral administration of Neu-REFIX Beta 1,3-1,6 Glucan reduces skeletal muscle fibrosis and fatigue in dystrophic mice, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.14.2024.
- 4) Yoshitsugu Aoki : Precision medicine in Duchenne muscular dystrophy: exon skipping therapies and innovative models for personalised drug development, Keynote Lecture 2, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.13.2024.
- 5) Norio Motohashi : Pharmacodynamics and muscle responses of antisense oligonucleotides for myostatin gene, JADA Symposium on Anti-Doping Science Research 2024, 東京, 12.13.2024.

一般発表 (国際学会)

- 1) Katsura Minegishi, Satomi Shirakaki and Yoshitsugu Aoki: Investigation of dystrophin localization and function in dog and mouse sperm, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.13.2024.
- 2) Norio Motohashi, Yuki Ashida, Yoshitsugu Aoki : Enhancing Antisense-Oligonucleotide Delivery through Muscle Metabolism Regulation, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.13.2024.
- 3) 富成 司, 高戸谷 賢, 新井 大地, 平田 美智子, 伊藤 義文, 青木 吉嗣, 芝 大, 稲田 全規 : Gene-transcriptome analysis of hypertrophic skeletal muscles induced by 2 g hypergravity in mice. Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
- 4) 邦武 克彦, 芦田 雪, 本橋 紀夫, 青木 吉嗣 : Serglycin promotes skeletal myogenesis through EZH2 degradation in satellite cells, JMS Young Investigator Award Session, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.13.2024.
- 5) Yuki Ashida, Hironaka Igarashi, Eri Takeuchi, Norio Motohashi, Masayuki Sekiguchi, Yoshitsugu Aoki : Investigating the role of AQP4 in abnormal social behavior exhibited by mdx52 mice, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15. 2024.
- 6) Eri Takeuchi, Shinichiro Taya, Tomoki Nishioka, Yuki Ashida, Michihiro Imamura, Takefumi Kikusui, Masayuki Sekiguchi, Yoshitsugu Aoki : Enhanced fear and anxiety-like behavior associated with Brain Dp427 deficiency in Duchenne muscular dystrophy dogs, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center

- and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, , 9.12-15. 2024
- 7) Imamura M, Otake M, Enya S, Kangawa A, Shibata M, Ozaki K, Kimura K, Ono E, Aoki Y : Generation and characterization of *DMD*-edited microminipigs: an advanced surrogate for Duchenne muscular dystrophy, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15. 2024
 - 8) Chaitra Sathyaprakash: Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15. 2024
 - 9) 新井 大地, 富成 司, 高戸谷 賢, 春日 麗, 平田 美智子, 青木 吉嗣, 稲田 全規: Reactive oxygen species related DNA damage induced cellular senescence in myoblasts. Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
 - 10) Satomi Shirakaki, Norio Motohashi, Naoyuki Kamatani, Yoshitsugu Aoki: Febuxostat improves DMD phenotype in dystrophin mutant model of mice via enhancement of cellular ATP, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
 - 11) 大越 一輝, 邦武 克彦, 本橋 紀夫, 青木 吉嗣 : Novel human neuromuscular junction model using directly reprogrammed urine-derived cells in Amyotrophic lateral sclerosis, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
 - 12) 高戸谷 賢, 富成 司, 新井 大地, 清水 絢介, 池田 圭佑, 平田 美智子, 伊藤 義文, 稲田 全規 : Prostaglandin J inhibited cellular proliferation and differentiation in myoblast via reprogramming into adipocyte. Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
 - 13) Ono H, Ruby F, Corvo C, Goutal S, Tournier N, Taglietti V, Relaix F, Stettler O, Tiret L: Genetic elucidation of the role of dystrophin isoforms in cognitive processes, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 奈良, 日本, 9.12-15.2024.
 - 14) Eri Takeuchi, Michihiro Imamura, Takefumi Kikusui, Masayuki Sekiguchi, Yoshitsugu Aoki : Dp427 deficiency and its impact on thunder sound-induced freezing responses in Duchenne muscular dystrophy dogs, CINP2024, Tokyo (Tokyo International Forum) , 5.23-26. 2024.
- (3) 一般学会 (Conferences in Japan)
- 1) Chaitra Sathyaprakash: The 47th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 27-29.11.2024.
 - 2) 芦田 雪, 本橋 紀夫, 青木 吉嗣 : 筋収縮による筋保護効果のメカニズム, 第78回日本体力医学会, 佐賀大学, 9.2-4.2024.
 - 3) Eri Takeuchi, Shinichiro Taya, Tomoki Nishioka, Yuki Ashida, Michihiro Imamura, Takefumi Kikusui, Masayuki Sekiguchi, Yoshitsugu Aoki : The startle responses in

Duchenne muscular dystrophy dogs., NEURO2024, 福岡 (福岡コンベンションセンター), 7.24-27.2024.

