

国立精神・神経センター
神経研究所年報

第24号 (通巻32号)

平成21年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

————— 2009 —————

国立精神・神経センター
神 経 研 究 所 年 報

第 24 号 (通卷 32 号)

平成 21 年度



国立精神・神経センター 神経研究所 平成22年3月10日

目 次

I. 神経研究所の概要	
1. 概 要	1
2. 国立精神・神経センター神経研究所組織 (表1)	3
3. 平成21年度神経研究所構成員 (表2)	4
4. 平成21年度神経研究所セミナー及び講演会 (表3)	10
5. 平成21年度神経研究所研究発表会 (第31回) (表4)	11
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	21
2. 疾病研究第二部	36
3. 疾病研究第三部	46
4. 疾病研究第四部	57
5. 疾病研究第五部	66
6. 疾病研究第六部	71
7. 疾病研究第七部	74
8. 診断研究部	79
9. 微細構造研究部	85
10. 代謝研究部	88
11. 免疫研究部	94
12. 遺伝子工学研究部	105
13. 遺伝子疾患治療研究部	110
14. モデル動物開発部	121
15. 実験動物管理室	127
16. ラジオアイソトープ管理室	129
III. 委員会	133
IV. 別 項	
1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領	153
2-A. 国立精神・神経センター神経研究所併任研究員運営要領	155
2-B. 国立精神・神経センター神経研究所客員研究員に関する内規	156
2-C. 国立精神・神経センター神経研究所外来研究員・外来研究補助員に関する内規	157
2-D. 国立精神・神経センター神経研究所研究生・研究見習生内規	158
2-E. 国立精神・神経センター神経研究所特任研究員に関する内規	160
2-F. 国立精神・神経センター神経研究所科研費研究員に関する内規	161
2-G. 国立精神・神経センター神経研究所訪問研究員に関する内規	162
3. 国立精神・神経センター神経研究所勤務心得	163
4. 精神・神経疾患研究委託費取扱規定	164
5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員	167
6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会事前評価部会員	168
7. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員中間・事後評価部会員	169
8. 平成21年度精神・神経疾患研究委託費研究課題	170

I 神経研究所の概要

1. 概 要

1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は昭和 53 年 4 月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を目ざして 8 部 16 室の構成で開所された。昭和 61 年 10 月 1 日、国立武蔵療養所は千葉県市川市にある国立精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器センターに続く第 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 (National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP) に昇格した。その際に国立武蔵療養所神経センターは現在の神経研究所 (National Institute of Neuroscience, NIN) と改名し、組織も 14 部 35 室 2 管理室体制に拡張された。以来 30 年余り、神経研究所は所員のたゆまぬ努力によって着実に発展し、国内で最も活性のある研究所の一つと評価されている。これは平成 7 年に科学技術庁 (現文部科学省) から中核的研究拠点 (Center of Excellence, COE) に指定され、精神・神経難病の病因・病態の解明と治療法の開発に関する分子細胞生物学的研究が推進されたことが大きな原動力となっている。最近になり国内外を問わず、脳とこころの科学研究が重要視され始めており、本研究所でも研究手法として生理学や画像解析を積極的に取り入れたり、実験動物も霊長類を用いる等、この流れにすみやかに対応している。又、昨今橋渡し研究や臨床研究の重要性が増していることから、平成 22 年度からの独法化も睨みつつ、病院と研究所の連携を更に推進すべくトランスレーショナル・メディカルセンターや脳病態統合イメージングセンターの設置など体制を整えている。

2. 研究所の施設

研究所の施設は約 8000 m²の本館, 約 4000 m²の 2 号館, 約 3000 m²の実験動物研究施設の 3 棟から成っていたが、平成 12 年度には約 1800 m²の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・細胞生物学的研究の基盤が拡大した。平成 15 年度からは実験動物研究施設および霊長類飼育研究施設の機能強化を目的とし、中型実験動物棟の増改築が行なわれ、総合実験動物棟として生まれ変わった。さらに、平成 16 年度には精神保健研究所の移転のため新しい研究所 3 号館が建設された。これにより精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を生物学から社会医学に至るまでの総合的な観点から研究できる、世界に類をみないスケールの大きいナショナルセンターへの発展が期待される。

3. 研究所の組織

神経研究所は指定職 1 名, 研究職 48 名から成り、14 部 35 室及び実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室から構成されている。この 23 年の間に優秀な部長と室長が多数着任し、研究指導者も若返り、更に大きな発展が期待できる。

また、神経研究所は非常に開放的で外部から多くの研究者を集めている。その主なものとして流動研究員制度があり、定員 45 名に及ぶ若手研究員が活躍している。その他に、学術振興会特別研究員、さきがけ研究員、ポストミレニアムプロジェクト研究員、脳科学研究リサーチレジデント、さらに、研究生、併任研究員、客員研究員などを加えると 200 余名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。研究者を受け入れている外部機関として最も多数なのは東京の大学であるが、北海道大学から鹿児島大学に至るまで全国から多くの人々が集まっている。神経研究所は外に対して単に開放的であるというだけではなく、実質的な大学院大学としても機能しており、事実平成 16 年度からは早稲田大学理工学部、又、平成 18 年度からは東京医科歯科大学難治研究所、さらに平成 21 年度からは山梨大学との連携大学院が正式に開始された。

このように本研究所は若手研究者の教育の場ともなっており、国内のみならずアメリカ、ドイツ、中国、韓国、フィリピンなど諸外国からの留学生（研究員）も受け入れている。またハーバード大学、マックスプランク研究所、パスツール研究所など海外の研究機関との共同研究も盛んである。

研究所を活性化するために最も大切なことの1つは研究者の流動化により柔軟で競争的な研究環境を実現することであるが、このため平成15年度から室長の5年任期付採用制度を導入した。平成21年度末までにこの制度により採用された室長は27名にのぼり、研究所の活性化に多に貢献している。

4. 研究業績

研究所の最も重要な任務は定められた専門領域において卓越した業績を残し、その成果を社会に還元することである。神経研究所の場合には精神・神経・筋・発達障害という四本の柱の基盤研究における高い質と多くの論文を発表している。量としては、年平均150篇程度の英文原著論文と多くの英文総説がある。近年、論文の質が重視され、いわゆるインパクトファクターの高い雑誌に出すことが評価される傾向にあるが、これについても神経研究所はNature等の一流雑誌、Ann Neurol等の一流臨床雑誌への掲載をはじめ常に高いレベルを保っている。

本年の研究成果は各部の研究業績の中に研究紹介としてまとめられている。年間を通して発表された論文のうち優れたものを表彰しているが、本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、Nature Medicine 15: 690-695, 2009(疾病研究第一部)、PNAS 106(2): 647-652, 2009(疾病研究第三部)が選ばれた。また、年度末に研究成果の発表会を行うが、口頭発表部門の最優秀研究発表賞には「核内受容体を標的とした新規自己免疫疾患制御法の探索」(免疫研究部)、優秀研究発表賞には「多彩な発達障害の原因遺伝子ARXの3遺伝子変異の表現型解析」(疾病研究第二部)、又、ポスター発表部門では「TDP-43を発現する新規ALSモデルショウジョウバエの樹立」(疾病研究第四部)、「霊長類中枢神経系への遺伝子導入：アデノ随伴ウイルスベクターによる神経細胞への順行性および逆行性感染」(モデル動物開発部)、更に、将来への期待賞には「超小型開放型ポジトロン断層撮影装置PET-Hatの開発」(疾病研究第七部)が選ばれた。これらの自己評価は研究所の活性化に大きく貢献している。

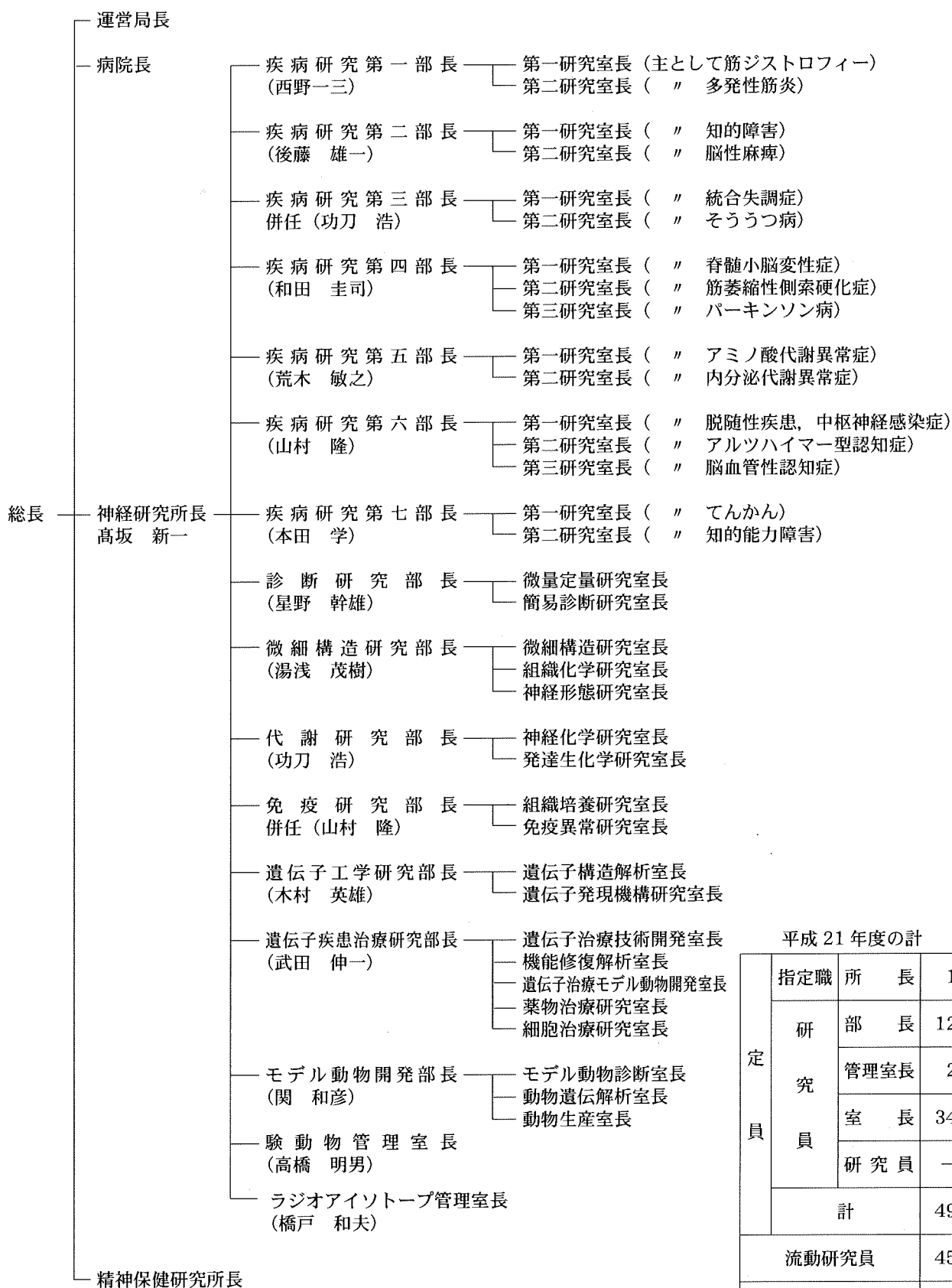
最近では、学術論文に加えて特許の取得も研究所の業績の一つである。神経研究所からの特許申請の数は年々増加傾向にある。これはヒューマンサイエンス振興財団(TLO)およびセンター内部の政策医療企画課のバックアップ体制に負うところが大きい。

外部資金の導入については、文部科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金はもとより、ポストミレニアム研究事業等、再生医療の実現化プロジェクト、創薬バイオマーカー探索研究事業、戦略的創造研究推進事業等、多くの研究費を獲得している。

平成22年3月

国立精神・神経センター神経研究所
所長 高坂 新一

2. 国立精神・神経センター神経研究所組織（表1）



平成 21 年度の計

定員	指定職	所 長	1	
	研究員	部 長		12
		管理室長		2
		室 長		34
		研究員		-
計			49	
流動研究員			45	
賃 金			5	
合 計			99	

3. 平成 21 年度 神経研究所構成員 (表 2)

部 名	部 長	室	長	併任 研究員	客員 研究員	流動 研究員	特任 研究員等	○センター研究員 センター研究助手	訪問 研究員	外 来 研 究 員 ○ 補 助 員	研 究 生 ○ 研 究 見 習 生	研 究 歴 上
疾病研究第一部	西野 一三	林 由起子 野口 悟		南 成祐 大矢 寧	浅田 知栄 作田 亮一 平澤 恵理 水野 裕司 村上 信行 杉江 和馬	本田 真也 毛塚 悦子 三橋 弘明 梁 文貞 (8/1 ~)	金子 加奈子 松田 悠	○センター研究員 石崎 律子 (~4/30)	肖興軍 (~7/8)	May Christine V.Malicedan ○久野 かほる ○小川 恵 ○石崎 律子 (5/1 ~)	大熊 彩 岡田 麻里 三橋 里美 曾根 翠 館沢 薫 村上 てるみ 門間 一成 梁 文貞 (~7/31) 池田 洋一郎 富永 佳代 秋山 千枝子 圓谷 理恵 徳富 智明 北 史子 (4/9 ~) 漆葉 章典 (6/18 ~) Zhihon Shi (1/1 ~) 葛野 直樹 (1/4 ~) 佐藤 孝俊 (1/25 ~) ○百田 敏治 (10/15 ~) 安田 裕隆 (8/1 ~)	大西 美恵子 久禮 友理子 岩沢 和 橋松 富美枝 (~8/31) 船渡 文子 大森 理恵子 (~H22 2/25) 山屋 朝子 (8/5 ~) 吉川 具美 (9/17 ~) 加賀 志保 (2/15 ~)

部 名	後藤 雄一	部 長	伊藤 雅之 井上 健	室 長	伊藤 雅之 井上 健	併任研究員	稲垣 真澄 井上 祐紀 小牧 宏文 斎藤 義朗 中川 栄二 中澤 一治 肥田 昌子 (6/1～)	客員研究員	朝田 隆 久保田 健夫 中田 和人 水口 雅	流動研究員	晶山 英之 守村 敏史 松島 雄一 (8/1～)	特任研究員等 ○科研費研究員	○センター研究員 ○センター研究助手 加藤 万由子 (～ H22.1/31) 園池 芳子	訪問研究員		外來研究員 ○補助員	伊藤 享子 金子 典 竹田 武弘 (5/18～) ○大科 京子 ○澤野 由枝 ○山下 典夫 ○渡邊 莊子	研究員	秋田 真琴 池上 弥生 江藤 隆範 大澤 麻紀 喜多 俊二 刑部 仁美 出口 真美子 西垣 裕 三牧 正和 澤 佳世 肥田 昌子 (～ 5/31) 松田 芳樹 齋藤 貴志 小林 賢光 榎原 崇文 竹下 絵里 Soung Jung Kim (5/1～5/31) 田中 有佳子 (6/1～) 北村 真吾 (5/1～) 安田 有理 (7/1～8/31) 渡邊 真紀子 (5/1～) 角田 美穂 (9/1～10/30) 芦原 有美 (11/1～12/31) 岸 菜々美 (12/14～) 高橋 秀弘 (12/17～) 榎 麻希 (1/1～2/28) 久鬼 一郎 (3/1～) 御厨 小百合 (3/1～)	研究 生	○研究見習生		研究 歴 上	熊谷 昭六 武井 淳子 山本 良子 (～ 9/17) 北村 邦夫 (～ 9/30) 有馬 恵里子 青柳 直子 (～ 12/31) 藤井 八重子 (10/5～) 余 荔華 (11/24～) 坂元 綾子 (H22.1/18～) 加藤 万由子 (H22.2/1～)
-----	-------	-----	---------------	-----	---------------	-------	---	-------	---------------------------------	-------	-----------------------------------	-------------------	--	-------	--	---------------	---	-----	---	------	--------	--	--------	---

部名	部	部長	室長	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	特任研究員等 ○科研費研究員	○センター研究員 研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究見習生 ○研究員	研究歴上
疾病研究第三部	功刀 浩	沼川 忠広 服部 功太郎 大田 謙秀 (1/1～)	古田 都 尾関 祐二 樋口 重和 (10/1～) 飯島 良味 (11/1～)	熊丸 絵美 (～8/31) 千葉 秀一 堀 弘明 若林 千里	安達 直樹 ○松尾 淳子 (7/17～)	○センター研究員 研究助手 古賀 賀恵 (6/1～)				飯島 良味 内山 博文 藤井 崇 Misty C. Richards ○山本 宣子	ユン・ヒョジン (1/8～2/18) PLANTE Aurélie (～6/5) 二宮 碧 トルガン・トルス 北澤 裕美 児玉 真子 櫻田 ゆう 村居 由貴 (7/1～) 石田 一希 (8/1～) 岡村 滋子 (8/1～) 篠山 大明 (10/1～) 平石 敦子 (11/9～) ○野添 健太 (7/1～)	橋倉 都 渡邊 由佳 木下 裕紀子 須藤 志保 松尾 淳子 (～7/16) 白澤 桃子 (～9/25) 川木 由美子 熊丸 絵美 (9/1～11/30) 田中 治子 (7/1～)
疾病研究第四部	和田 圭司	関口 正幸 鈴木 泰行 永井 義隆 株田 智弘 (3/1～)	安藤 哲也 松田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 高松 功 大和 滋 (5/1～) 有賀 元 (5/1～) 斎藤 顕宣 (6/1～)	鈴木 マリ 土屋 幸弘 株田 智弘 ボヒエルヘレナ明子	○藤掛 伸宏	紺谷 千穂 志藤 昌子 藤田 寛美 原 佳子				青山 千裕 公文 麻美 丸岡 貴司 戸塚 祐介 古田 晶子 中垣 盛子 李 斯 (7/1～) ○小林 由美子 ○東 麻衣子 ○山田 大輔 ○紙永 涼子 (5/13～)	青尾 直也 神谷 裕子 高橋 弘 竹尾 仁良 藤本 陽平 後藤 章子 三井 文史 岡本 佑馬 宮島 萌子 山田 美佐 東 晋二 秋武 義治 与那嶺 龍二 株田 千華 岩井 孝志 斎藤 勇二 三村 香樹 長嶺 聖史 柳松 文子 (5/1～) 篠崎 綾子 (9/21～) 藤原 悠紀 (10/13～) ○山根宏志	菊池 泰枝 岡田 知子
疾病研究第五部	荒木 敏之	桃井 隆 船野美成子 若月 修二	齋藤 文典 (8/1～) 八幡 直樹 (8/1～11/30)	高田 仁美 富樫 和也 山本 香織 藤田 恵理子 (～4/30) 三枝 智香 (5/1～)	島崎 由美子 荒木 弥生 北山 雅子 ○八幡 直樹 (～7/31) ○齋藤 文典 (～7/31) 藤田 恵理子 (5/1～)					代 紅梅	徳水 慎治 牧野 匡利 田辺 裕子 藤原 裕士 三枝 智香 (～4/30)	尾関 里美 山田 由紀子 小野寺 弥生

部 名	部 長	室 長	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	特 任 研 究 員 等 ○ 科 研 費 研 究 員	○ セ ン タ ー 研 究 員 セ ン タ ー 研 究 助 手	訪 問 研 究 員	外 來 研 究 員 ○ 補 助 員	研 究 生 ○ 研 究 見 習 生	研 究 履 上
疾病研究第六部	山村 隆	荒木 亘 (若月 修二) (大木 伸司)			本木 和美		篠崎 綾子 (~8/31)			織田 彰子	
疾病研究第七部	本田 学	花川 隆 森本 雅子	福井 裕輝	宮本 順 八木 玲子 坂井 克之 片桐 祥雅 花島 律子 宇川 義一 田中 恒志 大須理英子 (1/1~)	小俣 圭 Charles Sayo Dasalla (12/1~)	上野 修 金子 瑛士	赤迫 こずえ			細田 千尋 武田 欽敏 大塩 りつ 権藤 元治 吉村 菜穂子 設楽 仁 志田 和也 濱田 雅 持永 新 笠原 和美 田中 智子 (6/1~) 兒玉 直樹 (6/16~) 吉村 奈津江 (11/16~) 武田 湖太郎 (12/1~) 相原 孝次 (12/1~) 薩摩 有菜 (1/16~) ○三塚 美愛 (6/1~3/31) ○塩見 昌也 (2/1~3/31)	
診断研究部	星野 幹雄	増山 典久 井上 高良			早瀬 三木子 長岡 麻衣 (~3/31) 堀 啓 (5/1~)		高山 明美		○浅見 淳子	寺川 洋平 藤山 知之 山田 真弓 (~3/31) 國本 正子 (~3/31) 江草 早紀 大輪 智雄 瀬戸 裕介 井上由紀子 熊ノ郷 晴子 (~3/31) 荻野 孝史 (4/1~5/30) ○清水 美希 (~3/31) ○西原 有紀 (2/9~)	角戸 美子 (12/7~3/31)
微細構造研究部	湯浅 茂樹	藤井 秀太 諸根 信弘 (H22.1/31) 田谷 真一郎		中村 俊	和久井 文 (~11/30) 伊早坂 智子 (~12/31)		○河野 朋子 加藤 裕子 鎌形 雄美子		木森 義隆	小柴 満美子 有馬 美歩 (4/6~)	