- 4) Chaitra Sathyaprakash: The 47th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (JNS), The 67th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (JSN), The 46th Annual Meeting of the Japanese society of Biological Psychiatry (JSBP), The 8th FAONS Congress, Fukuoka, Japan, 24-27.07.2024.
- 5) 富成 司, 高戸谷 賢, 新井 大地, 平田 美智子, 青木 吉嗣, 稲田 全規. ジストロフィンタンパク質の質量分析による定量法開発と診断への応用, 第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 沖縄, 6.29-7.2.2024.
- 6) 田中 優樹, 清水 絢介, 富成 司, 松本 千穂, 平田 美智子, 稲田全規. 活性酸素種による MKP-1/MAPK シグナルを介した破骨細胞分化とアポトーシス制御, 第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 沖縄, 6.29-7.2.2024.
- 7) 菅崎 萌, 唐牛 健杜, 富成 司, 松本 千穂, 平田 美智子, 稲田 全規. PGE2 誘導性の TGF- β 1 による骨転移性前立腺癌の上皮間葉転換, 第 42 回日本骨代謝学会学術集会, 沖縄, 6.29-7.2.2024.

(4) その他

- 1) 芦田 雪, 本橋 紀夫, 青木 吉嗣: 筋収縮による筋保護効果のメカニズム解明. 第 11 回骨格筋生物学会, 広島大学, 3.7-9.2025.
- 2) 竹内 絵理, 木村 公一, 芦田 雪, 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は恐怖・不安様行動を示す, 第 11 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, 東京, 1.11.2025.
- 3) 今村 道博, 井上 - 上野 由紀子, 芦田 雪, 井上 高良, 武田 伸一, 青木 吉嗣: 神経・筋疾患の動物モデル化による病態の解析. 2024 年度新潟大学脳研究所 共同利用共同研究 笹岡班 合同セミナー, 新潟, 12.26.2024
- 4) 富成 司, 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 17 回筋ジストロフィー治療研究会, 兵庫, 12.7-8.2024.
- 5) 今村 道博, 大竹 正剛, 青木 吉嗣: 筋ジストロフィーの新しい動物モデル作出と解析について. 第 17 回筋ジストロフィー治療研究会, 兵庫, 12.7.2024
- 6) 竹内 絵理, 芦田 雪, 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を対象とした Dp427 欠損による中枢神経症状の解析, 6NC リトリート, 東京 (国立国際医療研究センター), 4.13.2024.
- 7) 本橋 紀夫: 核酸医薬を用いた筋肥大誘導の試み. 第 11 回骨格筋生物学会, 広島, 3.9.2025.
- 8) 本橋 紀夫: 骨格筋に対する核酸デリバリーシステムの解明, 第 17 回筋ジストロフィー治療研究会, 兵庫, 12.7.2024.
- 9) 本橋 紀夫: 核酸医薬を用いた筋肥大誘導の試み, 第 9 回若手による骨格筋細胞研究会, 福岡, 11.20.2024.
- 10) 小野 洋也: モデルラットを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの認知機能解析, 第 11 回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, 東京, 1.11.2025.

3. 班会議発表 (Hankaigi-meeting)

- 1) 青木 吉嗣: 日本医療研究開発機構・革新的医療技術研究開発推進事業 (産学官共同型) 「尿由来幹細胞のダイレクトリプログラミングを活用した神経難病創薬プラットフォームの構築」(主任研究者: 青木 吉嗣), キックオフミーティング, 東京都 (ビジョンセンター 東京駅前), 3.27.2025.
- 2) 芦田 雪, 五十嵐 博中, 國石 洋, 竹内 絵里, 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. 精神・神経疾患研究開発費「6-9 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 6 年度班会議, AP 東京八重洲, 3.21.2025.
- 3) 青木 吉嗣：精神・神経疾患研究開発費筋ジストロフィー研究班, 令和 6 年度合同班会議, 東京都 (JA 共済ビル), 1.10.2025.
 - 4) 青木 吉嗣：医療研究連携推進本部 横断的研究推進事業「脳オルガノイドによる難治性筋ジストロフィーの研究モデル開発」班（主任研究者：阿久津 英憲）令和 6 年度班会議, 東京都 (国立がん研究センター築地キャンパス), 12.2.2024.
 - 5) 青木 吉嗣：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」班（主任研究者：進藤 英雄）令和 6 年度班会議, Web, 12.2.2024.
 - 6) 青木 吉嗣：ジストロフィン遺伝子を標的とした治療法の開発. 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 6 年度班会議, 東京, 11.25-26.2024.
 - 7) 本橋 紀夫, 芦田 雪, 峰岸 かつら, 青木 吉嗣：アンチセンス核酸医薬の筋デリバリー機構における新たな可能性, 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 6 年度班会議, 東京, 11.25.2024.
 - 8) 峰岸 かつら, 越後谷 裕介, 木村 公一, 本橋 紀夫, 青木 吉嗣：変異型 DMPK1 を標的とした筋指向性 siRNA によって筋強直性ジストロフィー 1 型の骨格筋および心筋の機能が改善する, 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 6 年度班会議, 東京, 11.25.2024.
 - 9) 青木 吉嗣, 竹内絵 理, 西岡 朋生, 芦田 雪, 今村 道博, 菊水 健史, 関口 正幸：筋ジストロフィー犬を用いたジストロフィン欠損による自律神経病態の解析. 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 6 年度班会議, 東京, 11.25.2024.
 - 10) 青木 吉嗣, 邦武 克彦, 大越 一輝, Chaitra Sathyaprakash, 住谷 瑛理子, 本橋 紀夫：ヒト尿由来細胞 Overview. 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 6 年度班会議, 東京, 11.26.2024.
 - 11) Chaitra Sathyaprakash, 立堀 知奈, 邦武 克彦, 寺田 玲子, 間野 達雄, 川内 大輔, 渡邊 桃子, 池田 真理子, 橋本 唯史, 坂口 秀哉, 青木 吉嗣：Patient UDC-iPSC cerebral organoids as a model for cognitive phenotypes in Duchenne Muscular Dystrophy. 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 6 年度班会議, 東京, 11.25.2024.
 - 12) 大竹 正剛, 鈴木 駿, 梶原 一洋, 塩谷 聡子, 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に関する基礎情報調査. 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 6 年度班会議, 東京, 11.26.2024.
 - 13) 本橋 紀夫, 芦田 雪, 峰岸 かつら, 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 6 年度班会議, 東京, 11.24.2024.
 - 14) 本橋 紀夫, Saifullah, Chen Chang, 芦田 雪, 白鳥 美香, 植田 暁子, 村松 里衣子, 青木 吉嗣：Unraveling novel therapeutic targets for skeletal muscle atrophy in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis. 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」班（主任研究者：村松 里衣子）令和 6 年度班会議, 東京, 10.16.2024.
 - 15) 青木 吉嗣：遺伝性神経・筋疾患を対象にしたゲノム編集技術に基づく遺伝子治療開発. 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（主任研究者：星野 幹雄）令和 6 年度キックオフミーティング, 東

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) 日本医療研究開発機構・革新的医療技術研究開発推進事業 (産学官共同型),「尿由来幹細胞のダイレトリプログラミングを活用した神経難病創薬プラットフォームの構築」代表者: 青木 吉嗣
- 5) 日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ,「疾病発病につながる代謝ストレス及び社会的ストレスに抗する運動模倣性メカニカルストレスの作用機序解明に基づく病因・病態の理解」代表者: 澤田 泰宏, 分担研究者: 青木 吉嗣
- 6) 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, バレンティン・ウィリアム
- 7) 日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究 (A),「学力の理解に基づく代謝異常症及び認知機能障害に対する革新的治療法開発の基盤構築」研究代表者: 澤田 泰宏, 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「脳オルガノイドによる難治性筋ジストロフィーの研究モデル開発」代表者: 阿久津 英憲, 分担研究者: 青木 吉嗣, Chaitra Sathyaprakash
- 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」代表者: 進藤 英雄, 分担研究者: 青木 吉嗣
- 10) 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
- 11) 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, 分担研究者: Chaitra Sathyaprakash
- 12) 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: Sathyaprakash 本橋 紀夫
- 13) 武田科学振興財団, 医学系研究奨励 (基礎),「脂質代謝活性化による筋骨格系疾患の治療法創出」代表者: 本橋 紀夫
- 14) 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 横断的研究推進費 若手研究助成,「サルコペニア・筋ジストロフィーに共通する分子病態の解明」(研究開発代表者: 伊藤 尚基) (2023 年度～2024 年度) 研究分担者: 峰岸 かつら
- 15) 日本学術振興会・科学研究費補助金・若手研究 (2022 年度～2024 年度・日本学術振興会)「ジストロフィンによる精子の形態と運動の制御機構の解明」峰岸 かつら
- 16) 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
- 17) 日本学術振興会科学研究費助成事業若手研究 筋収縮による筋保護作用のメカニズム解明 代表者: 芦田 雪
- 18) 日本学術振興会科学研究費助成事業特別研究員奨励費 筋収縮トレーニングによる筋保護効果獲得の機序解明 代表者: 芦田 雪