部 名	部 長	室 長	室 長	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	特任研究員等 ○科研費研究員	○センター研究員 センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究見習生	研究 歴 上
代謝研究部	功刀 浩	内野 茂夫 大澤 圭子	和秀 研 高松 一行 奥野 孝枝 赤澤 智宏	井上 和秀 中嶋 一行 奥野 孝枝 赤澤 智宏	稲田 裕子 (~3/31) 和賀 央子 難波 隆志 (~8/31) 佐柳 友規	小澤 習子 水野 美歩 山口 広美 (1/1~) Gabrielle Dicomite (3/1~)	鈴木 恵理			○伊崎 絵美子 ○恩藤 由美子 (~3/31) ○中村 泰子		
免疫研究部	山村 隆 (兼任部長)	三宅 幸子 荒浪 利昌 大木 伸司	佐藤 雅一 田川 朝子 宮本 勝一	佐藤 雅一 田川 朝子 宮本 勝一	市川 大樹 宮崎 雄生 千葉 麻子 (~8/31) Lala Sarvito (6/1~11/30) 吉村 元 (7/1~)	○任海 千春				Bon Raveney 千葉 麻子 (9/1~) ○古澤 雅子 ○山口 広美 (~12/31) ○小松 佐代子 (6/1~6/30) ○佐久間 巴美 (7/13~) 石田直子 (1/4~) 前田康美 (1/4~) 阿部典子 (1/12~)	島村 道夫 千原 典夫 能登 大介 佐藤 和貴郎 (4/1~4/30) 富田 敦子 吉村 元 (4/1~6/30) 小口 翔 (5/1~) 黒羽 野百合 (8/1~) 野口 真行 (11/1~)	石田 直子 (~12/31) 前田 康美 (5/1~12/31)
遺伝子工学研究部	木村 英雄	北條 浩彦 中村 昭則 (~9/30) 永田 哲也 (11/1~3/31)	若尾 義人 土方 貴雄 藤井 洋子 湯浅 勝敏 石井 亜紀子 深田 宗一郎 横田 俊文 山本 修平 西村 利比古 中村 亮平 中村 昭則 (10/1~)	三上 義礼 大隅 貴美子 高橋 理貴		木村 由佳 庄山 敦子 (~7/31) 小林 さゆり				枝 重希子	大西 悠亮 (~11/30)	吉田 満史子 (~3/31)
遺伝子疾患治療 研究部	武田 伸一	今村 道博 鈴木 女子 岡田 尚巳 澁谷 典広 中村 昭則 (兼任) (~9/30) 永田 哲也 (兼任) (11/1~) 渋谷 典広	若尾 義人 土方 貴雄 藤井 洋子 湯浅 勝敏 石井 亜紀子 深田 宗一郎 横田 俊文 山本 修平 西村 利比古 中村 亮平 中村 昭則 (10/1~)	青木 吉嗣 喜納 裕美 (~6/30) 永田 哲也 (~10/31) 岡田 浩典 (5/1~)	増田 智 原野 千加 王 健 吉田 幹晴 小野 悠介 (3/1~)	中川 良子 星野 久美 川西 桂子 若月 明香 (3/16~)			笠原 優子 澤田 正義 (~9/30) 本橋 紀夫 (~8/31) 喜納 裕美 (7/1~) ○湯野 栄子 (5/1~) ○竹内 和子 (7/7~)	木下 和枝 (~8/31) 鈴木 直輝 小林 正典 高橋 永幸 齋藤 崇 伊藤 尚基 谷端 淳 弓削田 直子 高野 裕史 藤原 玲奈 瀨川 亮 清水 裕子 兼先 宏典 柳澤 美智子 (~10/2) 石原 聡 (7/7~9/30) 林地 のぞみ (10/1~) 三原 弘 (10/28~12/31) 堀内 真千子 (12/1~)	竹内 和子 (~7/6) 中込 由美 (~4/28) 真嶋 奏子 (3/1~)	

部 名	部 長	室 長	併任 研究員	客員 研究員	流動 研究員	特任 研究員等 ○科研費研究員	○センター研究員 センター研究助手	訪問 研究員	外來 研究員 ○補 助 員	研 究 生 ○研究見習生	研 究 履 上
モザル動物開発部	高坂 新一 (事務取扱) 関 和彦 (10/1～)	石橋 英俊 泉 明宏 中原 深	武井 智彦 (12/1～)	齋藤 慈子 松本 隆 内田 克樹 中村 克樹 川島 浩登 関 和彦 (7/21～)	横山 修 (～4/30) 本橋 秀之 大屋 知徹 (10/1～) 金 祉希 (10/1～)	丹野 順子	藤岡 トミエ (～1/31) 堀越 奈美 (～10/31) 渡邊 茜 (～10/31) 荒木 明子 (11/2～) 三村 京子 (11/4～) 福田 百合子 (11/12～) 平野 綾子 (3/18～)		正水 芳人 山口 智恵子	木村 公一 (1/12～) ○吉田 真奈美 ○職員 友見 ○小林 優也 (2/15～3/12) ○新藤 輝太 (2/15～3/12) ○山本 育未 (2/15～3/12) ○中島 龍介 (2/22～)	
実験動物管理室		高橋 明男			山本 和広						
ラジオアイソトープ管理室		橋戸 和夫			水野 英哉						
所長室						馬場 公恵	今澤 正興				

4. 平成21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
平成21年			
4.8	トーマス・メイヤー博士 サンテラ社, スイス	Development of idebenone for the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するイデベノンによる治療開発)	遺伝子疾患治療研究部
4.14	森下 博文 博士 ポストン小児病院, 米国	臨界期の発達障害とその回復の分子メカニズム	診断研究部
4.27	石 龍徳 博士 東北大学大学院医学系研究科 形態形成解析分野	海馬におけるニューロン新生: 胎生期~老年期まで	疾病研究第四部
6.19	マイケル コルマン 博士 バーブラハム研究所, 英国	Dissecting the regulation of axon degeneration using transgenic mice and rats (トランスジェニックマウス, ラットを用いた軸索変性の制御機構の解析)	疾病研究第五部
7.31	林 朗子 博士 精神神経科学 細胞分子医学部門	総合失調症の原因・病態としての後シナプス	疾病研究第四部
9.29	マークス ルーグ 博士 バーゼル大学, 米国	The role of mTOR signaling in the regulation of size in normal and diseased muscle (骨格筋における mTOR シグナル経路の役割)	遺伝子疾患治療研究部
11.5	西島 維知子 オハイオ州立大学医学部小児科学	Effects of neuropeptide in early postnatal brain development (脳発生・発達における神経ペプチドの役割)	疾病研究第五部
12.15	関 和彦 部長 神経研究所 モデル動物開発部	脊髄による感覚運動機能の制御と再建	診断研究部
1.15	日高 京子 博士 国立循環器病センター研究所 室長	プリオンタンパク質を表面マーカーとして用いた心筋前駆細胞の分離と解析	RI 管理室
2.25	船戸 弘正 氏 東邦大学医学部解剖学教室 微細形態分野	オレギシンからみた摂食と体重の制御	疾病研究第三部

○国際セミナー 5件

○神経研究所セミナー 5件

5. 平成 21 年度 神経研究所研究発表会 (第 31 回) (表 4)

平成 22 年 3 月 9 日(火)～10 日(水)

研究所 3 号館セミナールーム, 研究所本館会議室

<口頭発表>

平成 22 年 3 月 9 日(火)

13:00～13:10 開会の辞 神経研究所所長 高坂 新一

13:10～13:45 微細構造研究部
情動神経系の形成と機能
○湯浅 茂樹

13:45～14:15 遺伝子疾患治療研究部
骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され、
タンパク質合成・分解の制御を介して筋肥大を促進する
○伊藤 尚基¹, 工藤 明¹, 鈴木 友子, 武田 伸一
¹ 東京工業大学大学院 生命理工学研究科 生命情報専攻

14:15～14:45 疾病研究第四部
母子間バイオコミュニケーション研究
—環境要因が子の成長と脳機能発達に与える影響の解明に向けて—
○戸塚 祐介, 和田 恵津子, 和田 圭司

14:45～15:15 代謝研究部
細胞外 ATP によるミクログリア遊走能調節機構の解析
アデノシンシグナルによる突起伸長調節
○大澤 圭子, 佐柳 友規, 中村 泰子, 鈴木 恵里, 井上 和秀¹,
高坂 新一
¹ 九州大学大学院 薬学研究院 薬理学分野

15:15～15:25 休憩

15:25～15:35 ラジオアイソトープ管理室
本年度の R I 管理業務について
○橋戸 和夫, 石田 浩子, 西村 桂子, 新田 悦子

15:35～16:05 疾病研究第一部
TMEM43 mutations in EDMD patients

○ Wen-Chen LIANG, Hiroaki MITSUHASHI, Etsuko KEDUKA, Ikuya NONAKA, Satoru NOGUCHI, Yukiko K. HAYASHI, Ichizo NISHINO

16:05 ~ 16:25 疾病研究第六部

Reticulon 3 の β アミロイド蓄積に対する抑制効果：アルツハイマー病モデルマウスを用いた検討

○荒木 互, 織田 彰子¹, 本木 和美, 服部 功太郎², 伊藤 雅之³, 湯浅 茂樹⁴, 小西 吉裕⁵, 玉岡 晃¹, 辛 龍雲⁶, 荻野 晃一⁷

¹筑波大学神経内科, ²疾病研究第三部, ³疾病研究第二部, ⁴微細構造研究部, ⁵鳥取医療センター, ⁶東北大学病態神経学分野, ⁷大塚製薬 Qs' 研究所

16:25 ~ 16:55 モデル動物開発部

霊長類の把握運動制御における脊髄介在ニューロンの役割

○武井 智彦^{1,2}, 関 和彦¹

¹モデル動物開発部, ²実験動物管理室

16:55 ~ 17:25 疾病研究第七部

パイリンガル神経基盤の多次元イメージング研究

○細田 千尋¹, 花川 隆, 田中 悟史, 成相 直¹, 大野 喜久郎¹, 本田 学

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程脳神経機能外科学

平成 22 年 3 月 10 日 (水)

09:00 ~ 09:30 疾病研究第二部

多彩な発達障害の原因遺伝子 *ARX* の 3 遺伝子変異の表現型解析

○伊藤 亨子, 大澤 麻記, 伊藤 雅之, 北村 邦夫, 後藤 雄一

09:30 ~ 10:00 遺伝子工学研究部

脳・血管における硫化水素生産酵素の探索

○渋谷 典広, 三上 義礼, 石上 磨里, 田中 真紀子, 木村 由佳, 小笠原 裕樹¹, 吉田 幹晴², 兎川 忠靖¹, 石井 一行¹, 木村 英雄

¹明治薬科大学, ²遺伝子疾患治療研究部

10:00 ~ 10:30 免疫研究部

核内受容体を標的とした新規自己免疫疾患制御法の探索

○大木 伸司, ベン レイバニー, 吉村 元, 山村 隆

10:30 ~ 10:40 休憩

10:40 ~ 11:10 疾病研究第五部

神経過剰刺激によって誘導される変異型 SOD1 毒性

○館野 美成子, 荒木 敏之

11:10 ~ 11:40 診断研究部

bHLH型転写因子 Atoh1 と Ptf1a の後脳神経発生における役割と発現制御機構の
解明

○山田 真弓^{1,2}, 藤山 知之^{1,2}, 田谷 真一郎¹, 大輪 智雄^{1,3},
鍋島 陽一², 星野 幹雄¹

¹ 診断研究部, ² 京都大学医学研究科, ³ 東京医科歯科大学

11:40 ~ 12:10 疾病研究第三部

フェンサイクリジンによる大脳皮質神経細胞のシナプス減少に, BDNF の分泌阻
害が関与する

○安達 直樹¹, 沼川 忠広¹, 熊丸 絵美¹, 伊丹 千晶²,
仙波 りつ子³, トルグントルスン^{1,4}, 功刀 浩¹

¹ 疾病研究第三部, ² 埼玉医大 生理学, ³ 理研 脳センター, ⁴ 東京医大 病理学

12:10 ~ 12:20 実験動物管理室

小型実験動物研究施設平成 21 年度の運用状況等について

○高橋 明男, 山本 和弘, 田村 澄子, 片山 幸枝

<ポスター発表>

平成 22 年 3 月 10 日 (水) 14:00 ~ 17:00 質疑応答時間

疾病研究第一部

P01 Becker Muscular Dystrophy with Rimmed vacuole

○ Kazunari Momma, Satoru Noguchi, Yukiko K Hayashi, May C V Malicdan,
Narihiro Minami, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino

P02 Choline kinase beta 欠損による, 巨大ミトコンドリアを伴う筋ジストロフィーモデルマウスの
ミトコンドリア機能解析

○三橋 里美¹, 畠山 英之², 唐橋 美奈子³, 幸村 知子³, 野口 悟¹,
林 由起子¹, 埜中 征哉¹, 中川 靖一³, 後藤 雄一², 西野 一三¹

¹ 精神・神経センター神経研疾病研究第一部, ² 同疾病研究第二部, ³ 北里大・薬学部・衛生
化学

P03 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーモデルマウスを用いた新規糖化合物による治療研究

○徳富 智明, メイクリスティン マリクダン, 野口 悟, 林 由起子, 埜中 征哉,
西野 一三

疾病研究第二部

P04 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究

○井上 健, 守村 敏史, 余 荔華, 有馬 恵里子, 小坂 仁¹, 黒澤 健司¹, 高梨 潤一², 山本 俊至³, 岩城 明子⁴

¹神奈川県立こども医療センター, ²亀田メディカルセンター, ³東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート, ⁴九州大学生体防御研究所

P05 Cytochrome c oxidase 欠損症による重篤なミトコンドリア機能異常

○ 畠山 英之, 澤 佳世, 喜多 俊二, 後藤 雄一

疾病研究第三部

P06 健常成人における視床下部-下垂体-副腎系機能: DEX/CRH テストによる検討

○堀 弘明, 藤井 崇, 寺石 俊也, 篠山 大明, 松尾 淳子

木下 裕紀子, 川本 由実子, 樋口 輝彦¹, 功刀 浩

¹国立精神・神経センター

P07 ドーパミン受容体アゴニストカベルゴリンの抗うつ作用

○千葉 秀一, 沼川 忠広, 二宮 碧¹, 梶山 優¹, 泉 愛子², 功刀 浩

¹早稲田大学大学院先進理工学研究科 電気・情報生命専攻

²奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科細胞構造学講座

P08 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物作出の試みとシグマ1受容体アゴニスト cutamesine の影響

○二宮 碧¹, 千葉 秀一, 古田 都², 沼川 忠広, 柴田 重信¹, 功刀 浩

¹早稲田大学大学院 先進理工学研究科 電気・情報生命専攻, ²聖マリアンナ医科大学 生理学教室

疾病研究第四部

P09 UCH-L1 は CDK ファミリー蛋白質と結合し CDK の kinase 活性を増強する

○株田 智弘, 三井 丈史¹, 株田 千華, 櫻井 省花子, 内田 健康¹, 和田 圭司

¹早稲田大学大学院 先進理工学研究科

P10 TDP-43 を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立

○藤掛 伸宏, 斉藤 勇二, 横関 明男¹, 小野寺 理¹, 和田 圭司, 永井 義隆

¹新潟大学 脳研究所 神経内科学

P11 ジストロフィン欠損による中枢 GABA 作動性シナプス異常

○篠崎 綾子, 坂内 博子*, 山田 大輔, 山本 和弘**, 高橋 明男**, 御子柴 克彦*,

和田 圭司, 関口 正幸

* 理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経生物研究チーム

** 国立精神・神経センター神経研究所実験動物管理室

疾病研究第五部

P12 Regulation of autophagic degradation by intracellular pH

○ 富樫 和也, 荒木 敏之

P13 The temporal expression of the novel Foxp2 isoform lacking forkhead domain in the developing Purkinje cells.

田辺 裕子, 藤原 裕二, 藤田 恵理子, 桃井 隆 (疾病 5 部)

湯浅 茂樹 (微細形態)

疾病研究第六部

P14 β セクレターゼの脂質ラフト移行と shedding のパルミチル化による制御

○荒木 互, 久米 秀明, 本木 和美, 織田 彰子¹, 玉岡 晃¹, 亀谷 富由樹²

¹筑波大学神経内科, ²東京都精神医学総合研究所

疾病研究第七部

P15 超小型開放型ポジトロン断層撮像装置 PET-Hat の開発

○本田 学, 山本 誠一¹, 森本 雅子, 上野 修, 大橋 力²

¹神戸市立工業高等専門学校電気工学科, ²国際科学振興財団

P16 EEG-fMRI 同時計測における自発脳波と脳活動の検討

○小俣 圭, 森本 雅子, 花川 隆, 本田 学

診断研究部

P17 小脳発達制御因子に結合する候補分子のスクリーニング法開発

○大輪 智雄, 田谷 真一郎, 星野 幹雄

P18 マウス大脳皮質聴覚野に対応して発現する Cdh6 遺伝子の転写調節機序と機能解析

○江草 早紀¹, 井上 由紀子, 浅見 淳子, 星野 幹雄, 井上 高良

¹早稲田大学大学院先進理工学研究科

微細構造研究部

P19 子宮内エレクトロポレーション法を利用した放射状グリアの選択的破壊方法の開発

○加藤 怜子, 湯浅 茂樹

P20 ニワトリ網膜神経発生過程での Notch 経路による細胞周期調節因子 p57Kip2 の直接・間接転写制御

○藤井 秀太

代謝研究部

P21 発症前 ALS モデルラット脊髄におけるミクログリア凝集体の解析

○佐柳 友規, 湯浅 茂樹¹, 中村 泰子, 鈴木 恵里, 青木 正志², 割田 仁², 糸山 泰人², 内野 茂夫, 大澤 圭子, 高坂 新一

¹ 神経研究所・微細構造研究部, ² 東北大学院・医学部・神経内科

P22 軸索ガイダンス分子 Roundabout (Robo)1 の大脳皮質錐体細胞における機能解析

○権田 裕子, 関口 正幸¹, 田畑 秀典², 和田 圭司¹, 仲嶋 一範², 内野 茂夫, 高坂 新一

¹ 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第四部, ² 慶應義塾大・医学部・解剖学教室

免疫研究部

P23 多発性硬化症における新規 NKT 細胞, MAIT 細胞の動態と機能に関する研究

○宮崎 雄生, 三宅 幸子, 山村 隆

P24 骨髄細胞および末梢血単球からミクログリア様細胞への分化誘導法に関する検討

○能登 大介¹, 高橋 和也^{1,2}, 山村 隆¹, 三宅 幸子¹

¹ 国立精神・神経センター 免疫研究部, ² 独立行政法人国立病院機構 医王病院

P25 自己免疫寛容における GRAIL 分子の役割の解明

○市川 大樹, 水野 美歩, 山村 隆, 三宅 幸子

遺伝子工学研究部

P26 アストロサイト硫化水素感受性分子の探索

○大隅 貴美子, 津金 麻実子, 石上 磨里, 永井 康雄, 岩井 孝志^{1,2}, 岡 淳一郎², 木村 英雄

¹ 精神保健研究所 老人精神保健部, ² 東京理科大 薬学部

P27 硫化水素生産酵素 3MST の補因子ジヒドロリボ酸

- EDRFs としての硫化水素 -

○三上 義礼, 渋谷 典広, 木村 由佳, 小笠原 裕樹¹, 石井 一行¹, 永原 則之², 木村 英雄

¹ 明治薬科大学, ² 日本医科大学

P28 Systematic gene regulation involving miRNAs during neuronal differentiation of mouse P19 embryonic carcinoma cells

マウス P19 細胞の神経細胞分化過程における miRNA の遺伝子発現調節機構

Akiko Eda, Yoshiko Tamura, Mariko Yoshida, Hirohiko Hohjoh

枝 亜希子, 田村 美子, 吉田 満吏子, 北條 浩彦

遺伝子疾患治療研究部

P29 iPS 細胞を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの幹細胞移植治療法の検討

○瀬川 亮*, 本橋 紀夫, 矢田 英理香, 王 博, 鈴木 友子, 武田 伸一

* 東京大学総合文化研究科広域科学専攻

P30 Skipping of exons 6 and 8 of the DMD gene has been achieved in myogenic cells from an exon-7 deleted DMD patient: direct application of antisense sequences found in study with canine muscular dystrophy

○ Takashi Saito¹, Yuko Shimizu², Yoshitsugu Aoki², Toshifumi Yokota³, Tetsuya Nagata, Akinori Nakamura, Makiko Osawa¹, Shin'ichi Takeda

¹ Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

² Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental School University Graduate School

³ Center for Genetic Medicine, Children's National Medical Center, Washington DC, USA

P31 9 型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔・新生仔への遺伝子導入

○喜納 裕美, 弓削田 直子¹, 岡田 浩典, 笠原 優子, 岡田 尚巳, 武田 伸一

¹ 麻布大学獣医学部外科学第一研究室

モデル動物開発部

P32 霊長類中枢神経系への遺伝子導入:

アデノ随伴ウイルスベクターによる神経細胞への順行性および逆行性感染

○正水 芳人, 岡田 尚巳¹, 石橋 英俊, 川崎 圭祐², 長谷川 功², 武田 伸一¹, 湯浅 茂樹³, 中原 潔

¹ 遺伝子疾患治療研究部, ² 新潟大学医学部, ³ 微細構造研究部

P33 マーモセットの精緻運動課題

○土田 順子, ¹ 中村 克樹

¹ 京都大学霊長類研究所

P34 先天性脳梁無形成者における半球間機能的結合性

内田 信也, 中原 潔, 緑川 晶 (中央大), 倉岡 康治 (京大), 齋藤 慈子 (東大),

竹本 篤 (京大), 河村 満 (昭和大), 中村 克樹 (京大)

実験動物管理室

P35 Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動解析
恐怖応答の亢進とこれに対する嗅覚刺激の影響

○山本 和弘, 関口 正幸*, 和田 圭司*, 高橋 明男

* 疾病研究第四部

ラジオアイソトープ管理室

P36 グルココルチコイドは miR-132 発現の抑制を介して BDNF が誘導するグルタミン酸受容体の発現を阻害する

○水野 英哉, 川島 均, 沼川 忠広*, 熊丸 絵美*, 安達 直樹*, 二宮 碧*, 功刀 浩*,
橋戸 和夫

* 疾病研究第三部

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、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・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。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、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が多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作成したものを含む）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遺伝子型から表現型に至るメカニズムを解析するとともに、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。