- 19) 国立高度専門医療研究センター 医療研究連携推進本部 (JH) 若手研究助成, 「MYOD1 変換後尿由来細胞を用いたサルコペニア骨格筋細胞モデル構築と薬剤シーズ探索」代表者: 邦武 克彦
- 20) 横山臨床薬理研究助成基金, 「筋萎縮性側索硬化症における SRGN による骨格筋再生能の検討」代表者: 邦武 克彦
- 21) 令和 6 年度科学研究費助成事業 若手研究, [Patient iPSC-derived brain organoids as a model for cognitive phenotypes of Duchenne Muscular Dystrophy], Chaitra Sathyaprakash
- 22) 日本学術振興会・科学研究費補助金・基盤研究 C 「細胞膜修復機構の活性化による筋ジストロフィーの治療法開発」代表者: 小野 洋也
- 23) 日本学術振興会・文科省科研費補助金・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

13. 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, 小杉 亮人, 前田 和孝 (～7.1.5)
(リサーチフェロー)	江川 史朗, CONTRERAS HERNANDEZ ENRIQUE
(テクニカルフェロー)	小倉 淳, 工藤 もゑこ
(科研費研究員)	菊田 里美, Hasegawa Woranan, 中谷 輝実 (6.10.1～), 盆子原 紘子 (6.11.1～), Smith Trevor (7.3.1～)
(科研費研究補助員)	吉田 純一郎, 中村 泰子, Sai Koung Ngeun
(科研費事務助手)	大谷 暢子, 三村 京子, 宮本 絵美
(併任研究員)	原 友紀
(客員研究員)	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, 清水 美希, 佐藤 賢哉 (7.1.1～), 汲田 (佐藤) 和歌子 (7.1.1～), 笹栗 弘貴 (7.1.1～), 浅原 弘嗣 (7.2.3～), 千葉 朋希 (7.2.3～), 松島 隆英 (7.2.3～), 藤井 雄太 (7.2.3～)
(研究生/研究見習生)	宮崎 将行, 太田 直仁, 曾我 祐太, 白壁 卓実, Philipp Roland, 盆子原 紘子 (6.4.1～10.31), 中谷 輝実 (6.4.1～9.30), Geoffroy Alexis (6.5.1～8.31), 中村 駿 (6.8.1～), 洪 雅敏 (7.2.3～), 瀬賀 雅康 (7.2.3～), 中村 皓平 (7.2.3～), 中村 聡志 (7.2.3～), 森田 尚宏 (7.2.3～), 湯 本かすみ (7.2.3～), Smith Trevor (6.11.20～7.2.28)
(外来研究補助員)	川野 邊哲代

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 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多数の神経細胞活動を同時記録した。その神経細胞集団活動のダイナミクスを次元削減技術によって解析したところ、個体間で共通しており、かつ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が明らかになった。(小杉)
- 2) 霊長類の脊髄からの多細胞同時記録
覚醒下随意運動中のマカクサル頸髄から、多チャンネル電極を用いて脊髄全域にわたり複数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が、運動の準備段階ですでに変化することを発見した。(窪田)
- 3) 随意運動の制御における末梢感覚入力役割
化学遺伝学的手法を用いて、覚醒行動下のマカクサルの大脳皮質一皮質間の投射経路および大脳皮質から脳幹への投射経路を選択的に抑制する手法を確立した。大脳皮質一皮質間の投射経路は、感覚抑制現象に関与していることを明らかにした。(窪田)
- 4) 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り、末梢感覚神経の活動を人為的に制御する技術を開発している。今年度は、技術開発の成果を国際誌に発表するとともに、霊長類

の覚醒下随意運動中に末梢感覚神経活動を光遺伝学的に操作する実験を実施した。その結果、遂行中の運動が末梢感覚神経への光照射によって変容することが確認された。(小杉)

5) 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 (S1) から神経活動を記録し、随意運動制御において、皮膚感覚信号は S1 内で一貫して抑制されるのに対して、筋感覚信号は S1 の Area2 でのみ抑制されないことを明らかにした。また、S1 における皮膚感覚信号の抑制は運動開始前に最も顕著になることを見出した。(吉田)

6) サル身体改変に伴う中枢神経系の適応機構

Building upon last year's progress, we successfully replicated and improved our experimental setup and procedures with an additional monkey. We are currently in the process of recording electromyography (EMG) signals from forearm muscles and electrocorticography (ECoG) signals from the sensory-motor cortex and supplementary motor area as the monkey performs a modified grasping task, both before and after undergoing tendon surgery on an antagonistic forearm muscle pair (EDC and FDS). Preliminary results from this ongoing data collection are promising as they show changes in cortical activity early after the surgical procedure with further changes after several weeks of recovery. Movement kinematics are also being analyzed using high-speed cameras. Beyond the addition of this subject, the experimental paradigm and collaborative analysis with Dr. Francisco Valero-Cuevas at the University of Southern California remain consistent with the previous reporting period. Currently we are compiling the data of three monkeys and prepare them for publication. (Roland Philipp)

7) 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、皮質楔状束核細胞、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)

8) アルツハイマー病モデルマウスモセットの開発

アルツハイマー病モデル遺伝子改変マウス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, タウ 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ならびに病理学的解析を通じてモデルとしての妥当性評価を進めている。これまでに複数のバイオマーカーが陽性である F0 世代個体を複数同定した。また変異遺伝子ならびに表現型が F0 世代の産仔 (F1 世代) に引き継がれたことを見出した。(皆川)

9) 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、前述のマウスの脳ならびに体液 (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た。(皆川)

Ⅲ. 社会活動

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

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kosugi A, Inoue K, Takada M, Seki K: Bidirectional Optogenetic Modulations of Peripheral Sensory Nerve Activity: Induction vs. Suppression through Channelrhodopsin and Halorhodopsin. iScience, 2025
- 2) Guo X, Huang S, Borong He, Lan C, Jodie J Xie, Kelvin Y S Lau, Takei T, Mak A, Cheung R, Seki K, Cheung VCK, Chan R: Inhibitory Components in Muscle Synergies Factorized by The Rectified Latent Variable Model from Electromyographic Data. Journal of Biomedical and Health Informatics, 2024
- 3) Ishihara T, Tada M, Kanemitsu Y, Takahashi Y, Ishikawa K, Ikenaka K, Hirano M, Yokota T, Minakawa EN, Saito K, Nagai Y, Onodera O: L-arginine in patients with spinocerebellar ataxia type 6: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. eClinicalMedicine, vol.78, 102952, 2024

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 皆川 栄子: Alzheimer 病と睡眠. 脳神経内科 102(1) 30-35, 科学評論社, 2025 年 1 月
- 2) 皆川 栄子: Parkinson 病と睡眠と神経変性疾患. 脳神経内科 100(4) 355-360, 科学評論社, 2024 年 4 月

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Seki K: 長期的な筋骨格系の変化を支える多重時間スケールでの神経適応. APPW2025 第 102 回日本生理学会, 幕張, 3.19, 2024
- 2) Seki K: Spinal Sensorimotor Circuits Underlying Skilled Movements in Non-Human Primates. OIST workshop Spinal cord formation, function, and beyond, 沖縄, 3.12, 2025
- 3) Seki K: Direct and Indirect Descending Control of Primate Hand Movements and Sensation. OIST Seminar, 沖縄, 12.18, 2024
- 4) Seki K: Neural population and circuit behaviors in the spinal cord during forelimb reaching, Neuroscience 2024 Minisymposia-Unveiling the Neural Dynamics Underlying Movement and Respiration in the Spinal Cord and Medulla, Chicago, U.S.A., 10.8, 2024
- 5) Seki K: Sensory gain modulation during movement: Cortical and subcortical neuronal mechanisms. U.S.- Japan BRCP Networking session, Neuroscience 2024, Chicago, U.S., 10.6, 2024
- 6) 関 和彦: 上肢運動の制御における脊髄神経回路の役割. 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.23, 2024
- 7) Seki K: Beyond the cerebral cortex: A spinal reflex module for regulating muscle output in primate hand movements, The Brain conference, CIRCUITS FOR MOVEMENT, Denmark, 6.17, 2024
- 8) 窪田 慎治: 自他の運動を区別する皮質-皮質下ネットワーク」第 18 回 Motor Control 研究会, 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.24, 2024
- 9) 窪田 慎治: 皮質-皮質下ネットワークによる体性感覚情報の処理, 生理研研究会 霊長類ニューロサイエンス研究会, 北海道, 8.9, 2024
- 10) 皆川 栄子: 認知症病態と睡眠の異常の関係性. シンポジウム 39 睡眠障害の病因, 病態の動物モデル, 日本睡眠学会第 48 回定期学術集会, 横浜, 7.18-7.19, 2024