大半が「超」希少難病であり本質的に利益が見込めない筋疾患の治療薬開発には、営利企業である製薬会社の研究開発参加は望めない。従って、基礎研究成果の臨床応用にあたっては、本来製薬会社が行うべき応用開発研究さえも、我々自身が行わなくてはならない状況にある。我々は、このような困難な課題に、世界をリードする基礎研究のレベルを維持しつつ取り組んでいくことが課せられた使命と考え、研究を進めている。

研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、シームレスに部員同士の交流を積極的に行うように務めている。

2) 研究者の構成

- (部長) 西野一三
- (室長) 林由起子, 野口 悟
- (兼任研究員) 大矢 寧, 南 成祐
- (客員研究員) 浅田(松田)知栄, 作田亮一, 杉江和馬, 平澤理恵, 水野裕司, 村上信行
- (流動研究員) 本田真也, 三橋弘明, 毛塚悦子, 梁 文貞
- (訪問研究員) 肖 興軍
- (外来研究員) マリクダンメイクリスティンベルガラ
- (外来研究補助員) 久野かほる, 小川 恵, 石崎律子
- (科研費研究員) 金子加奈子, 松田 悠
- (研究生) 三橋里美, 富永佳代, 門間一成, 岡田麻里, 館澤 薫, 村上てるみ, 曾根 翠, 大熊 彩, 秋山千枝子, 池田洋一郎, 徳富智明, 圓谷理恵, 北 史子, 漆葉章典, 安田裕隆, 葛野直樹, 佐藤孝俊, 石 志鴻
- (研究生見習) 百田紘治
- (研究費雇上) 岩沢 和, 植松富美枝, 大西美恵子, 久禮友里子, 船渡文子, 大森理恵子, 山屋朝子, 吉川具美, 加賀志保

II. 研究活動及び研究紹介

1) ライソゾーム性筋疾患の病態解明と治療法開発に関する研究

ライソゾーム性筋疾患は、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) を代表とする縁取り空胞性ミオパチーと Danon 病を初めとする自己貪食空胞性ミオパチーに大別できる。我々は、これらの疾患の病因と病態の解明から、治療法の開発を目指している。一連の研究により、我々は、

DMRV はシアル酸生合成経路の律速段階酵素をコードする *GNE* 遺伝子の変異により起こること、患者細胞ではシアリル化が低下していること、この低シアリル化は *GNE* 代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。このことは、同様の手段により DMRV を治療できる可能性を示しており、治療法開発に大きな期待が寄せられている。最近世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的に DMRV の症状を再現するモデルマウスの作製に成功した。この DMRV マウスは、生後 20 週齢より筋力低下と筋萎縮を、30 週齢よりアミロイド沈着を、40 週齢より縁取り空胞、リン酸化タウ、ユビキチン化蛋白質を呈する。この DMRV マウスに対し *GNE* 代謝産物ならびにシアル酸を生後 15 週齢頃から投与したところ、55 週齢を過ぎても DMRV を発症しなかった。このことは、シアル酸欠乏が DMRV の原因であること、さらには、シアル酸投与が DMRV 治療に有用である可能性を強く示している (Nature Medicine 2009)。本成果は内外より大きな注目を浴び、新聞やテレビなどでも繰り返し取り上げられた。

一方、Danon 病を中心とする自己貪食性ミオパチーは、筋鞘膜の性質を有する膜で囲まれた自己貪食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) の出現を特徴とすることを明らかにしてきた。Danon 病以外には X 連鎖性過剰自己貪食性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) が知られていたが、この両疾患以外にも少なくとも 3 つの病型が存在することを見出している。XMEA については、共同研究で原因遺伝子が *VMA21* であることを明らかにした (Cell 2009)。現在、Danon 病の治療法開発に道が開くべく、Danon 病のモデルマウスである LAMP-2 欠損マウスに対して、LAMP-2 欠損を代償させる方法を検討中である。

2) 核膜病の病態解明と治療法開発に関する研究

核内膜および核ラミナの蛋白質異常による遺伝病 (核膜病) は、X 染色体劣型の Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) の原因遺伝子であるエメリン遺伝子 (*EMD*) の発見から始まり、その後ラミン A/C 遺伝子 (*LMNA*) 変異が常染色体型 EDMD、肢帯型筋ジストロフィー、心筋症、リポジストロフィー、ニューロパチー、さらには早老症候群といった多くの病態と関わっていることが相次いで明らかにされてきた。我々はエメリンが核内膜に局在する蛋白質であること、X-EDMD 筋においてその発現が欠損していることを報告し、エメリンの細胞内局在の同定と細胞周期に伴う局在変化、疾患筋における変化、エメリン蛋白質のドメイン機能の解明となどを行うとともに、本邦における核膜病患者で多数の *EMD*, *LMNA* 遺伝子変異を同定し、臨床筋病理学的変化との関連について詳細な検討を行っている。その結果、これらの疾患においては、核にオートファジーが起こっていることを初めて明らかにし、「ヌクレオファジー」と命名した (Autophagy 2009)。依然として原因不明の例も多く、更なる候補遺伝子を検討中である。

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

特筆すべき成果として、リポジストロフィーを伴う筋ジストロフィーが *PTRF* 遺伝子変異を原因とすることを初めて明らかにした (Journal of Clinical Investigation 2009)。その他にも、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、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、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している。また、新たな実験動物として、当センターで初めてメダカを用いた研究を開始した。

III. 社会的活動

1) 神経・筋疾患の診断サービス

疾病研究第一部では、病院 DNA 診断・治療室との協力で、神経・筋疾患の各種診断サービスを行

うことにより、臨床医学を後方支援している。当部では、特に筋病理診断、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーのDNA診断、DMRVの遺伝子診断などを担当している。筋病理診断件数は、年間500検体を越えている(2009年は595件)。このようなサービスを通じて集められた検体は、ヒト筋レポジトリイとして大切に保管している。患者の自由意志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。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。

3) 学会・学術活動

日本神経学会の評議員、世界筋学会(World Muscle Society)の役員、Asian-Oceanian Myology Center (AOMC)の役員・事務長を勤めるとともに、厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー研究班において幹事を担当している。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) 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。

また、以下のマスコミ取材協力を行った。

フジテレビ「スーパーニュース」(2009.4.16放映)、NHKラジオ第一放送(2009.5.18放送)、京都新聞、中日新聞(2009.6.11掲載)、東京新聞(2009.6.28掲載)、NHK(2009.7.13放映)、フジテレビ(2009.9.24放映)、TBS(2009.9.24放映)、NHK「追跡AtoZ」(2010.3.13放映)

5) その他

国際学術誌Neuromuscular DisordersのAssociate Editor・Editorial Board及びTherapeutic Advances in Neurological Disorders, Experimental and Therapeutic MedicineのEditorial Boardを務め、当該分野の発展に寄与している。また、Nature Genetics, Human Molecular Genetics, Brain, Annals of Neurology, Neurology, Neuromuscular Disorders, Journal of Biological Chemistry, FEBS Letters等の学術誌から、投稿論文の査読を多数依頼されている。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。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Aubourg P, Rilstone JJ, Israelian N, Naranian T, Paroutis P, Guo R, Ren ZP, Nishino I, Chabrol B, Pellissier JF, Minetti C, Udd B, Fardeau M, Taylor CS, Mahuran DJ, Kissel JT, Kalimo H, Levy N, Manolson MF, Ackerley CA, Minassian BA: VMA21 deficiency causes an autophagic myopathy by compromising V-ATPase activity and lysosomal acidification. Cell. 137: 235-246, 2009.
- 2) Murakami T, Hayashi YK, Ogawa M, Noguchi S, Campbell KP, Togawa M, Inoue T, Oka A, Ohno K, Nonaka I, Nishino I: A novel POMT2 mutation causes mild congenital muscular dystrophy with normal brain MRI. Brain Dev. 31: 465-468, 2009.
- 3) Fujii K, Minami N, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Tanabe Y, Takanashi J, Kohno Y: Homozygous female Becker muscular dystrophy. Am J Med Genet A. 149: 1052-1055

- 4) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med.* 15: 690-695, 2009.
- 5) Shalaby S, Mitsuhashi H, Matsuda C, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK: Defective Myotilin Homodimerization Caused by a Novel Mutation in MYOT Exon 9 in the First Japanese Limb Girdle Muscular Dystrophy 1A Patient. *J Neuropathol Exp Neurol.* 68: 701-707, 2009.
- 6) Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Goto YI: Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion.* 9: 115-122, 2009.
- 7) Liewluck T, Pongpakdee S, Witoonpanich R, Sangruchi T, Pho-Iam T, Limwongse C, Thongnoppakhun W, Boonyapisit K, Sopassathit V, Phudhichareonrat S, Suthiponpaisan U, Raksadawan N, Goto K, Hayashi YK, Nishino I: Novel DYSF mutations in Thai patients with distal myopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 111: 613-618, 2009.
- 8) Migita T, Mukaida K, Hamada H, Kobayashi M, Nishino I, Yuge O, Kawamoto M: Effects of propofol on calcium homeostasis in human skeletal muscle. *Anaesth Intensive Care.* 37: 415-425, 2009.
- 9) Park YE, Hayashi YK, Bonne G, Arimura T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Autophagic degradation of nuclear components in mammalian cells. *Autophagy.* 5: 795-804, 2009.
- 10) Arai A, Mitsuhashi S, Saito Y, Komaki H, Sakuma H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Robertson SP, Nishimura G, Yamamoto T, Nonaka I, Nishino I: NemaLine (actin) myopathy with myofibrillar dysgenesis and abnormal ossification. *Neuromuscul Disord.* 19:485-488, 2009.
- 11) Sugie K, Hayashi YK, Kin T, Goto K, Nishino I, Ueno S: Teaching NeuroImages: Hemiatrophy as a clinical presentation in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology.* 73: e24, 2009.
- 12) Migita T, Mukaida K, Hamada H, Yasuda T, Haraki T, Nishino I, Murakami N, Kawamoto M: Functional analysis of ryanodine receptor type 1 p.R2508C mutation in exon 47. *J Anesth.* 23: 341-346, 2009.
- 13) Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, Park YE, Nonaka I, Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Sugano H, Nishino I: Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 119: 2623-2633, 2009.
- 14) Kataoka H, Sugie K, Terashima M, Koizumi M, Horikawa H, Nishino I, Nonaka I, Ueno S: Isolated inflammatory myopathy with rimmed vacuoles presenting with dropped head. *Neuromuscul Disord.* 19: 853-855, 2009.
- 15) Mitsuhashi S, Nonaka I, Wu S, Moreno CA, Shalaby S, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: Distal myopathy in multi-minicore disease. *Intern Med.* 48: 1759-1762, 2009.
- 16) Yang H, Brosel S, Acin-Perez R, Slavkovich V, Nishino I, Khan R, Goldberg IJ, Graziano J, Manfredi G, Schon EA: Analysis of mouse models of cytochrome c oxidase deficiency due to

- mutations in Sco2. *Hum Mol Genet.* 19: 170-180, 2009.
- 17) Wada H, Yasuda T, Miura I, Watabe K, Sawa C, Kamijuku H, Kojo S, Taniguchi M, Nishino I, Wakana S, Yoshida H, Seino KI: Establishment of an Improved Mouse Model for Infantile Neuroaxonal Dystrophy That Shows Early Disease Onset and Bears a Point Mutation in Pla2g6. *Am J Pathol.* 175: 2257-2263, 2009.
 - 18) Okanishi T, Ishikawa T, Kobayashi S, Ando N, Nishino I, Togari H, Nonaka I: Bilateral occipital cortical dysplasia and white matter T2 hyperintensity with mild non-specific myopathy: Two sibling cases. *Brain Dev.* 32: 342-346, 2010.
 - 19) Yamazaki Y, Kamei Y, Sugita S, Akaike F, Kanai S, Miura S, Hirata Y, Troen BR, Kitamura T, Nishino I, Suganami T, Ezaki O, Ogawa Y: The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in the skeletal muscle. *Biochem J.* 427: 171-178
 - 20) Tominaga, Hayashi YK, Goto K, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, Miki T, Nishino I: Congenital myotonic dystrophy can show congenital fiber type disproportion pathology. *Acta Neuropathol.* 119: 481-486
 - 21) Yamashita K, Suzuki A, Satoh Y, Ide M, Amano Y, Masuda-Hirata M, Hayashi YK, Hamada K, Ogata K, Ohno S: The 8th and 9th tandem spectrin-like repeats of utrophin cooperatively form a functional unit to interact with polarity-regulating kinase PAR-1b. *Biochem Biophys Res Commun.* 391: 812-817, 2010.
 - 22) Er Tk, Liang WC, Chang JG, Jong YJ: High resolution melting analysis facilitates mutation screening of ETFDH gene: Applications in riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Clin Chim Acta.* 411: 690-699
 - 23) 西野一三, Malicdan MCV, 野口 悟: 難治性筋疾患の病態機序－CK 発見から 50 年－治療の時代へ縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチーの治療法開発. *臨床神経学.* 49: 852-855, 2009.
 - 24) 杉江和馬, 埜中征哉, 西野一三: Danon 病患者 17 家系 51 例における心筋障害の臨床的特徴. *心臓.* 41: 413-418, 2009.
 - 25) 中尾紘一, 矢澤省吾, 林由起子, 西野一三, 塩見一剛, 中里雅光: 高齢で発症し労働後のこむら返りを反復した sarcoglycanopathy の 1 例. *臨床神経学.* 49: 168-171, 2009.
 - 26) 西野一三: 自己貧食空胞性ミオパチーの病態解明と治療法開発. *臨床神経.* 50: 1-6, 2010.

(2) 著 書

- 1) 西野一三: 筋病理. 小児筋疾患診療ハンドブック (監修: 埜中征哉 編集: 小牧宏文) 診断と治療社, 東京, pp18-22, 2009.
- 2) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. 別冊・医学のあゆみ ミオパチー—臨床と治療研究の最前線 (編集: 埜中征哉), 医歯薬出版株式会社, 東京, pp104-108, 2009.
- 3) 門間一成, 梁 文貞, 西野一三: 脂質代謝異常によるミオパチー. 別冊・医学のあゆみ ミオパチー—臨床と治療研究の最前線 (編集: 埜中征哉), 医歯薬出版株式会社, 東京, pp90-95, 2009.
- 4) 林由起子: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 小児筋疾患診療ハンドブック (監修: 埜中征哉 編集: 小牧宏文) 診断と治療社, 東京, pp116-119, 2009.
- 5) 林由起子: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー. 小児筋疾患診療ハンドブック (監修: 埜中征哉 編集: 小牧宏文) 診断と治療社, 東京, pp120-124, 2009.
- 6) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィーの心障害. 別冊・医学のあゆみ ミオパチー—臨床と治療研

究の最前線 (編集: 埜中征哉), 医歯薬出版株式会社, 東京, pp99-103, 2009.

- 7) 岡田麻里: Ullrich 型筋ジストロフィー (UCMD). 別冊・医学のあゆみ ミオパチー—臨床と治療研究の最前線 (編集: 埜中征哉), 医歯薬出版株式会社, 東京, pp41-44, 2009.
- 8) 大矢 寧: 筋強直性ジストロフィーの診療. 別冊・医学のあゆみ ミオパチー—臨床と治療研究の最前線 (編集: 埜中征哉), 医歯薬出版株式会社, 東京, pp109-114, 2009.
- 9) 三橋里美, 西野一三: 筋生検による病理診断. ポンペ病 (糖原病Ⅱ型) Pompe disease: Current Diagnosis and Treatment (編集: 衛藤義勝), 診断と治療社, 東京, pp87-91, 2009.

(3) 総 説

- 1) 西野一三: 遠位型ミオパチー. 小児疾患診療のための病態生理 41: 890-894, 2009.
- 2) 西野一三: 遠位型ミオパチー. 小児内科 41:890-894, 2009.
- 3) 野口 悟, Malicdan MCV, 西野一三: 糖による遺伝性筋疾患の治療. 生物の科学 遺伝 63: 90-96, 2009.
- 4) 門間一成, 西野一三: Pompe 病. Clinical Neuroscience 27: 370-371, 2009.
- 5) 三橋里美, 西野一三: 代謝性ミオパチーの最近の話題. 小児科 50: 603-609, 2009.
- 6) 徳富智明, 西野一三: 筋病理学における筋線維タイプおよびミトコンドリア機能異常の検討法. 内分泌・糖尿病科 29: 160-170, 2009.
- 7) 岡田麻里, 西野一三: コラーゲン異常による筋疾患. BIO Clinica. 25: 79-83, 2009.
- 8) 三橋里美, 埜中征哉, 西野一三: 糖原病Ⅱ型 (Pompe 病) の診断へのアプローチ—病理診断. 神経内科. 70: 434-436, 2009.
- 9) 三橋里美, Liang WC, 西野一三: 代謝性ミオパチーの筋病理. 神経内科. 71: 369-376, 2009
- 10) 徳富智明, 西野一三: 筋病理学における筋線維タイプおよびミトコンドリア機能異常の検討法. 内分泌・糖尿病科. 29: 160-170, 2009.
- 11) 林由起子: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー. 小児疾患診療のための病態生理 41: 887-889, 2009.
- 12) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィーの筋病理. 神経内科 特集 筋病理—最近の進歩— 71: 345-353, 2009.
- 13) 林由起子: Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィーと類縁疾患の筋病理. 神経内科 特集 筋病理—最近の進歩— 71: 354-359, 2009.
- 14) 川井 充, 徳富智明, 圓谷理恵, 西野一三: IBM (inclusion body myositis) は筋炎であるか否か. Clinical Neuroscience. 28: 228-229, 2010.
- 15) 西野一三, 野口 悟: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. Annual Review 神経. 243-250, 2010.
- 16) 本田真也, 西野一三: 筋疾患とオートファジー. BIO Clinica. 25: 42-46, 2010.

(4) その他

- 1) Alf Bjarne Udd, 西野一三: 遠位型ミオパチーの病態比較と国際筋疾患研究ネットワークの基盤形成に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究推進事業 研究報告集, 23-27, 2009.
- 2) 西野一三: シアル酸投与筋肉萎縮せず—マウスで確認—遠位型ミオパチー治療に光. 東京新聞, 6.11, 2009.

- 3) 西野一三: 新薬開発に国支援を. 東京新聞, 6.28, 2009.
- 4) 杉田秀夫, 石浦章一, 西野一三: クレアチンキナーゼ異常の発見から 50 年—杉田秀夫先生に聞く. 生物の科学 遺伝. 63: 78-83, 2009.
- 5) Malicdan MCV: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究推進事業 研究報告集, 81-87, 2009.
- 6) 三橋弘明: 肢帯型筋ジストロフィー 1B 型の社会医学的・分子細胞生物学的研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究推進事業 研究報告集, 111-115, 2009.
- 7) 西野一三: Pompe 病の病理学的診断. 第 4 回日本ポンペ病研究会記録集, 12, 2009.
- 8) 三橋里美, 埜中征哉, 西野一三: Pompe 病の血管病変について. 第 4 回日本ポンペ病研究会記録集, 1, 2009.
- 9) 西野一三: 認知症・がん・うつ病新薬特許切れ 2010 年問題. 追跡!AtoZ, NHK, 3.13, 2010.
- 10) 西野一三: 遠位型ミオパチーの実態調査. 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者), 2010.
- 11) 西野一三, 南成祐, 後藤雄一, 埜中征哉: H19 年度～H21 年度 ヒト生検筋レポジトリー. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 「リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源 (剖検脳等) の確保と病態解明を目指した研究」(主任研究者 有馬邦正), 平成 19 年度～平成 21 年度総括研究報告書. pp119-124, 2010.
- 12) 林由起子: リポジトローフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患についての疾患概念の確立と治療法の開発に向けた研究. 厚生労働科学研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者), 2010.

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Approach to Congenital Myopathies. 8th Asian and Oceanian Myology Centre (AOMC) Scientific Meeting, Mumbai, India, 5.24, 2009.
- 2) Nishino I: The Japanese families. ENMC XMEA and related disorders workshop, Naarden, Netherland, 6.19, 2009.
- 3) Nishino I: Distal vacuolar myopathy with rimmed vacuoles. ENMC XMEA and related disorders workshop, Naarden, Netherland, 6.20, 2009.
- 4) Hayashi YK: Identification of a novel gene for muscular dystrophy with secondary caveolin deficiency. The 8th French-Japanese Workshop for Muscular Dystrophy, Paris, 7.3, 2009.
- 5) Noguchi S, Malicdan MCV, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV/hIBM mouse model. The 8th French-Japanese Workshop for Muscular Dystrophy, Paris, 7.4, 2009.
- 6) Nishino I: Congenital muscular dystrophies. 19th World Congress of Neurology, Education Program: Neuromuscular Disorders, Bangkok, Thailand, 10.25, 2009.
- 7) Nishino I: Muscle pathology. 19th World Congress of Neurology, Workshop: Diagnostic Approaches in Neuromuscular Diseases, Bangkok, Thailand, 10.25, 2009.
- 8) Nishino I: Myopathy: update in diagnosis and treatment. 19th World Congress of Neurology, Symposium: Child Neurology 1, Bangkok, Thailand, 10.27, 2009.

- 9) Malicdan MCV: Distal Symmetrical Limb Weakness: An Approach to Evaluation. Philippine Neurological Association 31st Annual Convention, Cebu, Philippines, 11.20, 2009.
- 10) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nakagawa Y, Goto Y, Nishino I: Choline kinase defect causes muscular dystrophy and mitochondrial dysfunction. The 13th International Membrane Research Forum The 6th iCeMS International Symposium, Kyoto, 1.28, 2010.
- 11) Hayashi YK: A Novel Muscular Dystrophy Associated with Secondary Deficiency of Caveolin. The 9th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Seoul, Korea, 3.25, 2010.
- 12) Nishino I: Sialic Acid Treatment of Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles (DMRV) . The 9th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Seoul, Korea, 3.26, 2010.
- 13) Nonaka I: Diagnostic Approach to Pompe Disease. The 9th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Seoul, Korea, 3.26, 2010.
- 14) 西野一三, Malicdan MCV, 門間一成, 野口 悟: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 15) 西野一三, Malicdan MCV, 野口 悟: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2009.
- 16) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発. 遠位型ミオパチー in 奈良, 奈良, 1.30, 2010.

(2) 国際学会

- 1) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Sialic acid metabolites preclude the development of myopathic phenotype in the DMRV/hIBM mouse model. Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.9, 2009.
- 2) Matsumoto H, Hayashi YK, Murakami T, Nonaka I, Nishino I: Frequency of fukutinopathy in Japanese cardiomyopathy patients with myopathy. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
- 3) Momma K, Noguchi S, Hayashi YK, Motoyoshi K, Kamakura K, Nonaka I, Nishino I: Genotype-phenotype correlation of DMRV/hIBM patient in Japan. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
- 4) Tokutomi T, Malicdan MCV, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Ultrastructural evidence of amyloidogenesis: an upstream event to myofiber degeneration in a mouse model of DMRV/hIBM. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
- 5) Noguchi S, Malicdan MCV, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: The evaluation of N-acetylmannosamine in model mouse towards the development of therapeutic strategy in DMRV/hIBM. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
- 6) Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Nishino I: Screening the FHL1 mutation in Japanese patients with non-4q35 FSHD. 14th International Congress of the World Muscle Society

- (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
- 7) Matsuda C, Kameyama K, Nishino I, Hayashi YK: The association of dysferlin and affixin is regulated by calcium concentration. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
 - 8) Mitsuhashi S, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Sugie H, Fukuda T, Nishino I: Vascular glycogen storage in Pompe disease demonstrated by epon-embedded muscle section. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.10, 2009.
 - 9) Shalaby S, Hayashi YK, Mitsuhashi H, Goto K, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: New variant of myofibrillar myopathy with CNS involvement. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 10) Honda S, Noguchi S, Malicdan MCV, Hayashi YK, Saftig P, Nishino I: Lamp1 overexpression may rescue cardiomyopathy in Lamp2 deficient mice. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 11) Arai A, Nonaka I, Saito Y, Komaki F, Sakuma H, Sugai K, Sasaki M, Robertson SP, Nishimura G, Nishino I: Actin myopathy with myofibrillar dysgenesis and abnormal ossification. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 12) El Sherif RM, Nonaka I, Minami N: Dystrophin gene analysis for identification of DMD/BMD carrier status in Egyptian symptomatic and asymptomatic females. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 13) Tominaga K, Hayashi YK, Goto K, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Congenital myotonic dystrophy in patients diagnosed as congenital fiber type disproportion. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 14) Komaki H, Hayashi YK, Kato M, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I: Inflammatory myopathy in early childhood is frequently associated with LMNA mutations. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 15) Park YE, Hayashi YK, Bonne G, Arimura T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Autophagic degradation of nuclear component in nuclear envelopathy. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 16) Mitsuhashi H, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I: A new antibody specifically recognizes muscles from laminopathy patients. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 17) Liang WC, Hayashi YK, Park YK, Mitsuhashi H, Arimura T, Bonne G, Noguchi S, Nishino I: Characterization of Emd^{-/-} Lmna^{H222P/H222P} double mutant mice. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
 - 18) Sugie K, Noguchi S, Malicdan MCV, Ogawa M, Nonaka I, Ueno S, Nishino I: Aggregation of TDP-43 in patients of distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva,

Switzerland, 9.11, 2009.

- 19) Hayashi YK: Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized Lipodystrophy. 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Geneva, Switzerland, 9.11, 2009.
- 20) Hayashi YK, Park YE, Bonne G, Arimura T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Autophagic degradation of nuclear components in mammalian cells. The 5th International Symposium on Autophagy: Molecular Mechanism, Cellular and Physiological Functions and Diseases, Otsu, 9.28, 2009.
- 21) Noguchi S, Malicdan MCV, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Muscle Atrophy in the DMRV/HIBM Mouse Model. 49th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Diego, United States of America, 12.7, 2009.
- 22) Malicdan MCV, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Sialic acids Prevent the Myopathic Phenotype in the DMRV/HIBM Mouse Model. 49th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, San Diego, United States of America, 12.7, 2009.
- 23) Liang WC: A 11-year old Girl with Loss of Consciousness, Muscle Weakness and Pain After Exercise. The 9th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Seoul, Korea, 3.26, 2010.
- 24) Hayashi YK: A Novel Muscular Dystrophy Associated with Secondary Deficiency of Caveolin. 14th International Congress of Endocrinology Official Satellite Symposium, Kyoto, Japan, 3.30, 2010.

(3) 一般学会

- 1) 三井 純, 高橋祐二, 富山弘幸, 石川俊平, 後藤 順, 油谷浩幸, Alexis Brice, David Smith, 西野一三, 服部信孝, 辻 省次: PARK2, DMD の欠失・重複は特定の領域に独立してランダムに集中する. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.20, 2009.
- 2) Liang WC, 後藤加奈子, 林由起子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) における D4Z4 リピート総数の影響. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.20, 2009.
- 3) 冨永佳代, 林由起子, 後藤加奈子, 南 成祐, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 先天性金線維タイプ不均等症 (CFTD) 様先天性筋強直性ジストロフィー (CDM). 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.20, 2009.
- 4) 高橋俊明, 青木正志, 鈴木直輝, 塀山真規, 吉岡 勝, 今野秀彦, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉, 小野寺宏, 糸山泰人: 肢帯型筋ジストロフィー 2B 型における G3370T 変異と臨床経過. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 5) 林由起子, 三橋里美, 朴 英恩, 埜中征哉, 西野一三: 二次性カベオリン欠損症の新規原因遺伝子同定とその臨床病態についての検討. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 6) 三橋里美, Shalaby S, 後藤加奈子, 埜中征哉, 野口 悟, 林由起子, 西野一三: 本邦 zaspopathy 症例における臨床筋病理学的検討. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 7) 清野智恵子, 南 成祐, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 先天性筋強直性筋ジストロフィーと X 連鎖性ミオチューブラーミオパチーの筋病理学的鑑別. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 8) 門間一成, 野口 悟, 林由起子, 元吉和夫, 鎌倉恵子, 埜中征哉, 西野一三: 縁取り空胞を伴う

- 遠位型ミオパチーの遺伝子型頻度と臨床経過. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
- 9) 佐藤眞也, 北口浩史, 進藤克郎, 大井長和, 島田典明, 福島正樹, 西野一三, 福田冬季子, 杉江秀夫: 成人 McArdle 病患者に対するビタミン B6 (VB6) 投与の有用性の検討. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009.
 - 10) 杉江和馬, 野口 悟, Malicdan MCV, 小川 恵, 埜中征哉, 上野 聡, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける TDP-43 の発現. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.22, 2009.
 - 11) 岡田麻里, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: Marinesco-Sjogren 症候群の縁取り空胞は ER ストレス誘導性オートファジーが原因である. 第 51 回日本小児神経学会, 米子 5.29, 2009.
 - 12) 大塚喜久, 谷田部可奈, 川井 充, 三橋里美, 西野一三: 封入体筋炎と肉芽腫性筋炎の病理像が並存した 75 歳男性例. 第 189 回日本神経学会関東地方会, 東京, 6.6, 2009.
 - 13) 徳富智明, Malicdan MCV, 野口 悟, 埜中征哉, 林由起子, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーモデルマウスにおけるアミロイド形成の超微細構造解析. 日本人類遺伝学会 第 54 回大会, 東京, 9.24, 2009.
 - 14) 林由起子, 菅野 尚, 萩野谷和裕, 福興なおみ, 埜中征哉, 西野一三: 二次性カベオリン欠損症の新規原因遺伝子同定とその臨床病態についての検討. 日本人類遺伝学会 第 54 回大会, 東京, 9.26, 2009.
 - 15) 三橋弘明, Shalaby S, 松田知栄, 南 成祐, 野口 悟, 埜中征哉, 林由起子, 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー 1A 型患者に見出された myotilin のホモダイマー形成異常. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 10.24, 2009.
 - 16) 本田真也, 野口 悟, Malicdan MCV, 林由起子, Saftig P, Nishino I: LAMP1 過剰発見によるダノン病治療への試み. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2009.
- (4) その他 (講演等)
- 1) 西野一三: Pompe 病の病理学的診断. 第 4 回日本ポンペ病研究会, 東京, 7.26, 2009.
 - 2) 三橋里美, 埜中征哉, 西野一三: Pompe 病の血管病変について. 第 4 回日本ポンペ病研究会, 東京, 7.26, 2009.
 - 3) 西野一三: 先天性ミオパチー: 最近の研究の進歩. 第 26 回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.22, 2009.
 - 4) 西野一三: 遠位型ミオパチーの病態解明と治療法開発. 第 2 回 Neuro Muscular Forum, 岡山, 8.29, 2009.
 - 5) 林由起子: ラミノパチーを中心とした核膜に異常のある疾患群についての最近の話題. 第 148 回東北小児神経学研究会, 仙台, 8.29, 2009.
 - 6) 冨永佳代, 西野一三, 埜中征哉: 出生時より呼吸不全と著明な低緊張を認める 2 歳男児. 第 69 回 Neuro Muscular Conference (NMC), 東京, 12.19, 2009.
 - 7) 近土善行, 森まどか, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂: 手指筋力低下, 下垂足で発症 3 年後大腿四頭筋の高度筋力低下をきたし筋炎の病理所見を認めた 57 歳女性. 第 69 回 Neuro Muscular Conference (NMC), 東京, 12.19, 2009.
 - 8) 田邊 肇, 中山可奈, 鈴木幹也, 尾方克久, 三橋里美, 西野一三, 川井 充: ネマリリン小体と縁取り空胞を呈した大腿四頭筋ミオパチーの 47 歳男性例. 第 69 回 Neuro Muscular Conference (NMC), 東京, 12.19, 2009.

- 9) 古澤嘉彦, 森まどか, 大矢 寧, 齋藤裕子, 西野一三, 加藤量広, 鈴木直輝, 村田美穂: 咳発作, こむら返りが先行し, 失調性歩行を呈し, 小脳萎縮, 脊髓偏平化, 末梢神経障害を認めた家系. 第 69 回 Neuro Muscular Conference (NMC), 東京, 12.19, 2009.
- 10) 野口 悟: シアル酸と遠位型ミオパチー. 第 10 回さきがけ研究 21 「遺伝と変化」領域懇話会, 東京, 1.23, 2010.
- 11) 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 (神経分野) 研究成果発表会, 東京, 1.26, 2010.
- 12) Liang WC, Mitsuhashi H, Keduka E, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: TMEM43 mutations in EDMD patients. 第 31 回国立精神・神経センター神経研究所 研究発表会, 東京, 3.9, 2010.
- 13) Momma K, Noguchi S, Hayashi YK, Malicdan MCV, Minami N, Nonaka I, Nishino I: Becker Muscular Dystrophy with Rimmed vacuole. 第 31 回国立精神・神経センター神経研究所 研究発表会, 東京, 3.10, 2010.
- 14) 三橋里美, 畠山英之, 唐橋美奈子, 幸村知子, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 中川靖一, 後藤雄一, 西野一三: Choline kinase beta 欠損による, 巨大ミトコンドリアを伴う筋ジストロフィーモデルマウスのミトコンドリア機能解析. 第 31 回国立精神・神経センター神経研究所 研究発表会, 東京, 3.10, 2010.
- 15) 徳富智明, Malicdan MCV, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーモデルマウスを用いた新規糖化合物による治療研究. 第 31 回国立精神・神経センター神経研究所研究発表会, 東京, 3.10, 2010.

3. 班会議発表

- 1) 野口 悟, Malicdan MCV, 徳富智明, 西野一三: 分子病態に基づいた遺伝性筋疾患の治療研究～縁取り空胞を伴う遠位性ミオパチーモデルに対する新規シアル酸化合物の検討～. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.4, 2009.
- 2) 大矢 寧, 森まどか, 池上弥生, 林由起子, 西野一三: dystrophin 異常女性発症者の診断と治療での問題点. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.8, 2009.
- 3) 石垣景子, 埜中征哉, 桑鶴良平, 村上てるみ, 佐藤孝俊, 三橋里美, 宍倉啓子, 鈴木陽子, 平山義人, 大澤真木子: 小児型 Pompe 病患者における骨格筋 CT 高吸収域の病理学的評価. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.8, 2009.
- 4) 村上てるみ, 石垣景子, 佐藤孝俊, 尾内幸子, 大澤真木子: ジストロフィンパチーの遺伝子型のバリエーションについて. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.8, 2009.
- 5) 西野一三, 松田 悠, 後藤加奈子, 林由起子, 中村治雅: ジストロフィン遺伝子シーケンス解析の現状報告. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者: 川井 充) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.9, 2009.
- 6) 尾内幸子, 村上てるみ, 石垣景子, 塩田睦記, 佐藤孝俊, 森本武彦, 林由起子, 大澤真木子: 小児期早期より非侵襲的呼吸療法 (NIV) 導入を必要とした Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー

- の女兒例. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者:川井 充)平成21年度班会議, 東京, 12.9, 2009.
- 7) 森まどか, 中村治雅, 西野一三, 村田美穂, 大矢 寧:遠位型ミオパチー治療研究のためのADLスケール作成の試み. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者:川井 充)平成21年度班会議, 東京, 12.9, 2009.
 - 8) 佐藤孝俊, 石垣景子, 尾内幸子, 平野嘉子, 村上てるみ, 大澤真木子:福山型先天性筋ジストロフィーにおけるけいれんについての検討. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者:川井 充)平成21年度班会議, 東京, 12.9, 2009.
 - 9) 小牧宏文, 桂 千晶, 堀口寿広, 清水裕子, 埜中征哉, 尾方克久, 川井 充, 佐々木征行:ジストロフィノパチー患者における発達障害. 厚生労働精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者:川井 充)平成21年度班会議, 東京, 12.9, 2009.
 - 10) 青木正志, 高橋俊明, 鈴木直輝, 堅山真規, 割田 仁, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 相場 瞳, 伊藤真理子, 阿部恵美, 吉岡 勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 武田伸一, 林由起子, 西野一三, 糸山泰人:肢帯型筋ジストロフィー2B型における遺伝子と臨床経過の相関およびその病態解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者:砂田芳秀)平成21年度班会議, 東京, 12.11, 2009.
 - 11) 桃井 隆, 藤田恵理子, 田辺裕子, 林由起子, 石浦章一:ジスフェルリン変異と膜輸送障害. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者:砂田芳秀)平成21年度班会議, 東京, 12.11, 2009.
 - 12) 林由起子, Park YE, 埜中征哉, 野口 悟, 西野一三:オートファジーによる核成分の分解(Nucleophagy). 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者:砂田芳秀)平成21年度班会議, 東京, 12.11, 2009.
 - 13) 平澤恵理, 市川直樹, 許 卓, 佐々木隆子:パールカン欠損筋におけるメカニカルストレスの受容とマイオスタチン発現の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」(主任研究者:砂田芳秀)平成21年度班会議, 東京, 12.11, 2009.
 - 14) 西野一三, 林由起子, 南 成祐, 後藤雄一, 埜中征哉:ヒト生検筋レポジトリ 2009年アップデート. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源(剖検脳等)の確保と病態解明を目指した研究」(主任研究者:有馬邦正)平成21年度班会議, 東京, 1.8, 2010.
 - 15) 野口 悟, Malicdan MCV, 徳富智明, 西野一三:分子病態に基づいた遺伝性筋疾患の治療研究～縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対するシアル酸治療の proof of concept ～. 平成21年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 筋ジストロフィー総合班会議, 東京, 1.9, 2010.
 - 16) 森まどか, 近土善行, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂:手指筋力低下, 下垂足で発症, 3年後大腿四頭筋の高度筋力低下をきたし, 筋炎の病理所見を認めた57歳女性. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎(IBM)の臨床調査および診断基準の作成に関する

- る研究」(研究代表者:青木正志)平成21年度班会議, 仙台, 1.23, 2010.
- 17) 西野一三, Shalaby S, 圓谷理恵, 埜中征哉, 林由起子:封入体筋炎と診断されていた遺伝性筋疾患例. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎 (IBM) の臨床調査および診断基準の作成に関する研究」(研究代表者:青木正志)平成21年度班会議, 仙台, 1.23, 2010.
- 18) 西野一三:不死化筋細胞を用いた病態解析・薬剤治療法開発研究. 厚生労働科学研究補助金(政策創薬総合研究事業)「ヒト組織・細胞の研究資源としての高度化と公共ヒト組織・細胞バンクシステムの利用促進に関する研究」(研究代表者:後藤雄一)平成21年度班会議, 東京, 1.29, 2010.

V. 競争的研究費獲得状況/受賞

競争的研究資金獲得状況:

- 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの根本的治療法開発」研究代表者(西野一三)
- 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「サルコメア配列異常を主病変とする筋ジストロフィーの病因・病態の解明と治療法の開発」研究代表者(林由起子)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「遠位型ミオパチーの実態調査」研究代表者(西野一三)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「リボジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患についての疾患概念の確立と治療法の開発に向けた研究」研究代表者(林由起子)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎 (IBM) の臨床調査および診断基準の作成に関する研究」研究分担者(西野一三)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と診断基準作成のための研究」研究分担者(西野一三)
- 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業「ヒト組織・細胞の研究資源としての高度化と公共ヒト組織・細胞バンクシステムの利用促進に関する研究」研究分担者(西野一三)
- 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「メダカを用いた筋原線維性ミオパチーの病原・病態解明」研究代表者(林由起子)
- 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(B)「オートファジー関連筋疾患の病態解明と治療法開発」研究代表者(西野一三)
- 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(C)「エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーにおけるリン酸化ラミンの意義」研究代表者(三橋弘明)
- 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究スタートアップ「XMEAの治療法開発に向けた分子病態の解明」研究代表者(本田真也)
- 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」分担研究者(西野一三)
- 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「リサーチリソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源(剖検脳等)の確保と病態解明を目指した研究」班 分担研究者(西野一三)
- 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーおよび関連疾患の分子病態解明, 診断法確立と薬物治療の開発に関する研究」分担研究者(林由起子)
- 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するため

の統括的研究」分担研究者（野口悟）

精神・神経科学振興財団 調査研究助成「リソソーム膜タンパク質 LAMP-1 の機能解明」研究代表者（本田真也）

精神・神経科学振興財団 研究集会等助成「第 40・41 回 筋病理セミナー」（西野一三）

財団法人 政策医療振興財団 国際会議等出席支援助成 第 14 回世界筋学会国際会議「筋ジストロフィーとリポジストロフィーを呈する新規遺伝性疾患」発表（林由起子）

受賞：

2009 年日本神経学会賞 西野一三

2009 年世界神経学会最優秀発表賞 May Christine V. Malicdan

最優秀論文賞（神経研究所所内選考）May Christine V. Malicdan

2. 疾病研究第二部

I. 研究部の概要

疾病研究第二部においては、知的障害、脳性麻痺その他の脳の器質的又は機能的異常に起因する発達障害の研究を、主として神経学的及び生物学的方法を用いて行っている。同じ対象疾患を扱いながら、主として神経生理学的、心理学的に研究をしている加我牧子精神保健研究所長、精神保健研究所知的障害部（稲垣真澄部長）と連携し、当センターの4つの柱の一つである脳発達障害研究を担っている。

具体的には、病因として、胎児環境や周産期における外因（薬物、胎児感染、分娩時低酸素など）と各種の脳形成障害や代謝性脳障害などを起こす内因（遺伝子異常、染色体異常など）を取り扱い、その病態を主に分子遺伝学、生化学的、病理学的に研究し、新たな治療法や予防法の開発を目指している。

参加している研究プロジェクトとしては、ポストミレニアム・プロジェクト「疾患ゲノムデータベースの構築とアルツハイマー病患者の SNP 多型解析」、「精神・神経疾患関連バイオマーカー探索による創薬基盤研究」、「再生医療の実現化プロジェクト」、「精神遅滞バイオリソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究」を担当している。また、筋芽細胞等のバイオリソースの構築・高度化と供給に関する研究、本邦におけるバイオリソースの所在情報等のデータベースの構築に関する研究にも関わっている。

また後藤は、平成 20 年 10 月に発足したトランスレーショナル・メディカルセンターの臨床開発部門長として、先端診断開発室とバイオリソース管理室を束ねてセンター全体の活動への援助を行っている。

II. 研究活動

1) ミトコンドリア脳筋症に関する研究

担当者：後藤雄一、畠山英之、松島雄一、澤佳世、喜多俊二、小牧宏文（併任）、中田和人（客員）

ミトコンドリア脳筋症は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。当研究部は、病院臨床検査部 DNA 診断・治療室と共同して、その病因としてのミトコンドリア DNA 異常、核 DNA 変異を精力的に研究している。本年度の成果として、最も頻度の高い 3243 前後の点変異について報告した。

2) レット症候群等の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、井上健、井手秀平、久保田健夫（客員）、北村邦夫、伊藤亨子

メチル化 DNA 結合蛋白 (MeCP2) の異常で発症することが判明したレット症候群に対し、分子生物学的方法で MeCP2 の下流で働く遺伝子の同定とその奇跡を進めている。また、脳形成に関わる転写因子 ARX を改変したマウスを用いて、奇形の発症メカニズム、臨床症状との関係などを、発生生物学的、行動科学的な研究をおこない、研究成果を Human Molecular Genetics に報告した。

3) 遺伝性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上 健、守村敏史、伊藤亨子、井上直子、有馬恵里子

全国疫学調査による患者数や医療の実態の把握や、診断基準と治療指針の作成など、臨床医療に即した研究も行なっている。

4) 遺伝性精神遅滞の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一、井上健、中川栄二（併任）

精神遅滞の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝子検査を行うとともに、その試料を将来の研究に活用するための保存システムを当センターに構築する研究を開始し、本年度末までに 320 家