(2) 国際学会

- 1) Nakamura S, Kudo M, Kikuta S, Seki K: Mapping Gamma Motor Neurons in the Cervical Spinal Cord of Macaque Monkey Using Err3. Neuroscience 2024, Chicago, U.S., 10.9, 2024
- 2) Hasegawa W, Yoshida J, Kikuta S, Kubota S, Seki K: Trial-by-trial modulation of somatosensory signals to the sensorimotor cortices upon the initiation of dynamic wrist movement in macaque monkeys. Neuroscience 2024, Chicago, U.S., 10.6, 2024
- 3) Kosugi A, Kudo M, Inoue K, Takada M, Seki K : Optogenetic manipulation of peripheral sensory nerve activity: facilitation and suppression. NCM2024, クロアチア , 4.15-4.19, 2024
- 4) Kubota S, Kudo M, Kikuta S, Yoshida J, Nakamura S, Watanabe A, Inoue K, Takada M, Seki K: Projections from the primary motor and sensory cortex to the subcortical somatosensory relay neurons in non-human primates. NCM2024, クロアチア , 4.15-4.19, 2024
- 5) Maeda K, Egawa S, Kosugi S, Yaron A, Seki K: Neural Population Coding in the Cervical Spinal Cord for Voluntary Reaching Movements. NCM2024, クロアチア , 4.15-4.19, 2024
- 6) Soga Y, Maeda K, Egawa S, Fukuyama S, Takahashi M, Funato T, Takakusaki K, Seki K: Revealing Forelimb Pose Representations in the Cervical Spinal Cord of Decerebrate Cats. NCM2024, クロアチア , 4.15-4.19, 2024
- 7) Kudo M, Kubota S, Kikuta S, Yoshida J, Tomatsu S, Umeda T, Seki K: Central projection to the hand region of primate cuneate nuclei. NCM2024, クロアチア , 4.15-4.19, 2024
- 8) Miyazaki M, Yagihara H, Fujita H, Yamakado H, Wada K, Minakawa EN: Chronic Sleep Fragmentation Accelerates the Onset of Prodromal Symptoms and Pathology in Parkinson's Disease Model Mice. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Philadelphia, U.S., 9.27-10.1, 2024
- 9) Masayuki M, Yagihara H, Fujita H , Yamakado H, Wada K, Minakawa EN : Chronic sleep fragmentation accelerates the development of prodromal symptoms and pathological changes in Parkinson's disease model mice. The 35th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 5.25, 2024

(3) 一般学会

- 1) 富岡 郁夫, 皆川 栄子, 関 和彦: 遺伝子改変技術を用いた神経変性疾患モデルマウスの作出. 第 14 回日本マウスマーモセット研究会大会, 東京, 1.28-1.29, 2025
- 2) 宮崎 裕大, 西田 大輔, 原 貴敏, 河口 大洋, 板東 杏太, 近藤夕騎, 関 和彦, 安保 雅博, 辻 哲也: 痙攣性対麻痺におけるボツリヌス療法の治療効果を定量的に評価した 1 例. 第 54 回日本臨床神経生理学会学術大会. 札幌, 10.24-10.26, 2024
- 3) 吉田 純一郎, 窪田 慎治, Hasegawa Woranan, 菊田 里美, 関 和彦: サル一次運動野における体性感覚情報の運動方向依存的な調節様式. 第 29 回日本基礎理学療法学会学術大会, 東京, 10.12-10.13, 2024
- 4) 曾我 祐太, 前田 和孝, 江川 史朗, 福山 秀青, 高橋 未来, 船戸 徹郎, 高草 木薫, 関 和彦: 脊髄神経細胞群の多チャンネル同時記録による後肢の姿勢の表現様式の解明. 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.24, 2024
- 5) 白壁 卓実, 船戸 徹郎, 関 和彦, 原 友紀: 腱再配置後の手指の機能回復に伴う患者の筋シナジー変化. 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.24, 2024
- 6) Hasegawa W, Yoshida J, Kubota S, Kikuta S, Seki K: Temporal Modulation of Sensory

- Evoked Potentials in the Primary Somatosensory Cortex of Macaque Monkeys During Voluntary Wrist Movements. 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.24, 2024
- 7) 江川 史朗, 小杉 亮人, 前田 和孝, 関 和彦: 巧緻運動中ラット頸髄からの高密度記録. 第 18 回 Motor Control 研究会, 大阪, 8.24, 2024
 - 8) Kosugi A, Kudo M, Inoue K, Takada M, Seki K: Optogenetic manipulation of peripheral sensory nerve activity: facilitation and suppression through ChR2 and eNpHR3.0. 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.24, 2024
 - 9) Maeda K, Egawa S, Kosugi A, Yaron A, Seki K: Population Neuronal Coding and Synchronized Patterns in the Cervical Spinal Cord During Voluntary Reaching Movements. 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.25, 2024
 - 10) Yoshida J, Kikuta S, Hasegawa W, Kubota S, Seki K: A contrasting pattern of sensory attenuation between old- and new M1 during primate voluntary. 第 47 回日本神経科学大会, 福岡, 7.26, 2024
 - 11) Yagihara H, Takeuchi T, Saito Y, Minakawa EN, Seki K: Young 5XFAD mice recapitulate the biofluid biomarker changes of preclinical Alzheimer's disease. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 2024
 - 12) 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症状出現を早期化させ病理を悪化させる. 第 77 回日本自律神経学会総会, 京都, 10.25-10.26, 2024

(4) その他

- 1) Seki K: Neuronal mechanism of somatosensory gain modulation during voluntary movement. School of Biomedical Sciences Research Day 2024, the Chinese University of Hong Kong. 香港, 6.12, 2024