系を登録し、10%近くの家系に、何らかの遺伝学的変化を見いだしている。

5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之、瀧沢裕司、加我牧子（併任）、稲垣真澄（併任）、水口雅（客員）、
周産期低酸素性脳症のモデル動物を用いた研究、他施設との共同研究で脂質蓄積症、自閉症などの
発達期脳障害をきたす疾患の病因・病態解析研究を行っている。

6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一、池上弥生
病院遺伝カウンセリング室の運営をしながら、具体的な遺伝カウンセリングに対応した研究と研修
を行っている。お茶の水女子大学から実習生を受け入れている。

Ⅲ. 社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は、ミトコンドリア病患者家族の会の顧問をしており、さらに日本ミトコンドリア学会主催の
「ミトコンドリア外来」（月1回）を担当した。

2) 専門教育面における貢献

後藤は、東京医科歯科大学の客員教授として、また信州大学医学部、山梨大学医工学部、横浜市立
大学医学部、川崎医療大学、東京大学医学部、お茶の水女子大学遺伝カウンセリング特別コース、日
本看護大学校の非常勤講師として、学生もしくは大学院生の講義を行った。伊藤は、東京学芸大学に
て学生の講義を行った。

3) 神経研究所及び病院主催の研修会

神経研究所疾病研究第一部が主催する筋病理セミナーで「ミトコンドリア病」（後藤）の講義を行っ
た。病院小児神経科主催の小児神経セミナーで、「遺伝子診断入門」の講義（後藤）を、病院神経内
科主催のセミナーで、「遺伝子診断」の講義（後藤）、を行った。

4) 保健医療行政・政策に関連する研究・調査、委員会への貢献

後藤は、平成18年度から国立成育医療センターの中間・事後評価委員を担当していたが、平成
22年3月をもって終了した。また井上は東村山市介護認定審査委員会委員（月2回）に精神科専門
医として、介護認定の審査・判定を行い、地域の介護福祉行政に貢献している。

5) センター内における臨床的活動

後藤と井上は、病院併任医師として定期的に患者を診療している。また、後藤は平成18年11月
より病院DNA診断・治療室医長を、平成20年10月より、トランスレーショナル・メディカルセンター
の臨床開発部門長を併任している。平成13年4月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング
外来において、後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として、池上（認定遺伝カ
ウンセラー）とともに平成21年度中に全75回の遺伝カウンセリング、及び、71件の遺伝病学検査
前後のカウンセリングを行った。伊藤は病院臨床検査部の医師（併任）として、特に小児神経疾患症
例の剖検を院内外で行っている。

6) その他

病院小児科レジデント向けの「遺伝学勉強会」を毎週月曜日に行った。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Mimaki M, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nonaka I, Goto Y: Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 9:115-122, 2009
- 2) Ishihara N, Nomura M, Jofuk A, Kato H, Suzuki SO, Masuda K, Otera H, Nakanishi Y, Nonaka I, Goto Y-I, Taguchi N, Morinaga H, Maeda M, Takayanagi R, Yokota S, Mihara K: Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice. *Nature Cell Biol* 11: 958-966, 2009
- 3) Takizawa Y, Miyazawa T, Nonomiya S, Goto Y, Itoh M: Edaravone Inhibits DNA peroxidation and neuronal cell death in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy model rat. *Pediatr Res* 65: 636-641, 2009
- 4) Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez MT, Nakagawa E, Goto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T: *TULIPI (RALGAP1)* haploinsufficiency with brain development delay. *Genomics* 94:414-422, 2009
- 5) Tanaka N, Goto Y, Akanuma J, Kato M, Kinoshita T, Yamashita F, Tanaka M, Asada T: Mitochondrial DNA variants in a Japanese population of patients with Alzheimer's disease. *Mitochondrion* 10:32-37, 2009.
- 6) Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka I, Tang L, Liou C-W, Paquis-Flucklinger V, Harigaya Y, Ibi T, Goto Y, Hosoya H, DiMauro S, Hirano M, Tanaka M: Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. *Mitochondrion* 10:300-308, 2010
- 7) Saitoh M, Itoh M, Takashima S, Mizuguchi M, Iwamori M: Phosphatidyl ethanolamine with increased polyunsaturated fatty acids in compensation for plasmalogen defect in the Zellweger syndrome brain. *Neurosci Lett* 449:164-167, 2009
- 8) Itoh M: An 11-month-old boy with intractable epilepsy from birth. *Neuropathology* 29: 196-199, 2009
- 9) Takizawa Y, Miyazawa T, Goto Y, Nonomura S, Itoh M: Edaravone inhibits neuronal cell death induced by DNA peroxidation in the neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy model rat. *Pediatr Res* 65: 636-641, 2009
- 10) Inoue K, Tanaka N, Yamashita F, Sawano Y, Asada T, Goto YI: The P86L common allele of CALHM1 does not influence risk for Alzheimer disease in Japanese cohorts. *Am J Med Genet Part B* 153B:532-535,2009
- 11) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M: Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta* 1800, 313-315,2010
- 12) Kometani H, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Adachi Y, Kaneko Y, Otsuki T, Hamano SI: Postnatal evolution of cortical malformation in the "non-affected" hemisphere of hemimegalencephaly. *Brain Dev* 84: 263-267, 2009
- 13) Hanai S, Okazaki KI, Fujikawa Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Otsuki T: Hemifacial seizures due to ganglioglioma of cerebellum. *Brain Dev* 32: 499-501, 2010
- 14) Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, Terayama Y,

- Asada T: Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology*, E-pub ahead, 10.22, 2009
- 15) Fukumoto N, Fujita T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zataz M, Mattila KM, Rinne J, Goto YI, Asada T, Nakamura S, Kunugi H: Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer' s disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 235-242, 2010
 - 16) Ota M, Nemoto K, Sato N, Yamashita F, AsadaT: Relationship between white matter changes and cognition in healthy elder. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 1463-1469, 2009
 - 17) Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, Yamashita F, Kinoshita T, Nemoto K, Ikejima C, Asada T : Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese Community. *Int J Geriatr Psychiatry* 24 : 1119-1126, 2009
 - 18) Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T: Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a populationbased study. *Stroke* 40:2709-2714, 2009
 - 19) Takei N, Miyashita A, Tsukie T, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shojie M, Higuchi S, Urakami K, Kimura H, Kakita A, Takahashi H, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Odani S, Kuwano R, and the Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer Disease. Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics* 93 (5) :441-448, 2009
 - 20) Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T. et al: Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci*,16:270-276, 2009
 - 21) Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T: Effect of BDNF and the ApoE polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer' sdisease. *Gene Brain Behav* 8:43-52, 2009
 - 22) Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T: Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. *Brain Dev* 31: 622-624, 2009
 - 23) Nonoda Y, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Takahashi A, Otsuki T, Saito Y, Arima K, Mizuguchi M, Goto Y, Sasaki M: Activation of microglia/macrophages expressing phosphorylated S6 ribosomal protein in a case of hemimegalencephaly with progressive calcification and atrophy. *J Neurol Sci* 287: 52-59, 2009
 - 24) Matsushima Y, Kaguni LS: Functional importance of the conserved N-terminal domain of the mitochondrial replicative DNA helicase. *Biochim Biophys Acta -Bioenergetics* 1787: 290-295, 2009
 - 25) Morimura T, Ogawa M : Relative importance of the tyrosine phosphorylation sites of Disabled-1 to the transmission of Reelin signaling. *Brain research* 1304:26-37, 2009
 - 26) Morimura T, Ogawa M : Analysis of relative roles of the individual phosphotyrosine of Disabled-1 in Reelin signaling. *Neuroscience Research*, 65: S161,2009
 - 27) Kitamura K, Ito Y, Yanazawa M, Ohsawa M, Suzuki-Migishima R, Umeki Y, Hohjoh H, Yanagawa Y, Shinba T, Itoh M, Nakamura K, Goto Y : Three human ARX mutations cause

the lissencephaly-like and mental retardation with epilepsy-like pleiotropic phenotypes in mice. Hum. Mol. Genet.18: 3708 - 3724,2009

- 28) Kobayashi A, Goto Y, Nagata M, Yamaguchi Y: Granular swollen epithelial cells: a histological and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. Am J Surg Pathol 34 (2) :262-70,2010

(2) 著 書

- 1) 後藤雄一：「ミトコンドリア病」. 新領域別症候群シリーズ No.10 呼吸器症候群, 第2版, 日本臨床社, pp.661-664,2009
- 2) 後藤雄一, 池上弥生：「遺伝カウンセリング・出生前診断」. 小児筋疾患診療ハンドブック, 編集：小牧宏文, 診断と治療社, pp.45-49, 2009
- 3) 後藤雄一：「ミトコンドリア病」. 小児筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, 編集：小牧宏文, pp.156-160, 2009
- 4) 後藤雄一：「Kearns-Sayre 症候群」. 小児の症候群, 診断と治療社, p.143, 2009
- 5) 後藤雄一：「ミトコンドリア病の治療戦略」. 別冊医学のあゆみ, ミオパチー-臨床と治療研究の最前線, 医師薬出版株式会社 pp.84-88, 2009
- 6) 後藤雄一：「ミトコンドリア脳筋症」. 今日の診断指針, 医学書院, pp.675-677, 2010

(3) 総説

- 1) 後藤雄一：精神遅滞・てんかんの臨床遺伝学. 小児科診療 72: 109-112, 2009
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 小児内科 41: 937-942, 2009
- 3) 後藤雄一：MELAS. 小児科 50: 876-880,2009
- 4) 後藤雄一：ミトコンドリア病と性差. Clinical Neuroscience 27: 1152-1153,2009
- 5) 井上 健, 小坂 仁：Pelizaeus-Merzbacher 病 -Double, Double...and Trouble- 小児科 50 (7) 増刊号 小児疾患における臨床遺伝学の進歩：881-887, 2009
- 6) 中川栄二：精神遅滞の遺伝学的解析. 小児科増刊号 小児疾患における臨床遺伝学の進歩 50 (7)：1038-1045, 2009

(4) その他

- 1) 後藤雄一：第12章 遺伝性疾患の分子生物学的, 生化学的, 細胞学的基盤：ミトコンドリア DNA (mtDNA) の病気 「トンプソン&トンプソン 遺伝医学」 (編集) R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard (監訳) 福嶋義光 メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp402-408, 2009
- 2) 井上 健：第9章 個人と集団における遺伝的変異：変異と多型 「トンプソン&トンプソン 遺伝医学」 (編集) R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard (監訳) 福嶋義光 メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp189-222,2009
- 3) 箕輪由貴子, 山田昌彦, 中澤一治, 斎藤郁夫, 後藤雄一：レボドパ製剤の安定性について (第1報). 関信地区国立病院薬剤師会会誌 6, 28-29,2010
- 4) 森岡想, 中澤一治, 斎藤郁夫, 村田美穂, 渡邊荘子, 後藤雄一：レボドパ製剤の安定性について (第2報). 関信地区国立病院薬剤師会会誌 6, 47-49,2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 後藤雄一: 精神遅滞リサーチ・リソース・レポジトリーの構築と遺伝学的解析. シンポジウム「遺伝性神経・筋疾患 - 診断と治療の最前線」, 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5.28, 2009
- 2) Goto Y: The 3243 mutation : From molecular characterization to clinical implications. 10th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Daegu, Korea, 6.10, 2009
- 3) Goto Y: Molecular characterization, cellular fluctuation and clinical implications of the mitochondrial 3243 mutation. The 3rd International Symposium: Mitochondrial Medicine, Wenzhou, China, 8.12, 2009
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病. ワークショップ「多科管理の必要な遺伝性疾患の現状と問題点」, 第 54 回日本人類遺伝学会, 東京, 9.25, 2009
- 5) 小牧宏文: 小児科領域. ワークショップ「各科で出会うミトコンドリア病」. 第 9 回日本ミトコンドリア学会総会, 東京, 12.19.2009

(2) 国際学会

- 1) Itoh M, Takizawa Y, Goto Y: Edaravone Inhibits DNA Peroxidation and Neuronal Cell Death in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Model Rat. Workshop of Epilepsy and Child Neurology, The 13rd Congress of the European Federation of Neurological Societies, Florence, Italy, 9.12-15, 2009
- 2) Nakagawa E, Goto Y: Molecular genetic study for mental retardation in Japan. 10th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Daegu, Korea, 6.11, 2009
- 3) Itoh M, Okazaki S, Kuki I, Kawawaki H, Hai E, Inoue T, Yamano T, Tomiwa K, Goto Y: X-linked lissencephaly with abnormal genitalia caused by mutation of *aristaless*-related homeobox gene exhibits abnormal distribution of GABAergic interneurons. The 28th International Epilepsy Congress, Budapest, Hungary, 6.28-7.2, 2009
- 4) Yanagihara K, Okamoto N, Yamada K, Mogami Y, Toribe Y, Mano T, Suzuki Y, Nakagawa E, Goto Y, Honda S, Inazawa J: Epilepsy in MeCP2 duplication syndrome. The 12th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society, Fukuoka, Japan, 5.9-10, 2009
- 5) Kohda M, Hirata T, Nakagawa E, Goto Y, Okazaki Y: Submicroscopic structural variation analysis in patients with mental retardation using SNP 6.0 array. The 8th International Workshop on Advanced Genomics, Tokyo, Japan, 7.16-18, 2009
- 6) Arai A, Hanai S, Saito T, Nakagawa E, Otsuki T, Itoh M: Abnormal Cytoarchitecture of Focal Cortical Dysplasia. 28th International Epilepsy Congress, Budapest, Hungary, 6.28-7.2, 2009.
- 7) Nakagawa E, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Toda T, Wada T, Goto Y: Molecular genetic study for mental retardation with epilepsy. 28th International Epilepsy Congress, Budapest, Hungary, 6.28-7.2, 2009.
- 8) Nakagawa E, Goto Y: Genetic and clinical analysis in patients with mental retardation, epilepsy or developmental delay. 1st International Congress on Clinical Neuroepidemiology, Munich, Germany, 8.27-30, 2009
- 9) Saito T, Hanai S, Arai A, Nakagawa E, Otsuki T, Sasaki M, Goto Y, Itoh M: Cortical

- layer formation of hemimegalencephaly: immunohistochemical consideration. The 28th International Epilepsy Congress. Budapest, Hungary, 6.28-7.2, 2009
- 10) Hanai S, Saito T, Nakagawa E, Arai A, Otsuki T, Sasaki M, Goto Y, Itoh M: Abnormal development of neurons in focal cortical dysplasia: neuronal mis-maturation from an immunohistochemical consideration. The 28th International Epilepsy Congress, Budapest, Hungary, 6.28-7.2, 2009
 - 11) Goto Y, Nakagawa E, Takano K, Honda S, Inazawa J, Okazawa H, Kato M, Kubota T, Kurosawa K, Wada T, Saitoh S, Nanba E, Matsumoto N, Kohda M, Okazaki Y: Molecular genetic Analysis of mental retardation in Japanese cohort. The 14th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation, Bahia, Brazil, 9.16, 2009
 - 12) Nanba E, Adachi K, Nakayama Y, Kohno Y, Yano M, Sato C, Arinami T, Sugie H, Goto Y, Sasaki T, Ohno K: Fragile X testing and carrier screening in Japan. The 14th International Workshop on Fragile X and X-linked Mental Retardation, Bahia, Brazil, 9.18, 2009
 - 13) Inoue K, Yu L-H, Morimura T, Iwashita H, Yamamoto R, Deguchi K, Antalfy B, Inoue N, Osaka H, Itoh M, Goto Y: Curcumin partially mitigated the phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease caused by *PLP1* point mutations in mouse. 58th Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, HI, 10.23, 2009
 - 14) Sakazume S, Sohma R, Harada N, Endo K, Ohashi H, Nagai T, Kubota T: Effect of X-chromosome inactivation in an autosome: Implication for clinical features in an unbalanced translocation t (X:15) case. The American society of Human Genetics 58th Annual Meeting, Hawaii, 10.23, 2009
 - 15) Hatakeyama H, Sawa K, Goto Y: A systematic cell-based analysis for the patients with cytochrome c oxidase deficiency. The 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, Hawaii, USA, 10.20-24, 2009
 - 16) Hatakeyama H, Sawa K, Goto Y: Functional threshold in mitochondria with cytochrome c oxidase deficiency: A cell-based diagnostic approach for mitochondrial diseases. The 6th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Taipei, TAIWAN, 10.30-11.1, 2009
 - 17) Saito T, Hanai S, Arai A, Nakagawa E, Otsuki T, Ito M: Cortical layer formation of hemimegalencephaly: immunohistochemical consideration. National Center of Neurology and Psychiatry, 28th International Epilepsy Congress, Buda Pest, Hungary, 6, 2009
- (3) 一般学会
- 1) 松岡太郎, 土屋浩史, 須藤章, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA13094T>C 変異を有する Leigh 脳症—本邦第 2 例—. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5.28, 2009
 - 2) 土屋浩史, 松岡太郎, 後藤雄一: Leber 病の遺伝子変異を有し, 退行を認めた 1 症例. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5.28, 2009
 - 3) 中川栄二, 和田敬仁, 久保田健夫, 加藤光広, 難波栄二, 斉藤伸治, 黒澤健司, 戸田達史, 岡澤均, 松本直道, 稲澤譲治, 神田将和, 後藤雄一: 精神遅滞の系統的遺伝学的解析. 第 32 回日本小児遺伝学会, 奈良, 4.16, 2009
 - 4) 中川栄二, 加藤光広, 黒澤健司, 難波栄二, 稲澤譲治, 後藤雄一: Genetic and clinical analysis

- in patients with mental retardation, epilepsy. 第 43 回日本てんかん学会, 弘前, 10.22-24, 2009
- 5) 高橋寛, 佐藤敦志, 三牧正和, 岡明, 後藤雄一, 水口雅: 高乳酸・ビルビン酸血症に対しケトン食療法を導入した 5 症例の検討. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5. 28, 2009
 - 6) 竹下絵里, 中川栄二, 佐久間啓, 斎藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 後藤雄一: Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate が疑われた 1 例. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5. 28, 2009
 - 7) 池上弥生, 大口恵子, 山本敏之, 森まどか, 村田佳子, 塚本忠, 後藤雄一, 村田美穂: 発症前診断の背景と遺伝カウンセリングの役割の検討. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.22 2009
 - 8) 柳原恵子, 岡本伸彦, 山田桂太郎, 最上有紀子, 鳥邊泰久, 真野利之, 鈴木保宏, 中川栄二, 後藤雄一, 本田尚三, 稲澤譲治: MECP2 重複症候群の臨床像. 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5. 29, 2009
 - 9) 本田尚三, 林深, 井本逸勢, 當山潤, 岡本伸彦, 黒澤健司, 中川栄二, 後藤雄一, 稲澤譲治: BAC-based X-tiling array を用いた X 連鎖性精神発達遅滞 (XLMR) の原因遺伝子検索. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.24, 2009
 - 10) 藤井崇, 福本典子, 後藤雄一, 朝田隆, 中村俊, 功刀浩: BDNF and Alzheimer' s disease Collaborative Group: BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.26, 2009
 - 11) 和賀央子, 岡本伸彦, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: 重度言語障害を呈する自閉症患者における SHANK3 遺伝子解析. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.26, 2009
 - 12) 池上弥生, 南成祐, 森まどか, 大矢寧, 村田美穂, 後藤雄一: 塩基配列決定法による Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者診断と遺伝カウンセリング. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.24, 2009
 - 13) 足立香織, 中山祐二, 鈴木秀直, 矢野光江, 佐藤親子, 河野義恭, 塩見春彦, 板倉光夫, 蟻波忠雄, 杉江秀夫, 後藤雄一, 佐々木司, 大野耕策, 難波栄二: 日本人脆弱 X 症候群の遺伝子診断と正常人での CGG 繰り返し数. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.24, 2009
 - 14) 青柳 (井上) 直子, 井上由紀子, 松田芳樹, 稲垣真澄, 井上高良, 後藤雄一, 高坂新一, 井上健, 赤澤智宏: 変異 Sox10 トランスジェニックマウスを用いた複合型神経堤症候群 PCWH の病態解析. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.17, 2009
 - 15) 井上健, 小坂 仁, 黒澤健司, 高梨潤一, 山本俊至, 岩城明子: 先天性大脳白質形成不全症の全国疫学調査および遺伝子解析研究の推進について. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.24, 2009
 - 16) 井上健, 田中紀子, 山下典生, 澤野由枝, 朝田隆, 後藤雄一: CALHM1 遺伝子の P86L 多型は日本人アルツハイマー病の危険因子ではない. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.26, 2009
 - 17) 西川智子, 松浦公美, 古旗恵美子, 榎本啓典, 古谷憲孝, 小坂 仁, 井上健, 黒澤健司: Pelizaeus-Merzbacher 病の遺伝カウンセリング. 第 54 回日本人類遺伝学会総会, 東京, 9.25, 2009
 - 18) 松田芳樹, 泉仁美, 井上祐紀, 稲垣真澄, 加我牧子, 後藤雄一: Bronx waltzer マウスの行動異常に関わる大脳皮質抑制系神経機構の病態特性. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009.

- 19) 青柳直子, 井上由紀子, 松田芳樹, 稲垣真澄, 井上高良, 後藤雄一, 高坂新一, 井上健, 赤澤智宏: 変異 Sox10 トランスジェニックマウスを用いた複合型神経堤症 候群 PCWH の病態解析. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 20) 加古結子, 渡辺常樹, 三浦文宏, 大橋博文, 斉藤伸治, 久保田健夫, 板橋家頭夫: 15 番マーカー染色体をモザイク状態で有し, 多型解析にて母性片親性ダイソミーによる Prader-Willi 症候群と診断した一例. 第 29 回小児遺伝学会, 奈良, 4.16, 2009
- 21) 久保田健夫, 遠藤和志: 筋組織における遺伝子の後天的なエピジェネティクス変化: 運動・医療のための新しい遺伝学的マーカー (English session). 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 5.29, 2009
- 22) 新田洋久, 一柳健司, 宮成悠介, 大堀健太, 久保田健夫, 佐々木裕之: ICF 症候群のゲノムワイド DNA メチル化解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.25, 2009
- 23) 赤星恵子, 久保田健夫, 涌井敬子, 福嶋義光, 鈴木康之: 染色体 Xq27-28 の部分重複により Prader-Willi 症候群様の症状を呈した男児例. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.25, 2009
- 24) 中川栄二, 和田敬仁, 久保田健夫, 加藤光広, 難波栄二, 斎藤伸治, 黒澤健司, 戸田達史, 岡澤均, 松本直道, 本田尚三, 稲澤譲治, 神田将和, 岡崎康司, 後藤雄一: 自閉症スペクトラム生涯を併存する精神遅滞の遺伝学的解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.26, 2009
- 25) 乾健彦, 田村美沙, 柳澤敦広, 生井良幸, 高梨潤一, 藤井克則, 水口雅, 関根孝司, 五十嵐隆: 溶血性尿毒症症候群と両側視床病変を伴う脳症を合併した腸管出血性大腸菌感染の 2 例. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 4. 19, 2009
- 26) 黒田友紀子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅, 五十嵐隆: 無呼吸で発症し急性脳症と考えられた RS ウイルス感染症の 1 例. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 4.17, 2009
- 27) 齋藤真木子, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅: テオフィリン関連けいれんの遺伝的素因について. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 4. 17, 2009
- 28) 小川敦, 佐藤敦志, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 水口雅, 五十嵐隆: ケトン食療法が奏功した Leigh 脳症を呈した PDHE1 α 欠損症の 1 例. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 4. 19, 2009
- 29) 畠山英之, 澤佳世, 喜多俊二, 後藤雄一: COX 欠損症により支配される重篤なミトコンドリア機能傷害 ~ミトコンドリア病に対する細胞レベルでの診断アプローチ~. 第 9 回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12.17-19, 2009
- 30) 片山綾子, 小牧宏文, 服部文子, 斎藤義朗, 佐久間啓, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 畠山英之, 後藤雄一, 森雅人: 脳卒中様発作, 肥大型心筋症, 急性膵炎, 消化管吸収障害, 腎尿細管障害など多彩な症状を伴った mtDNA tRNATrp C5541T 変異の 1 例. 第 9 回日本ミトコンドリア学会年会, 東京, 12.17-19, 2009
- 31) 松島雄一, Kaguni LS: Lon プロテアーゼによる mtDNA の転写およびコピー数制御. 第 9 回日本ミトコンドリア学会, 東京, 12.17, 2009
- 32) Morimura T, Ogawa M: Analysis of relative roles of the individual phosphotyrosine of Disabled-1 in Reelin signaling. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 33) 小林賛光, 後藤雄一, 長田道夫, 山口裕: ミトコンドリア腎症における顆粒状腫大した尿細管上皮細胞の意義. 第 9 回日本ミトコンドリア学会, 東京, 12.17-19, 2009

(4) その他

- 1) 後藤雄一：難治性疾患のヒト試料収集と研究利用について。医薬基盤研究所セミナー，大阪，5.12,2009
- 2) 後藤雄一：ヒト骨格筋レポジトリイの特徴と成果。「医学・創薬研究を支えるヒトと昆虫の生物資源－病理と病態モデル－」平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業（生物資源・創薬モデル動物研究推進事業）研究成果等普及啓発事業，大阪，11.16, 2009
- 3) 後藤雄一：ゲノム研究とバイオバンク。（独）日本学術振興会「ゲノムテクノロジー第 164 委員会」第 31 会研究会，東京，11.30, 2009
- 4) 箕輪由貴子, 山田昌彦, 中澤一治, 斎藤郁夫, 後藤雄一：レポドパ製剤の安定性について（第 1 報）。第 61 回関信地区国立病院薬剤師会例会国立病院機構，東京，11.14, 2009
- 5) 森岡想, 中澤一治, 斎藤郁夫, 村田美穂, 渡邊莊子, 後藤雄一：レポドパ製剤の安定性について（第 2 報）。第 62 回関信地区国立病院薬剤師会例会，東京，2.20, 2010

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア心筋症の現状。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」班，東京，10.1, 2009
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病認定基準作製と重症度スケール試案。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」班，大阪，2.4, 2010
- 3) 後藤雄一：精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリイの現状。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリイの構築と病因病態の解明に関する研究」班，東京，11.27, 2009
- 4) 後藤雄一：精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリイの構築と病因病態の解明に関する研究。平成 21 年度発達障害関係研究班合同シンポジウム，小平，11.28, 2009
- 5) 後藤雄一：「ヒト組織・細胞の研究資源としての高度化と公共ヒト組織・細胞バンクの利用促進に関する研究」班，東京，1.29, 2009

3. 疾病研究第三部

I 研究部の概要

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

- (部長) 功刀 浩
- (室長) 沼川忠広, 服部功太郎, 太田 深秀 (1.1 ~)
- (外来研究員) 飯嶋良味 (~ 10.31), 内山博文 (~ 3.31), 藤井 崇 (~ 3.31), Misty C. Richards (~ 8.21)
- (流動研究員) 熊丸絵美 (~ 8.31), 寺石俊也 (8.1 ~ 3.31), 千葉秀一, 堀 弘明, 若林千里
- (特任研究員) 安達直樹
- (科研費研究員) 松尾淳子 (7.17 ~)
- (客員研究員) 古田 都, 尾関祐二, 樋口重和, 飯嶋良味 (11.1 ~)
- (併任研究員) 三島和夫
- (外来研究補助員) 山本宣子 (~ 3.31)
- (センター研究助手) 古賀賀恵 (6.1 ~ 3.31)
- (研究費雇上) 松尾淳子 (~ 7.16), 橋倉 都, 渡邊由佳, 木下裕紀子, 須藤志保, 白澤桃子 (~ 9.25), 川本由実子 (4.01 ~ 3.31), 田中治子 (7.1 ~), 熊丸絵美 (9.1 ~ 11.30)
- (研究生/研究見習生) 二宮 碧 (~ 3.31), トルグン・トルスン (~ 3.31), 北澤裕美 (~ 3.31), Plante Aurelie (~ 6.5), 児玉貴子 (~ 3.31), 櫻田ゆう (~ 3.31), 野添健太 (7.1 ~), 村居由貴 (7.9 ~ 3.31), 宮崎球一 (8.1 ~), 石田一希 (9.4 ~), 岡村滋子 (9.4 ~), 篠山大明 (10.1 ~), 平石敦子 (11.9 ~), ユン・ヒョンシン (1.8 ~ 2.18)

II 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患のリスク遺伝子を見出すために、SNPs 解析や、培養細胞を用いた遺伝子機能解析を行っている。また、樋口輝彦総長、国立精神・神経センター病院の有馬邦正第一病棟部長ほか多数の先生の協力を得て、患者様の血液等試料を収集し、ゲノム DNA や末梢血の RNA などのバイオリソースの構築も行っている。これまでに統合失調症や気分障害の患者様や健常者およそ 1500 名からの協力を得ている。有馬邦正第一病棟部長と共同で「もの忘れ外来」の患者様の試料収集も行っている。今年度は、抗うつ薬の反応性や DEX/CRH テストなどの詳細なデータをもつうつ病患者の全ゲノム解析を行い、うつ病やその臨床指標の遺伝子探索のデータベースを構築したこと、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の val66Met 多型が女性のアルツハイマー病のリスク遺伝子であることを世界の多施設研

究によって示した論文 (Am J Med Genet) が発表されたことなどが主な成果である。

2) 精神疾患の生物学的指標やエンドフェノタイプに関する臨床研究

機能性精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的指標がないのが現状である。そこで、日常臨床で有用な生物学的指標を確立することを目的として、病院との共同研究を行っている。臨床心理士による認知機能検査や気質・性格検査、情報処理過程をみるプレパルス抑制テスト、MRIを用いた構造画像や機能的画像、光トポグラフィー検査、ストレスホルモンの動態をみるデキサメサゾン/CRH 負荷テスト、血中タンパクや mRNA 濃度など多次元の解析を行っている。今年度は、DEX/CRH テストでの過剰抑制が統合失調症型人格傾向と関連する論文が受理された (J Psychiatr Res)。また、2010 年 1 月から画像の専門家である太田室長が教室員に加わった。

3) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境 (ストレス) による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析と分子生物学的解析を行っている。精神疾患感受性遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析や新しい向精神薬の薬理行動学的検討も行っている。今年度は低出生体重で出生したマウスの神経細胞において、BDNF 機能が障害されてことを示す論文が受理された。

4) 細胞生物学的研究

上記のように精神疾患との関連が示唆された遺伝子に関する機能解析のほか、ストレスによって分泌が亢進するグルココルチコイドが培養神経細胞機能に与える影響についての解析、さらにいまだに不明の部分が多い抗うつ薬の作用メカニズムなどについて、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF) への影響に注目しながら解析している。今年度は、シグマ受容体作動薬の細胞保護作用のメカニズムを明らかにした論文などが受理された。

III 社会的活動

1. 教育活動

- 1) 東京大学医学部, 防衛医科大学校学生実習 (功刀, 沼川, 安達)
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当 (功刀, 沼川)
- 3) 東京医科大学, 東京医科歯科大学にて非常勤講師として講義・学生指導 (沼川)

2. 学術雑誌編集活動

Molecular Psychiatry・Journal of Psychiatric Research の editorial board, The Open Neuropsychopharmacology Journal の Co-editor-in-chief, Psychiatry and Clinical Neurosciences 編集顧問, 「分子精神医学」編集同人, 「脳と精神の医学」advisory editor (功刀)

3. 論文審査

英文投稿論文査読多数 (功刀, 沼川, 堀)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Nakamura K, Mori N, Kikuchi M, Inada T, Kunugi H, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N. Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *J Hum Genet* 55:133-136, 2010
- 2) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 401-405, 2010
- 3) Kitazawa H, Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Tuerxun T, Kudo M, Kunugi H. Cyclophosphamide promotes cell survival via activation of intracellular signaling in cultured cortical neurons. *Neurosci Lett* 470:139-144, 2010
- 4) Tuerxun T, Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Kitazawa H, Kudo M, Kunugi H. SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression. *Neurosci Lett* 469:303-308, 2010
- 5) Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H, Hashido K. Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. *Neuroscience* 165:1301-1311, 2010
- 6) Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Ohi K, Hori H, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Baba A, Takeda M, Kunugi H. Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder. *Neurosci Lett* 468:300-302, 2010
- 7) Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Sugai T, Yazaki S, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T. The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophr Res* 116: 61-67, 2010
- 8) Kajiyama Y, Iijima Y, Chiba S, Furuta M, Ninomiya M, Izumi A, Shibata S, Kunugi H. Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34:159-165, 2010
- 9) Okahisa Y, Ujike H, Kunugi H, Ishihara T, Kodama M, Takaki M, Kotaka T, Kuroda S. Leukemia inhibitory factor gene is associated with schizophrenia and working memory function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 172-176, 2010
- 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. No association between the Bcl2-interacting killer (BIK) gene and schizophrenia. *Neurosci Lett* 463: 60-63, 2009
- 11) Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko

- S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T. Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 484-493, 2010
- 12) Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto Y, Asada T, Nakamura S, Kunugi H. Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:235-242, 2010
 - 13) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Ohi K, Yasuda Y, Takeda M, Kunugi H. Association between the dysbindin gene (DTNBP1) and cognitive functions in Japanese subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 550-556, 2009
 - 14) Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, Kumamoto N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Tohyama M. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. *J Neurochem* 110: 496-508, 2009
 - 15) Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, Takeda M, Kunugi H. Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes. *Neurosci Res.* 65:113-115, 2009
 - 16) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Otowa T, Ozaki N, Someya T. A two-stage case-control association study of PADI2 with schizophrenia. *J Hum Genet* 54: 430-432, 2009
 - 17) Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Okochi T, Aleksic B, Tomita M, Okada T, Kunugi H, Inada T, Ozaki N, Iwata N. BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res* 112: 72-79, 2009
 - 18) Koga M, Ishiguro H, Yazaki S, Horiuchi Y, Arai M, Niizato K, Iritani S, Itokawa M, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Ujike H, Kunugi H, Sasaki T, Takahashi M, Watanabe Y, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Muchardt C, Yaniv M, Arinami T. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 18: 2483-2494, 2009
 - 19) Hashimoto R, Noguchi H, Hori H, Nakabayashi T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Harada S, Takeda M, Saitoh O, Kunugi H. A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls. *World J Biol Psychiatry* 11: 431-438, 2010
 - 20) Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T. Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:

1110-1117, 2009

- 21) Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T. Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *World J Biol Psychiatry* 10: 65-69, 2009
- 22) Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T. Gene expression and association analyses of the phosphodiesterase 4B (PDE4B) gene in major depressive disorder in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B: 527-534, 2009
- 23) Isosaka T, Kida S, Kohno T, Hattori K, Yuasa S: Hippocampal Fyn activity regulates extinction of contextual fear. *Neuroreport* 20: 1461-1465, 2009
- 24) Hattori K, Fukuzako H, Hashiguchi T, Hamada S, Murata Y, Isosaka T, Yuasa S, Yagi T: Decreased expression of Fyn protein and disbalanced alternative splicing patterns in platelets from patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 168: 119-128, 2009

(2) 著 書

- 1) 功刀 浩: うつ病の BDNF 仮説. 最新うつ病のすべて (樋口輝彦編) 別冊・医学のあゆみ, 医歯薬出版, 東京, pp 184-189, 2010.
- 2) 堀 弘明, 功刀 浩: 統合失調症型パーソナリティと半球優位性. 精神疾患と NIRS (福田正人編) 中山書店, 東京, pp 202-211, 2009.

(3) 総 説

- 1) Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 25:237-258, 2010
- 2) 功刀 浩: 統合失調症は認知症か? (連載: 心理臨床家のための脳科学講義 1) *臨床心理学* 9: 543-549, 2009
- 3) 功刀 浩: 統合失調症は広汎性非特異的高次脳機能障害である. (連載: 心理臨床家のための脳科学講義 2) *臨床心理学* 9: 669-676, 2009
- 4) 功刀 浩: 統合失調症の脳形態異常—マクロとミクロから見えてくること—. (連載: 心理臨床家のための脳科学講義 3) *臨床心理学* 9: 801-807, 2009
- 5) 功刀 浩: 統合失調症の病因. (連載: 心理臨床家のための脳科学講義 4) *臨床心理学* 10: 100-108, 2010
- 6) 功刀 浩: 統合失調症の発病過程—金閣寺炎上僧を通じて—. (連載: 心理臨床家のための脳科学講義 5) *臨床心理学* 10: 282-290, 2010
- 7) 功刀 浩: うつ病研究の進歩. *医療の広場* 49 (11) : 4-7, 2009
- 8) 沼川忠広, 功刀 浩: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) の機能を抑制するストレスホルモン. *医学のあゆみ* 231: 1015-1018, 2009
- 9) 沼川忠広: グルココルチコイド受容体および BDNF 受容体の相互作用に制御されるグルタミン酸放出. (Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered glutamate release). *日本神経化学会奨励賞総説. 神経化学* 48: 301-307, 2009
- 10) 藤井 崇, 功刀 浩: 大うつ病性障害とエンドフェノタイプとしての HPA 系の遺伝子解析. (特

集 精疾患の遺伝子は、本当にみつかったのか?) 分子精神医学 10: 33-39, 2010

- 11) 堀 弘明, 功刀 浩: ストレス反応・うつとニューロペプチド. (特集ニューロペプチド) Hormone Frontier in Gynecology 17: 31-37, 2010

(4) その他

- 1) 功刀 浩, 堀 弘明 (訳): 統合失調症の常識は本当か?—研究と治療の最前線から—. (eds. by Colm McDonald, Katja Schulze, Robin Murray, Pdraig Wright: Schizophrenia: Challenging the Orthodox), 培風館, 東京, 2009
- 2) 功刀 浩: 精神医学紀行. みすず 51 (10) : 40-48, 2009
- 3) 功刀 浩: 連載ひと「Robin M. Murray」. 分子精神医学 9: 341-343, 2009
- 4) 功刀 浩: <脳科学ライブラリー1>脳と精神疾患. (書評) 精神医学 51: 716, 2009
- 5) 千葉秀一, 功刀 浩: リチウムの行動作用における β -arrestin2 シグナリング複合体の関与 (論文抄訳と解説). 分子精神医学 9: 173-176, 2009
- 6) 熊丸絵美, 功刀 浩: ヒト海馬におけるグルココルチコイド受容体のエピジェネティックな発現制御—幼少期における親からの虐待との関連— (論文抄訳と解説). 分子精神医学 9: 356-358, 2009.
- 7) 岡崎祐士, 佐々木司, 谷井久志, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 功刀 浩: 精神疾患の遺伝子探索. 文部科学省科学研究補助金特定領域研究「ゲノム」4 領域報告書 202-203, 2008

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀 浩: 食事・栄養による脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現調節とメンタルヘルス. (招待口演, ワークショップ「メンタルヘルスと病態栄養—基礎から臨床まで—」, 第13回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 1.10, 2010
- 2) 功刀 浩: グルココルチコイドと神経栄養因子を鍵分子とした精神疾患研究. 第2回生物学・化学・情報科学融合のための戦略的先進理工学研究基盤の形成 (FBT)・超専攻型融合テーマスタディクラスター教育 (TSC-PBL) ジョイントシンポジウム, 東京, 1.23, 2010
- 3) 沼川忠広: グルココルチコイド受容体および BDNF 受容体の相互作用に制御される BDNF 依存的グルタミン酸放出. (若手奨励賞シンポジウム) 第52回日本神経化学学会大会, 群馬, 6.22, 2009

(2) 国際学会

- 1) Hori H, Richards M, Kunugi H: Attitudes towards schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: A web-based survey in Japan. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.17, 2009
- 2) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase in Psychiatric disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, 11.15-16, 2009
- 3) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R,

Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Genetic association analysis of phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders. The 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses, Barcelona, Spain, 11.15-16, 2009

- 4) Chiba S, Ninomiya M, Richards M, Kajiyama Y, Izumi A, Kunugi H: Antidepressive Properties of Dopamine Receptor Agonist Cabergoline The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) , Kyoto, 11.13, 2009
- 5) Hori H, Ozeki Y, Higuchi T, Kunugi H: Relationships of psychological distress and sleep status with HPA axis function in non-clinical population. World Psychiatric Association International Congress, Florence, Italy, 4. 3, 2009

(3) 一般学会

- 1) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Saitoh O, Tatsumi M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima, Kunugi H: No association between the Bcl2-interacting Killer (*BIK*) gene and schizophrenia. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 3.26, 2010
- 2) Hattori K, Iijima Y, Uchiyama H, Yamamoto N, Fujii T, Hashimoto R, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H: Genetic variations of fyn-tyrosine kinase and schizophrenia. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 3.27, 2010
- 3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: *RELA* Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 3.27, 2010
- 4) Teraishi T, Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Hori H, Hattori K, Hashimoto R, Arima K, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H: Association analysis of the phenylalanine hydroxylase and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase genes with schizophrenia and cognitive functions. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 3.27, 2010
- 5) 有波忠雄, 石黒浩毅, 功刀 浩, 佐々木司, 氏家 寛, 染矢俊幸, 渡部雄一郎, 橋本亮太: MTHFR 遺伝子多型と統合失調症との関連. 第5回日本統合失調症学会, 福岡, 3.27, 2010
- 6) 難波隆志, 服部功太郎, 功刀 浩, 貝淵弘三, 高坂新一, 内野茂夫: NMDA 受容体阻害剤投与による成体海馬での統合失調症脆弱性因子 DISC1 の発現低下と新生ニューロンの移動異常. 第4回神経発生討論会 3.9 ~ 20, 2010
- 7) 篠山大明, 若林千里, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井 崇, 有馬邦正, 功刀 浩: 統合失調症と IL-6: 血中濃度と遺伝子多型との関連. 第17回日本精神・行動遺伝医学会, 大阪, 2.11, 2010
- 8) 服部功太郎, 田中治子, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井 崇, 堀 弘明, 寺石俊也, 木下裕紀子, 松尾淳子, 川本由実子, 有馬邦正, 功刀 浩: 統合失調症・気分障害のゲノム・死後脳を用いた Fyn チロシンキナーゼの解析. 第17回日本精神・行動遺伝医学会, 大阪, 2.11, 2010
- 9) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Okochi T, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: *RELA* Gene is associated with risk for schizophrenia and deficits in prepulse inhibition. 第17回日本精神・行動遺伝医学会, 大阪, 2.11, 2010
- 10) Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H,