3. 班会議発表

- 1) 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 8 回深奥質感領域班会議, 京都, 9.25, 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) 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
- 3) 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
- 4) 日本医療研究開発機構 (AMED) 脳神経科学統合プログラム (中核拠点) 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 研究分担者 関 和彦
- 5) 日本医療研究開発機構 (AMED) 脳神経科学統合プログラム アルツハイマー病研究に資するモデル動物基盤の開発研究分担者 関 和彦
- 6) 科学研究費補助金 (挑戦的開拓) 超多チャンネル細胞活動記録法による哺乳類脊髄歩行リズム発生器の全容解明 研究代表者 関 和彦
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 日本医療研究開発機構 (AMED) ムーンショット型研究開発事業 脳を守り，育て，活かす，睡眠によるライフコースアプローチ 研究分担者 皆川 栄子
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 科学研究費補助金（基盤研究（B））認知症の混合病理進展プロセスに対する睡眠の寄与の解明 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パレント 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
- 18) 学術研究助成基金助成金（若手研究）神経生理学の進化：哺乳類の腕の運動について 研究代表者 江川 史朗

14. 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6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。

III. 社会的活動

- 1) 山本室長は、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会会長として同協議会の運営に携わった。また、厚生労働省が主催する動物実験管理者等研修会において2講義を担当し、国内研究機関での適切な動物実験実施に貢献した。

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。

【2024 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 淳志, 阿久戸 美咲, 宮浦 真愛, 佐久間 直樹,
遠藤 柚月, 長尾 尚恵

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：実験動物としてのコモンマーモセットを考える（飼育・繁殖について）

日本実験動物技術者協会第 50 回関東支部懇話会シンポジウム（川崎市産業振興会館）

3.1.2025

(2) 国際学会

(3) 一般学会

(4) その他

V . 競争的研究費獲得状況
(研究費種目名)

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、橋戸は委託業者、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
(併 任 研 究 員) 北村 真吾
(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。使用目教育と再教育は本年度も引き続きリモートで行った。廃棄物の引渡しは令和 7 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 1 本、不燃物ドラム缶 1 本、焼却用ヘパフィルター 6 枚、焼却用プレフィルター 6 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、および薬物依存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、および市販薬の動態解析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, Harada R, Kumamoto T, Furumoto S: [^3H]PiB was not a useful radio ligand for the binding assay using magnetically isolated myelin, 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Hamburg, Germany, October 19-23, 2024.

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. 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6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、ブタ飼育を開始した。令和7年3月6日の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、総合実験動物棟の「防災マニュアル」作成について報告がなされた。また、自由討論ではブタモデルの有用性等について活発な意見交換が行われた。令和6年度中に実施された研究課題は8題であった。令和7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、西窪 航、今村 道博、峰岸 かつらと青木 吉嗣である。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、12回の委員会を開催した。備品購入を含めた必要物品の調達、施設内の漏水や設備の不具合への対応、麻疹ワクチン接種時の取り扱い等について審議し、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(三村疾病研究第三部室長、荒木疾病研究第五部部長、一戸微細構造研究部長、井上病態性化学研究部室長、小杉モデル動物開発研究部室長、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)

R I 委員会

登 録 人 数： 61人(昨年度：56人)。

使 用 R I 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 ^{18}F が前年度からわずかに減少したが ^{11}C は増加しており、一年を通してPETの撮像実験が行われた。

定期検査等：予防規程の改定に伴い細則の改定を行った。

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 MB q)

核種	R5 年度 (2023)	R6 年度 (2024)	増減
^{32}P	0.0	0.0	0.0
^3H	65.9165	20.635	-45.2815
^{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	0.14	0.22	0.08
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
年間総使用量 (本館)	66.0565	20.855	-45.2015
^{11}C	797,443.2	997,104.5	199,661.3
^{18}F	483,570.0	466,372.0	-17,198
年間総使用量 (動物画像)	1,282,013.3	1,463,476.5	182,463.3

放射線業務従事者数

R5 年度 (2023)	56 人	(年度末人数)
R6 年度 (2024)	61 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 号館に設置された電子顕微鏡施設の利用に関する事項を審議・決定する委員会である．また，神経研究所内の研究者に対し，電子顕微鏡を用いた研究に関する教育，助言，トレーニング，および共同研究を推進する役割を担っている．令和 6 年度も引き続き，電子顕微鏡の操作に熟達し脳科学にも精通した境博士および微細構造研究部の一戸が本業務を担当した．なお，境博士は電子顕微鏡装置のメンテナンスも兼任している．本年度は，電子顕微鏡を用いた病態生化学研究部との共同研究の成果が，Nature Communications 誌に掲載された (Dewa et al., 2024)．病態生化学研究部，疾病二部，疾病六部との共同研究が遂行された．