- Hashido K: Glucocorticoid prevents BDNF-dependent up-regulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA miR-132 expression. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2009
- 11) 岡安寛明, 尾関祐二, 藤井久彌子, 大栗有美子, 佐伯吉規, 功刀 浩, 下田和孝: 気分障害, 不安障害, 適応障害患者に対する抗うつ薬治療における QT 延長リスクの検討. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会, 京都, 11.14, 2009
 - 12) 矢崎沙織, 古賀農人, 石黒浩毅, 糸川昌成, 染谷俊幸, 渡部雄一郎, 稲田俊也, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 氏家 寛, 功刀 浩, 佐々木司, 那波宏之, 高橋 均, 柿田昭義, 有波忠雄: Dymeclin 遺伝子と統合失調症との関連解析. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.26, 2009
 - 13) 藤井 崇, 福本典子, 後藤雄一, 朝田 隆, 中村 俊, 功刀 浩: BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.26, 2009
 - 14) 藤井 崇, 福本典子, 後藤雄一, 朝田 隆, 中村 俊, 功刀 浩: BDNF 遺伝子の Val66Met 多型とアルツハイマー病発症との女性特異的関連. 第 32 回日本神経科学学会, 名古屋, 9.16, 2009
 - 15) 古田 都, 二宮 碧, 千葉秀一, 梶山 優, 柴田重信, 明間立雄, 功刀 浩: 離乳後の母ラットにおけるエストロゲンレセプター α の不安様ならびにうつ様行動への関与. 第 32 回日本神経科学学会, 名古屋, 9.18, 2009
 - 16) 服部功太郎, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井 崇, 堀 弘明, 寺石俊也, 巽 雅彦, 大森まゆ, 岡本長久, 有馬邦正, 樋口輝彦, 功刀 浩: Fyn チロシンキナーゼの統合失調症・気分障害における解析. 第 28 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 北海道, 7.11, 2009
 - 17) 寺石俊也, 藤井 崇, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 堀 弘明, 服部功太郎, 巽 雅彦, 大森まゆ, 岡本長久, 有馬邦正, 樋口輝彦, 功刀 浩: 躁うつ病患者におけるドーパミン及びセロトニン代謝に関わる酵素の関連解析. 第 28 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 北海道, 7.11, 2009
 - 18) 熊丸絵美, 沼川忠広, 安達直樹, 泉 愛子, 功刀 浩: 幼若期ニューロンのグルココルチコイド暴露は BDNF で増強されるシナプス成熟を抑制する. (Glucocorticoid inhibits the BDNF-mediated synaptic maturation in developing neurons via prevention of MAPK pathway) 第 52 回日本神経化学学会, 伊香保, 6.23, 2009.
 - 19) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 仙波りつ子, トルグントルスン, 功刀 浩: フェンサイクリジンによる大脳皮質ニューロンのシナプス減少に BDNF の分泌阻害が関与する. 第 52 回日本神経化学学会, 伊香保, 6.24, 2009
 - 20) トルグントルスン, 沼川忠広, 安達直樹, 熊丸絵美, 工藤玄恵, 功刀 浩: シグマレセプターアゴニスト SA4503 は培養大脳皮質ニューロンにおいて生存維持効果を発揮する. 第 52 回日本神経化学学会, 伊香保, 6.22, 23, 2009
 - 21) 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直樹, 矢ヶ崎有希, 泉 愛子, 功刀 浩: グルココルチコイド受容体および BDNF 受容体の相互作用に制御される BDNF 依存的グルタミン酸放出. 第 52 回日本神経化学学会, 伊香保, 6.22, 23, 2009
 - 22) 有馬邦正, 巻淵隆夫, 今野英彦, 陣内研二, 石田 剛, 高田 裕, 餐場郁子, 女屋光基, 杠 岳文, 尾方克久, 小西吉裕, 藤村晴俊, 栗崎博司, 渡辺千種, 大原慎司, 西野一三, 功刀 浩, 佐藤啓造: リサーチリソース ネットワーク Progress Report 2008 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会, 高松, 6.6, 2009

- 23) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 沼田周助, 古郡規雄, 橋本直樹, 佐久間寛之, 大下隆司, 船橋英樹, 功刀 浩, 原田俊樹, 田中恒彦, 上岡義典, 伊東 徹, 樋口悠子, 池澤 聰, 長田泉美, 加藤淳一, 吉田悟己, 羽下路子, 芳賀大輔, 小林清香, 中谷真樹, 宮本聖也, 松本香子, 中田謙二, 松尾淳子, 鈴木道雄, 久住一郎, 石郷岡純, 大森哲郎: 統合失調症認知機能簡易評価尺度 - 日本語版 (BACS-J) による統合失調症の認知機能評価. 第 105 回日本精神神経学会総会, 神戸, 5.24, 2009
- 24) 松尾淳子, 木下裕紀子, 須藤志保, 橋倉 都, 堀 弘明, 寺石俊也, 尾関祐二, 有馬邦正, 石川正憲, 樋口輝彦, 兼田康宏, 功刀 浩: 日本語版統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS-J) の有用性, 妥当性に関する検討. 第 105 回日本精神神経学会総会, 神戸, 5.22, 2009
- 25) 金子尚史, 渡部雄一郎, 布川綾子, 村竹辰之, 有波忠雄, 氏家 寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀 浩, 糸川昌成, 音羽健司, 尾崎紀夫, 染矢俊幸: 二段階サンプルによる閏節リウマチ感受性遺伝子と統合失調症との関連研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.25, 2009
- 26) 堀 弘明, 橋倉 都, 岡本長久, 大森まゆ, 樋口輝彦, 功刀 浩: 健常者と外来うつ病患者における視床下部・下垂体・副腎系機能: DEX/CRH テストによる検討. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 25, 2009
- 27) 飯嶋良味, 神長知美, 寺石俊也, 堀 弘明, 内山博文, 安達直樹, 千葉秀一, 泉 愛子, 梶山 優, 木下裕紀子, 茅野亜希子, 尾関祐二, 功刀 浩: 適度な運動の効果による血中 BDNF 濃度の変動についての研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 25, 2009
- 28) 堀之内和広, 泉 愛子, 藤井 崇, 遠山正彌, 塩坂貞夫, 有馬邦正, 功刀 浩: 精神疾患患者脳における細胞接着分子 L1 の発現解析. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009
- 29) 二宮 碧, 古田 都, 千葉秀一, 梶山 優, 泉 愛子, 柴田重信, 功刀 浩: 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 25, 2009
- 30) 松田太郎, 野田隆政, 川崎真護, 穴見公隆, 沼知陽太郎, 岡本長久, 大森まゆ, 橋倉 都, 功刀 浩, 樋口輝彦: 近赤外線光トポグラフィーを用いた気分障害の抑うつ状態の検討. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4. 25, 2009
- 31) 橋本亮太, 高雄啓三, 服部聡子, 室谷知孝, 遠山桂子, 中西和男, 松崎伸介, 石塚智子, 熊本奈都子, 高村明孝, 大井一高, 福本素由巳, 山森英長, 安田由華, 遠山正彌, 大和谷厚, 功刀 浩, 宮川 剛, 武田雅俊: 統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンと記憶との関連. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009
- 32) 尾関祐二, Benjamin S. Pickard, 藤井久彌子, Mary P. Malloy, 本多 真, 白山幸彦, 涌井敬子, 福島義光, 功刀 浩, Walter J. Muir, 橋本謙二, Douglas H. Blackwood, 澤 明: t (3;9) (q13.12;q21.2) 染色体転座を持つ統合失調症患者とその子ではリンパ芽球における PSAT1 mRNA の発現量低下と血清低 L-セリンおよび低グルタミン酸が認められた. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 京都, 4.24, 2009
- (4) その他
- 1) 功刀 浩: 精神疾患の鍵分子としてのグルココルチコイドと神経栄養因子. 防衛医科大学バイオを論じる会第 157 回セミナー, 東京, 12.14, 2009
- 2) 功刀 浩: 統合失調症, 気分障害の病態における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の役割. 第 3 回鳥取医療センター看護・臨床研究発表会, 鳥取, 12.9, 2009

- 3) 功刀 浩：うつ病治療の最前線：抗うつ薬の話題。薬物・精神・行動の会6月例会。東京,6.24,2009
- 4) 岡崎祐士, 佐々木司, 谷井久志, 加藤忠史, 松本直通, 染矢俊幸, 有波忠雄, 吉川武男, 功刀 浩：精神疾患の遺伝子探索。科学研究補助金特定領域研究「ゲノム」研究成果報告書,pp,36-39,2006,2009

3. 班会議発表

- 1) 服部功太郎, 田中治子, 山本宣子, 内山博文, 堀 弘明, 松尾淳子, 有馬邦正, 功刀 浩：精神疾患のゲノム等リサーチリソースの構築。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「リサーチ リソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究」平成21年度班会議, 東京,1.8, 2010
- 2) 若林千里, 堀 弘明, 功刀 浩：統合失調症における血中サイトカイン濃度。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究」（主任研究者 和田圭司）平成21年度報告会, 東京, 12.17, 2009
- 3) 堀 弘明, 藤井 崇, 寺石俊也, 橋倉 都, 松尾淳子, 木下裕紀子, 川本由実子, 須藤志保, 岡本長久, 樋口輝彦, 功刀 浩：外来うつ病患者における視床下部・下垂体・副腎系機能：DEX/CRH テストによる検討。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」（主任研究者 三國雅彦）平成21年度報告会, 東京, 12.2, 2009
- 4) 野田隆政, 松田太郎, 小関俊祐, 清水 悠, 中澤佳奈子, 川崎真護, 岡本長久, 坂本広太, 長房裕子, 橋倉 都, 功刀 浩, 鈴木伸一, 吉田寿美子, 樋口輝彦：近赤外線光トポグラフィ（NIRS）を用いた気分障害の状態像の検討。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」（主任研究者 三國雅彦）平成21年度報告会, 東京, 12.2, 2009

V. 競争的研究費獲得状況

厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 「統合失調症の多次元生物学的診断法と新たな治療薬の開発をめざした病態解明研究」功刀 浩（代表）、沼川忠広（分担）

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 「抗パーキンソン病薬（ドーパミン作動薬）のうつ病への有効性を検証するプロトコールの作成」功刀 浩（代表）

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテラーメード研究 「抗精神病薬と抗うつ薬のファーマコジェネティクス」功刀 浩（代表）、尾関祐二（分担）

厚生労働省 精神神経疾患研究委託費「リサーチリソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究（代表・有馬邦正）」功刀 浩（分担）

厚生労働省 精神神経疾患研究委託費 「精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立（代表・三國雅彦）」功刀 浩（分担）

厚生労働省 精神神経疾患研究委託費 「精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究（代表・和田圭司）」功刀 浩（分担）

科学研究費補助金 特定領域研究:ゲノム 「精神疾患の遺伝子探索（代表・岡崎祐士）」功刀浩（分担）

科学研究費補助金 基盤研究（B） 「神経栄養因子受容体の精神疾患における役割に関する研究」功刀 浩（代表）、沼川忠広（分担）、藤井 崇（分担）

科学技術振興機構 戦略的創造研究事業「BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出（代表・小島正巳）」功刀 浩（分担）

医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の開発（代表・和田圭司）」功刀 浩（分担）

厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「Fynチロシンキナーゼ・シグナリングを介した統合失調症分子病態の解析」服部功太郎（代表）

武田科学振興財団 医学系研究奨励金「Fynチロシンキナーゼを用いた統合失調症バイオマーカーの開発」服部功太郎（代表）

先進医薬研究振興財団 精神薬療萌芽研究助成「Fynキナーゼ活性化を介する抗精神病薬の作用機序に関する精神薬理学的研究」服部功太郎（代表）

科学研究費補助金 若手（A）「うつ病に関連するグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子との相互作用の分子メカニズム」沼川忠広（代表）

科学研究費補助金 若手スタートアップ「統合失調症型人格を軸とした、統合失調症の中間表現型探索」堀 弘明（代表）

科学研究費補助金 若手研究（B）「プレキシシン・セマフォリンの変異解析と精神神経疾患との関連解析」藤井 崇（代表）

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

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なっている。神経変性疾患については細胞死に到るまでの段階として神経機能不全という概念が定着してきている。神経機能不全の成立には神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性の破綻が想定され、酸化ストレスをはじめとする外的要因や生体内環境要因がこの協調性の乱れに重大に関与すると考えられる。代謝・内分泌、免疫など血管系を介した液性・細胞性情報の関与も多いと考えられる。したがって、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、幅広い視野からその病態を理解することが重要と考えられる。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研究運営がなされているのが特色であり、その達成に向けて早稲田大学先進理工学研究院との連携大学院制度を活用するなど、医学・生物学のみならず数学、工学、物理学など多くの他分野との連携による融合的研究を実施している。

人事面に関しては株田智弘が3月に流動研究員から室長に昇任した。新進気鋭の新室長が加わり、研究体制がより強化された。若手研究者の確保・育成も継続して行なわれ、自己研究資金を外部から獲得する例が出るなど優秀な研究者の輩出で実績が上がった。

なお組織面では平成22年4月1日より独立行政法人化が予定されていることから、部員個々に対して今後精神・神経センターはどうあるべきか、神経研究所の果たす役割は何か、疾病研究第4部に期待されるものは何であるか、などについて議論を行い意識改革を実施した。

平成22年3月現在の当部の構成は以下の通りである。

- (部長) 和田圭司
- (室長) 関口正幸, 永井義隆, 株田智弘
- (併任研究員) 有賀元, 安藤哲也, 斉藤顕宣, 高松 功, 船田正彦, 村田美穂, 山田光彦, 大和滋
- (流動研究員) 鈴木マリ, 土屋幸弘, ポピエルヘレナ 明子
- (客員研究員) 金子尚弘, 久野貞子
- (科研費研究員) 藤掛伸宏
- (外来研究員) 青山千裕, 公文麻美, 戸塚祐介, 中垣慶子, 古田晶子, 李珩, 和田恵津子
- (外来研究補助員) 紙永涼子, 東麻衣子, 山田大輔
- (研究生) 青尾直也, 秋武義治, 岩井孝志, 株田千華, 神谷裕子, 樽松文字, 後藤章子, 斉藤勇二, 篠崎綾子, 高橋 弘, 竹尾仁良, 長嶺聖史, 東晋二, 藤本陽平, 藤原悠紀, 三井丈史, 三村春樹, 宮島萌子, 山田美佐, 与那嶺龍二
- (研究見習生) 山根宏志; センター研究助手 紺谷千穂, 志鎌昌子, 原 佳子, 藤田寛美
- (研究雇上) 岡田知子, 菊地寿枝

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究委託費のほか厚生労働科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究、特定領域研究、新学術領域研究）、科学技術振興機構 CREST、医薬基盤研究所保健医療分野における基礎研究推進事業など競争的原理に基づく外部研究資金を部長、室長だけでなく若手研究者も複数申請・獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな

研究分野の開拓も実施した。

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に関する研究：

パーキンソン病, ポリグルタミン病, 筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患について, 脱ユビキチン化酵素 ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCH-L1), ハンチンチン ポリグルタミン鎖など原因蛋白質, 病態関連タンパク質の構造・機能変化とその動態制御を追求する研究を展開した。UCH-L1 と酸化ストレスの関連性を解析し孤発性の病態形成にも関わる可能性のある発見を行うなど, 脱ユビキチン化酵素研究, 神経変性研究のリーディングラボの一つに数えられるにふさわしい成果を挙げたほか, TDP-43 に着目した筋萎縮性側索硬化症モデルショウジョウバエの樹立に成功した。予防・治療法開発については, 構造生物学的研究を展開するとともに, 医薬基盤研プロジェクトを主導しアルツハイマー病など神経変性疾患の診断法開発と創薬に関する研究を展開した。また, 厚労科費, 精神神経疾患研究委託費の研究としてバイオマーカーの探索研究, あるいはマームセットの生殖工学的研究などが実施された。

2) 脳とこころの健康に関する研究：

神経疾患, 精神疾患については, 両者を区分して研究するのではなく, 生体情報も含めた広い視野から統合的に研究することが重要と考えられる。健全な脳機能の発達と維持に関わる分子基盤を解明するため, 脱ユビキチン化酵素, 神経ペプチド受容体などの遺伝子操作動物の行動科学的・神経回路学的解析を行うとともに, 外的環境, 生体内情報などの要因が脳機能の発達, 疾病感受性に及ぼす影響の解析を行った。また, 研究対象を一代だけでなく二世代間に渡る現象に拡大し, 母子間バイオコミュニケーションという概念を提唱・論文化するとともに母体由来生理活性物質による胎仔・乳仔脳の発達制御に関する研究を科学技術振興機構 CREST で行った。

3) 神経機能不全の本態解明を目指した研究：

脳病態の初期変化として様々な種類の神経細胞機能不全, グリア細胞機能不全, 微小循環不全が存在し, これらが組み合わさることで特定の脳領域に病変が形成され発症すると考えられる。この初期変化はいつどこでどの様な形で生じるのか? どの分子, あるいは分子群が最初に変化を来すのか, などについては現在全く不明である。研究体制, 陣容を今回整えたことで壮大な研究テーマにチャレンジを開始した。具体的成果については今後となる。

gad マウス, 母子間バイオコミュニケーション, QBP1 など疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性, 研究概念のユニーク性は多くの認めるところである。独自の研究に加えて, 内外研究者との共同研究も多方面にわたり, Nature Biotechnology に永井室長が共著者として加わるなど国際的貢献を果たした。また, 部長・室長以外のメンバーが研究費獲得を達成するなど(新学術領域研究課題提案型, 若手研究 B など) 活気溢れた雰囲気を形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており, 多角的な方法論を取り入れ, 使用する動物種もショウジョウバエから, マウス, マームセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど, 総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に, 内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることにあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

III. 社会的活動

新聞報道, ラジオ出演, 一般市民向け公開講座での講演, ホームページなどを通し社会的に国立精神・神経センターの紹介や我々の研究活動の紹介に努めた(詳細はIV. 参照)。専門教育面, 研修に関しても, シンポジウム等での招待講演(IV. 参照), 派遣大学院生や学部学生の教育を行った。また科

学全般への貢献として、専門誌 GLIA, Neurochemistry International の Editorial Board Member, Neuroscience Research の Receiving Editor を和田が務めたほか、部長・室長・流動研究員等が個別に Prog Neurobiol, Am J Pathol, Hum Mol Genet, PLoS ONE, Clin Cancer Res, Cell Cycle, Mol Brain, J Pharmacy Pharmacol, J Hum Genet, J Comp Neurol など 20 誌以上の科学専門誌の投稿論文査読を行った。保健医療行政、政策に関する研究調査に関しては、和田が医薬基盤研保健医療分野における基礎研究推進事業「アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の開発に関する研究」の研究代表者、科学技術振興機構 CREST 脳の機能発達と学習メカニズムの解明領域の研究代表者（研究課題：脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション）などを務め、厚生労働省医政局国立高度専門医療センター組織再編検討準備室員を兼務するとともに、科学技術政策研究所専門調査員を務め科学技術の動向調査に協力した。その他、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会デイト（忌避剤）に関する検討会メンバー、早稲田大学客員教授、東京薬科大学客員教授、山形大学非常勤講師、日本病態生理学会理事、日本神経化学会評議員、日本神経学会評議員などを和田が務めた。関口室長は精神・神経疾患研究委託費分担研究者、神経化学会選挙管理委員、永井室長は文科省基盤研究代表者、文科省科研費特定領域研究「病態脳」、「タンパク質社会」、「膜輸送複合体」、「タンパク質分解」4 領域の分担研究者、厚労科研費研究班、精神・神経疾患研究委託費、科学技術振興機構 CREST「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」領域の分担研究者、神経化学会評議員を務めた。永井室長はまたアストラゼネカからリサーチグラント 2009 の助成を受けた。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Maruoka T, Kodomari I, Yamauchi R, Wada E, Wada K: Maternal enrichment affects prenatal hippocampal proliferation and open-field behaviors in female offspring mice. *Neurosci Lett* 454: 28-32, 2009
- 2) Kimiwada T, Sakurai M, Ohashi H, Aoki S, Tominaga T, Wada K: Clock genes regulate neurogenic transcription factors, including NeuroD1, and the neuronal differentiation of adult neural stem/progenitor cells. *Neurochem Int* 54: 277-285, 2009
- 3) Setsuie R, Sakurai M, Sakaguchi Y, Wada K: Ubiquitin dimers control the hydrolase activity of UCH-L3. *Neurochem Int* 54: 314-321, 2009
- 4) Goto A, Wang YL, Kabuta T, Setsuie R, Osaka H, Sawa A, Ishiura S, Wada K: Proteomic and histochemical analysis of proteins involved in the dying-back-type of axonal degeneration in the gracile axonal dystrophy (*gad*) mouse. *Neurochem Int* 54: 330-338, 2009
- 5) Tozuka Y, Wada E, Wada K: Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB J* 23: 1920-1934, 2009
- 6) Tozuka Y, Wada E, Wada K: Bio-communication between mother and offspring: Lessons from animals and new perspectives for brain science. *J Pharmacol Sci* 110: 127-132, 2009
- 7) Kabuta T, Kinugawa A, Tsuchiya Y, Kabuta C, Setsuie R, Tateno M, Araki T, Wada K: Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 aberrantly interacts with tubulin.