(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っている。今年度は「組換え DNA 実験安全講習会」をオンデマンド方式で開催した。令和 6 年度申請され承認を受けた課題は新規課題 3 件で、継続課題 28 件であった。また令和 6 年度中に変更申請された課題は 17 件であった。令和 6 年 4 月時点での委員は、橋本唯史、井上高良、大木伸司、若月修二、本橋紀夫、田辺章吾、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

NCNP 情報委員会が定める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、情報管理室と連携して、接続端末の管理業務を行うとともに、情報セキュリティ自己点検を通して、セキュリティ意識の向上に努めた。また、リモートアクセス環境の整備、Web 会議システムの環境整備、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。特殊化学物質の廃液保管庫の使用方法等に関する問い合わせに対応し、特殊化学物質の取り扱いに関する指導を行った。

（特殊化学物質管理委員会委員長 村松 里衣子）

動物画像研究推進委員会

動物画像解析施設では、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。

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2年目であったが大きな問題はなく、予定していた合成をすべて遂行することができた。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、保守契約を結ばず、点検のみの契約としてしていたが撮像不能となるトラブルは生じなかった。

撮像実績に関しては、今年度は100件と前年度から増加した。これはホットラボの合成環境を整えたことによって合成装置二台体制となり、半減期の長い[18F]トレーサーも短期間で提供できるようになり、ユーザーの撮像希望に応えられた結果と思われる。使用動物は、マウス・ラット、マーモセットで、安定した PET 撮像実験を行う環境が整っている。昨年度末に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ている。

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

本年度には動物画像解析施設を利用して疾病研究第三部、疾病研究第4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
2020	42
2021	135
2022	116
2023	84
2024	100

（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13件、変更申請31件、継続申請（変更を含む）32件の計76件について審議を行った。慎重に審査を行った結果、

修正を要するものがあったが、適正と判断された課題に関して、実施機関の長である神経研究所長へ具申し承認を受けた。また、自己点検及び評価を実施し、神経研究所長から評価結果の承認を受けた。令和6年10月3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7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、小山 隆太、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。

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っては、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っては技術支援実績）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。 校了

2－F．国立精神・神経医療研究センター神経研究所 科研費研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

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、競争的研究資金取扱規程中「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6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 近畿大学 名誉教授	神経分野
専門委員	小枝 達也 鳥取県立総合療育センター 院長代理	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 京都大学学術研究展開センター特定教授 (12/31 まで) 京都大学総合研究推進本部 参与 特定教授 (1/1 から)	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 名誉教授	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 6 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	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 薬物依存研究部	部長	松本 俊彦	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 地域・司法精神医療研究部	部長	藤井 千代	8,290,000	〃	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 公共精神健康医療研究部	部長	黒田 直明	7,070,000	〃	4
	4-4	神経発達症の多様性の基盤となる病態解明と個別性に応じた治療法の開発と普及	精神保健研究所 知的・発達障害研究部	室長	江頭 優佳	3,000,000	〃	4
	4-5	持続可能で先進的かつ適切でて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 てんかん診療部	副院長、部長	中川 栄二	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 疾病研究第七部	部長	本田 学	19,510,000	〃	10
2 年度班	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	〃	12
	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	〃	23
	5-6	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	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	〃	26
	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	〃	14
	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	〃	12
初 年 度 班	6-1	精神疾患の発症および再発の予防に関連するリスク・防御因子の解明に向けた神経生物学、心理社会学的研究	精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部	部長	住吉 太幹	52,230,000	令和 9 年 3 月	8
	6-2	認知行動療法と社会機能改善に関する包括的研究	認知行動療法センター (CBT)	センター長	久我 弘典	9,290,000	〃	9
	6-3	Quality Indicator を用いた医療の質向上プログラムの開発と効果研究	精神保健研究所	所長	張 賢徳	6,500,000	〃	3

	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)
初年度班	6-4	認知症患者修飾薬の臨床実用に関するレジストリ支援研究	神経研究所	所長	岩坪 威	17,090,000	〃	11
	6-5	病態に基づく神経難病の臨床エビデンス創出	病院 脳神経内科診療部	部長	高橋 祐二	22,500,000	〃	11
	6-6	小児期発症神経疾患の成人期移行を見ずえた治療と社会参加を促進するための研究	病院 小児神経診療部	医長	本橋 裕子	9,500,000	〃	10
	6-7	NCNP バイオバンクの拡充・標準化と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) バイオリソース部	部長	服部 功太郎	16,920,000	〃	6
	6-8	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	〃	17
	6-9	ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経筋疾患の病態解明	神経研究所 病態生化学研究部	部長	星野 幹雄	25,810,000	〃	17
	6-10	精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化と臨床応用に関する研究	病院 放射線診療部	部長	佐藤 典子	15,910,000	〃	7
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 39 号 (通巻 47 号) 令和 6 年度

発 行 令和 7 年 3 月 31 日
発行者 岩 坪 威
編集者 一 戸 紀 孝
印 刷 株式会社アトミ

(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