Biochem Biophys Res Commun 387: 121-126, 2009

- 8) Higashi S, Moore DJ, Yamamoto R, Minegishi M, Sato K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Emson PC, Wada K, Dawson VL, Dawson TM, Arai H, Iseki E: Abnormal localization of leucine-rich repeat kinase 2 to the endosomal-lysosomal compartment in lewy body disease. J Neuropathol Exp Neurol 68: 994-1005, 2009
- 9) Yamada D, Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: Pharmacological discrimination of extinction and reconsolidation of contextual fear memory by a potentiator of AMPA receptors Neuropharmacology 34: 2574-2584, 2009
- 10) Settsuie R, Suzuki M, Kabuta T, Fujita H, Miura S, Ichihara N, Yamada D, Wang YL, Ezaki O, Suzuki Y, Wada K: Ubiquitin C-terminal hydrolase-L3-knockout mice are resistant to diet-induced obesity and show increased activation of AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. FASEB J 23: 4148-4157, 2009
- 11) Suzuki M, Settsuie R, Wada K: Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3 promotes insulin signaling and adipogenesis. Endocrinology 150: 5230-5239, 2009
- 12) Kunimoto S, Nakamura S, Wada K, Inoue T: Chronic Stress-mutated presenilin 1 gene interaction perturbs neurogenesis and accelerates neurodegeneration. Exp Neurol 221:175-185, 2010
- 13) LaFrance M, Roussy G, Belleville K, Maeno H, Beaudet N, Wada K, Sarret P: Involvement of NTS2 receptors in stress-induced analgesia. Neuroscience 166: 639-652, 2010
- 14) Kitamura Y, Kimiwada T, Maruyama J, Kaburagi T, Matsumoto T, Wada K: Monte Carlo-based Mouse Nuclear Receptor Superfamily Gene Regulatory Network Prediction: Stochastic Dynamical System on Graph with Zipf prior. IPSJ J 3: 24-39, 2010
- 15) Bauer PO, Goswami A, Wong HK, Okuno M, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Matsumoto G, Kino Y, Nagai Y, Nukina N: Harnessing chaperone-mediated autophagy for the selective degradation of mutant huntingtin protein. Nat Biotechnol 28: 256-263, 2010

(2) 総 説

- 1) 和田圭司, 株田智弘: UCH-L1. 日本臨床 67 Suppl 4: 41-45, 2009
- 2) 和田圭司, 節家理恵子: 脳の脱ユビキチン化酵素活性のユビキチン単量体と二量体による調節. 生体の科学 60, 546-550, 2009
- 3) 永井義隆: ポリグルタミン病に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした分子治療. 臨床神経学 49, 913-916, 2009
- 4) Naiki H, Nagai Y: Molecular pathogenesis of protein misfolding diseases: Pathological molecular environments versus quality control systems against misfolded proteins. J. Biochem, 146, 751-756, 2009
- 5) Nagai Y, Fujikake N, Popiel A., Wada K: Induction of molecular chaperones as atherapeutic strategy for the polyglutamine diseases. Curr. Pharm. Biotechnol. 11, 188-197, 2010

(3) その他

- 1) 和田圭司: これからの脳科学は幅広く考えよう 脳とこころの健康: 赤ちゃんから大人まで. CREST ニュースレター 「Brain and Mind Vol.10」, 2-7, 2009

- 2) 和田圭司:「メタボ母 胎児に影響も」. 日刊スポーツ. 10.12, 2009
- 3) 和田圭司:「脳の重要なタンパク減らす高脂肪食」. 日刊スポーツ. 10.14, 2009
- 4) 和田圭司:「痩せすぎでも胎児の脳に影響」. 日刊スポーツ. 10.15, 2009
- 5) 貫名信行, 永井義隆:「理研, 精神・神経センター, オートファジーを利用したハンチントン病の新しい遺伝子治療にモデルマウスで初めて成功」. 日経 BTJ ニュース. 3.1, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 生体情報の統合器官として脳, 第 52 回日本神経化学会 (伊香保) 大会, 群馬, 6.23, 2009
- 2) 和田圭司: 脱ユビキチン化酵素と axonal dystrophy: gad マウス研究からの教訓, 第 41 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, 神戸, 9.4, 2009
- 3) 和田圭司: 物質的な母子間コミュニケーション, 日本学術会議神経関係 3 分科会合同市民公開シンポジウム, 社会性の脳科学, 東京, 10.31, 2009
- 4) 和田圭司: 若者諸君に期待する「これからの脳科学」と「研究者の心・気・体」, 第 14 回グリア研究会, 大阪, 11.14, 2009
- 5) 和田圭司: 親の生活習慣と子の脳発達. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」, 第 5 回公開シンポジウム, 東京, 11.28, 2009
- 6) 永井義隆: ポリグルタミン病に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした分子治療, 第 50 回日本神経学会, 仙台, 5.20, 2009
- 7) 株田智弘: パーキンソン病関連変異型 UCH-L1 の異常な分子的性質, Cell Biology Summer Meeting 2009, つくば, 7.11, 2009
- 8) 永井義隆: ポリグルタミン蛋白質のアミロイド線維形成・細胞毒性獲得メカニズム—露出 β シート仮説—, 平成 21 年度大阪大学蛋白質研究所セミナー, 大阪, 7.13, 2009
- 9) 永井義隆: ハンチントン病の最近の研究の動向とバイオリソースの活用, 平成 21 年度厚生労働省「ハンチントン病バイオリソース研究班」夏季ワークショップ, 東京, 7.18, 2009
- 10) 永井義隆: TDP-43 を発現する ALS ショウジョウバエモデルの樹立, 第 2 回 J-CAN, 東京, 9.19, 2009
- 11) 永井義隆: ポリグルタミン蛋白質のアミロイド線維形成と細胞毒性獲得メカニズム—露出 β シート仮説の提唱—, 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 10.21, 2009
- 12) 永井義隆: パーキンソン病における遺伝的発症要因, 第 14 回パーキンソン病座談会, 大阪, 10.21, 2009
- 13) 永井義隆: Therapeutic strategy for the polyglutamine neurodegenerative diseases targeting protein misfolding and aggregation, 熊本大学 G-COE リエゾンラボ研究会, 熊本, 1.13, 2010
- 14) 永井義隆: TDP-43 を発現する新規ショウジョウバエモデルを用いた ALS の病態解析, 第 31 回神経培養研究会, 東京, 3.13, 2010

(2) 国際学会

- 1) Nagai Y, Okamoto Y, Fujikake N, Popiel HA, Inui T, Wada K: Surface plasmon resonance as a

- useful technique for screening for specific polyglutamine aggregation inhibitors. 5th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, USA, 5. 31, 2009
- 2) Popiel HA, Tomita K, Oishi S, Fujii N, Wada K, Nagai Y: Towards designing chemical analogues of the polyglutamine aggregation inhibitor peptide QBP1: a structure-activity relationship study on QBP1. 5th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, USA, 5. 31, 2009
 - 3) Fujikake N, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, Toda T, Wada K, Nagai Y: Pharmacological activation of heat shock transcription factor 1 suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones. 5th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, USA, 5. 31, 2009
 - 4) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Pharmacological discrimination of fear extinction and reconsolidation. Gordon Research Conferences, Amygdala In Health & Disease, Colby College, ME, USA, July 12- July 17, 2009
 - 5) Zushida K, Wada K, Sekiguchi M: Facilitation of extinction learning for contextual fear memory by PEPA: A potentiator of AMPA. Research Conferences, Amygdala In Health & Disease, Colby College, ME, USA, July 12- July 17, 2009
 - 6) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Pharmacological discrimination of fear extinction and reconsolidation. Neuro2009 Satellite Symposium, The 4th MCCS-Asia Symposium "Unraveling Higher Brain Functions: Recent Progress with Animal Models III", Nagoya, Japan, Sept. 15, 2009
 - 7) Nagai Y, Fujikake N, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, Toda T, Wada K: 17-AAG, an HSF1-activator, suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration via induction of molecular chaperones. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, Hokkaido, 10. 6, 2009
 - 8) Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, Toda T, Wada K: Opposing effects of HSF1 expression on tau- and polyglutamine-induced neurodegeneration *in vivo*. 4th International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine, Hokkaido, 10. 6, 2009
 - 9) Lafrance, M, Roussy, G, Belleville, K, Beaudet, N, Wada K, Sarret P: Reduction of stress-induced analgesia in mice lacking NTS2 receptors. Society for Neuroscience 39 Annual Meeting. Chicago, U.S.A., 10. 19, 2009
 - 10) Smith MD, White HS., McIntyre MM, Wada E, Wada K, McIntosh JM, Meyer EL: The novel Conus-derived peptide CGX-1160 dose-dependently blocks partial psychomotor seizures in wildtype, NTR1 and NTR2 knockout mice. Society for Neuroscience 39 Annual Meeting. Chicago, U.S.A., 10. 20, 2009
 - 11) Nagai Y: Modeling human neurodegenerative diseases using *Drosophila* for elucidating the pathomechanisms and therapeutic strategies. Memorial Symposium for Foundation of Insect Biomedical Research Center in KIT, Kyoto, 3. 26, 2010

(3) 一般学会

- 1) 戸塚祐介, 和田恵津子, 和田圭司: 母子間バイオコミュニケーション研究－母体の肥満は仔の生後の海馬ニューロン新生を低下させる－. 神経組織の成長・再生・移植研究会第24回学術集会,

- 群馬, 6.21, 2009
- 2) 永井義隆, 藤掛伸宏, ポピエル明子, 山口政光, 戸田達史, 和田圭司: 熱ショック転写因子 (HSF1) 活性化剤は分子シャペロン群の発現を誘導し, ポリグルタミン病の神経変性を抑制する. 第52回日本神経化学学会 (伊香保) 大会, 群馬, 6.23, 2009
 - 3) 山本和弘, 高橋明男, 和田圭司, 関口正幸: 社会性嗅覚刺激は mdx マウスの非条件性情動応答を減弱する. 第52回日本神経化学学会 (伊香保) 大会, 群馬, 6.23, 2009
 - 4) 公文麻美, 山本和弘, 高橋明男, 和田恵津子, 和田圭司: 授乳期における母体摂食制限が仔の行動に与える影響. 第52回日本神経化学学会 (伊香保) 大会, 群馬, 6.23, 2009
 - 5) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶の消去学習と再固定化の薬理学的弁別. 第52回日本神経化学学会 (伊香保) 大会, 群馬, 6.22-23, 2009
 - 6) 坂本浩隆, 松田賢一, Damian G, Zuloaga, 本宮久之, 和田恵津子, 和田圭司, Cynthia L. Jordan, S. Marc Breedlove, 河田光博: 性的二型を示す腰随ガストリン放出ペプチド系は雄性性機能を制御する. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009
 - 7) 古田晶子, 菊地寿枝, 和田圭司: ライソゾーム蓄積病モデルとしての LAMP-2 ノックアウトマウス脳. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009
 - 8) 藤本陽平, 古田晶子, 和田圭司: LAMP-2 ノックアウトマウスにおける GAPDH 蓄積は遅発性神経細胞死を助長する. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009
 - 9) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶の再固定化と消去学習の薬理学的弁別. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 9.17, 2009
 - 10) 永井義隆, ポピエル明子, 藤掛伸宏, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司: 凝集阻害ペプチド QBP1 を用いたポリグルタミン病に対する分子標的治療法の開発. 第54回日本人類遺伝学会, 東京 9.23, 2009
 - 11) ポピエル明子, 藤掛伸宏, 戸田達史, 村松慎一, 和田圭司, 永井義隆: ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害ペプチド QBP1 を用いた遺伝子治療. 第82回日本生化学会大会, 神戸, 10.24, 2009
 - 12) 権田裕子, 関口正幸, 田畑秀典, 和田圭司, 仲嶋一範, 内野茂夫, 高坂新一: 大脳皮質錐体細胞の発達段階における Roundabout1 (Robo1) の役割. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
 - 13) 戸塚祐介, 公文麻美, 和田恵津子, 和田圭司: Maternal obesity impairs hippocampal neurogenesis and spatial cognitive function during the early life of mouse offspring. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2009
 - 14) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶の消去学習と再固定化の薬理学的弁別. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第7回領域内研究報告会, 大阪, 3.1, 2010
 - 15) 戸塚祐介, 公文麻美, 和田恵津子, 和田圭司: 母子間バイオコミュニケーション研究—高脂肪食による母体の肥満が仔の海馬機能に与える影響—. 独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第7回領域内研究報告会, 大阪, 3.1, 2010
 - 16) 佐々木亮, 青木俊介, 大和雅之, 内山博人, 渡辺頼勝, 和田圭司, 扇内秀樹, 岡野光夫, 安藤智博: 歯髄細胞入り PLGA チューブを用いた顔面神経再生. 第9回日本再生医療学会総会, 広島, 3.19, 2010

- 17) 鈴木千尋, 小田亜矢子, 侯 依静, 吉川正明, 和田恵津子, 和田圭司, 大日向耕作: 牛乳 β -lactoglobulin 由来 β -lactotensin の精神的ストレス緩和作用. 日本農芸化学会大会 2010, 東京, 3.27, 2010

(4) 班会議発表

- 1) ポピエル明子, 富田健嗣, 大石真也, 戸田達史, 藤井信孝, 和田圭司, 永井義隆: ポリグルタミン病の創薬を目指してー凝集阻害ペプチド QBP1 の化合物アナログ設計に向けた構造活性相関. 文部省特定領域研究「統合脳」平成 21 年度夏のワークショップ, 北海道, 8. 9, 2009
- 2) 藤掛伸宏, 斉藤勇二, ポピエル明子, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: TDP-43 タンパク質の蓄積による新規神経変性疾患モデルショウジョウバエの解析. 文部省特定領域研究「タンパク質社会」平成 21 年度班会議, 三重, 11. 12, 2009
- 3) 和田圭司: 遺伝子改変マーマーモセット作製に関する技術開発. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者: 中村克樹) 平成 21 年度班会議, 東京, 11.30, 2009
- 4) 関口正幸, 篠崎綾子, 坂内博子, 御子柴克彦, 和田圭司: ジストロフィン欠損マウス情動行動異常に対する分子・行動治療研究〜ジストロフィン欠損による GABA シナプス以上の更なる解析〜. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成 21 年度班会議, 東京, 12. 3, 2009
- 5) 高橋明男, 山本和弘, 和田圭司, 関口正幸: 他のマウスが発する嗅覚情報が mdx マウスの行動に与える影響. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成 21 年度班会議, 東京, 12. 3, 2009
- 6) 株田智弘, 三井丈史, 永井義隆, 和田圭司: パーキンソン病関連分子 UCH-1 の新規結合蛋白質の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「レビー小体病関連疾患の診断・治療法の開発に関する研究」(主任研究者: 村田美穂) 平成 21 年度班会議, 東京, 12. 5, 2009
- 7) 和田圭司, 戸塚祐介, 中垣慶子, 和田恵津子: 神経系前駆細胞の増殖・分化における環境要因の作用機序解明. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」(主任研究者: 荒木敏之) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.16, 2009
- 8) 永井義隆, ポピエル明子, 和田圭司: シード増幅法を用いた蛋白質凝集の高感度検出法の開発. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究」(主任研究者: 和田圭司) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.17, 2009
- 9) 株田智弘, 和田圭司: 神経変性関連蛋白質 UCH-L1 の新たな分子機能の解明. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者: 西澤正豊) 平成 21 年度班会議, 東京, 1. 14, 2010
- 10) 永井義隆, ポピエル明子, 藤掛伸宏, 戸田達史, 和田圭司: 細胞膜透過性 PTD-QBP1 ペプチドを用いたポリグルタミン病に対する分子治療法の開発. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者: 西澤正豊) 平成 21 年度班会議, 東京, 1. 14, 2010
- 11) 永井義隆: SLC7 ファミリーが関わる神経変性疾患ポリグルタミン病の病態解明と治療法開発.

- 文部省特定領域研究「トランスポートソーム」平成 21 年度班会議，熊本，8. 26, 2009
- 12) 永井義隆：ミスフォールディング病に対する内在性分子シャペロン発現誘導による治療法開発。文部省特定領域研究「タンパク質社会」平成 21 年度班会議，三重，11. 12, 2009
 - 13) 永井義隆：ポリグルタミン病における可逆性神経機能障害の分子メカニズムの解明。文部省特定領域研究「統合脳」平成 21 年度班会議，東京，12. 17, 2009
 - 14) 藤掛伸宏，ポピエル明子，岡本佑馬，山口政光，戸田達史，和田圭司，永井義隆：神経変性疾患モデルショウジョウバエにおける分子シャペロン誘導剤によるミスフォールドタンパク質のクリアランス。文部省特定領域研究「タンパク質分解」平成 21 年度班会議，滋賀，12. 20, 2009
 - 15) 永井義隆：神経変性疾患におけるタンパク質分解経路間のクロストークの個体レベルでの統合的理解—封入体形成における p62 の役割。文部省特定領域研究「タンパク質分解」平成 21 年度班会議，滋賀，12. 20, 2009
 - 16) 貫名信行，Peter Bauer，Anand Goswami，Hon Kit Wong，奥野弥佐子，黒沢大，山田みず樹，宮崎晴子，松本弦，紀嘉浩，永井義隆：シャペロン介在オートファジーを用いた新規ポリグルタミン病治療戦略。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」（主任研究者：西澤正豊）平成 21 年度班会議，東京，1. 14, 2010
 - 17) 和田圭司：脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション。独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第 7 回領域内研究報告会，大阪，3.1, 2010

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第五部は、神経軸索変性の分子機構に関する研究を主として行なっているほか、末梢神経の変性・再生過程における Schwann 細胞の機能に関する研究、軸索輸送障害と神経変性疾患の関連などに関する研究を行ない、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、また、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。今後、当研究部では、このような研究を進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たいと考えている。

平成 21 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) 舘野美成子 (～ 22.3.31), 桃井 隆 (～ 22.3.31),
若月修二 (疾病研究第 6 部 所属)

(客員研究員) 辻野精一

(流動研究員) 富樫和也, 山本香織, 高田仁実 (～ 22.3.31), 三枝智香 (～ 22.3.31),
藤田恵理子 (～ 21.4.30)

(厚労科学研究所) 齋藤文典, 八幡直樹 (～ 21.11.30)

(外来研究員) 代 紅梅

(研究生・見習生) 田辺裕子 (～ 22.3.31), 藤原裕士 (～ 22.3.31),
徳永慎治, 牧野匡利 (～ 22.3.31)

(センター研究助手) 島崎由美子, 荒木弥生, 北山雅子 (～ 22.3.31),
藤田恵理子 (21.5.1～ 22.3.31)

(研究費雇上) 尾関里美 (～ 22.3.31), 山田由紀子, 小野寺弥生

II. 研究活動及び研究紹介

1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

神経軸索の変性は、中枢・末梢神経系における幅広い神経変性疾患の発症・進展機序や症状の形成に重要な役割を果たしている。軸索変性過程はアポトーシスに匹敵する一連の反応を伴ったプロセスであると考えられ、これを遅延、停止させることにより従来治療法のなかった神経疾患に対する治療効果が得られる可能性が高い。

我々はこれまでに、NMNAT 活性の発現による神経保護は、NMNAT 活性がミトコンドリアマトリックスに局在することによっておこる ATP 産生能向上を伴うミトコンドリアの機能改変が必要であることを示した。ミトコンドリアにおける NMNAT 活性の亢進は神経細胞の活性酸素産生の抑制に寄与すると考えられるが、このメカニズムと神経保護との関係を今後更に検討する必要がある。

2) 神経変性疾患における軸索輸送低下の分子機構の解明

多くの神経変性疾患において、症状をともなった疾患の進展に先立って一部の軸索輸送の低下が特異的に見られる現象が報告されている。我々は、遺伝性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) モデルマウスを例に、軸索輸送の変化の詳細と発症の分子機構の解明を行ってきた。今年度は更に FALS 剖検検体を用いた検討を行い、FALS の運動系脳組織においてはシナプス構成タンパクの緻密化・高密度化を認めることを明らかにした。このことにより、ミスフォールド化した変異 SOD1 蛋白がシナプス構成蛋白の構造・機能に影響を与えることが、ミスフォールド SOD1 によって引き起こされる新規の細胞毒性である可能性が示された。

3) 神経系で発現する新規ユビキチンリガーゼファミリーの機能解析

末梢神経傷害後、傷害部位より末梢側の Schwann 細胞において発現が上昇する遺伝子のスクリーニングから、RING フィンガー領域に E3 リガーゼ活性をもつ新規蛋白 (ZNRF) ファミリーを発見した。これらの蛋白は正常神経細胞にも広範に発現しており、神経細胞のシナプス顆粒放出を制御している可能性をこれまでに報告した。

これらの蛋白によってユビキチン化をうける基質として、これまでにいくつかの蛋白を神経細胞、Schwann 細胞において同定した。Schwann 細胞における ZNRF1 の基質として同定したグルタミン合成酵素は、Schwann 細胞におけるアミノ酸代謝を制御するだけでなく、Schwann 細胞の髄鞘化の制御に関与していることが明らかとなった。また、神経細胞における ZNRF1 依存的蛋白分解は、細胞内シグナリングを制御することによって神経軸索変性や軸索剪定のプロセスを制御している可能性が考えられている。今後このファミリーの神経系における機能の全貌を明らかにすることを目指している。

4) 末梢神経軸索髄鞘化の制御について

軸索変性が著明に遅延する自然発症変異マウスを用いることによって、傷害後神経変性過程が極めて緩やかに進行する条件下における脱髄過程を観察し、脱髄過程のうち軸索変性非依存的に起こる部分の存在を明確化した。今後、軸索変性非依存的な脱髄シグナルの伝達機序を明らかにすることを目指している。

5) 栄養飢餓非依存的オートファジーの意義と制御機序について

神経細胞においてオートファジーはベーシックな細胞内浄化メカニズムを担っていると考えられるが、その活性化機序は不明である。我々は細胞内外のイオン環境の変化に伴うオートファジーの変化に着目し、神経細胞におけるオートファジー活性化や神経変性疾患との関連について研究を行っている。

第2研究室では、シナプス形成の分子機構、自閉症、言語障害の機構について、以下のような研究をおこなった。

1) 自閉症と機能シナプス形成異常の解析

2) FOXP2 言語障害変異を導入したマウスの解析

III. 社会活動

1) 早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて講義を行ない、岩崎秀雄准教授の研究室から現在2名の学生が当研究部に在籍している。

2) 荒木は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治

療法の開発に関する戦略的研究」の主任研究者，ならびに政策創薬総合研究推進事業による国際共同研究・国際研究グラント事業「末梢神経脱髄と髄鞘化の分子機構の解析と治療応用」の主任研究者として，それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。

- 3) 荒木は，Journal of Neuroscience, Journal of Neurochemistry ほか専門分野の論文雑誌における査読を行なった。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yahata N, Yuasa S, Araki T: Nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase expression in mitochondrial matrix delays wallerian degeneration. J Neurosci 29: 6276-6284, 2009
- 2) Takada H, Kawana T, Ito Y, Kikuno RF, Mamada H, Araki T, Koga H, Asashima M, Taira M: The RNA binding protein Mex3b has a fine-tuning system for mRNA regulation in early Xenopus development. Development 136:2413-2422, 2009
- 3) Kabuta T, Kinugawa A, Tsuchiya Y, Kabuta C, Setsuie R, Tateno M, Araki T, Wada K: Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1 aberrantly interacts with tubulin. Biochem Biophys Res Commun 387:121-126, 2009
- 4) Momoi T, Fujita E, Senoo H, Momoi M: Genetic factors and epigenetic factors for autism: endoplasmic reticulum stress and impaired synaptic function. Cell Biol Int 34:13-19, 2009
- 5) Saitoh F, Araki T: Proteasomal degradation of glutamine synthetase regulates Schwann cell differentiation. J Neurosci 30:1204-1212, 2010
- 6) Hibino T, Fujita E, Tsuji Y, Nakanishi J, Iwaki H, Katagiri C, Momoi T: Purification and characterization of active caspase-14 from human epidermis and development of the cleavage site-directed antibody. J Cell Biochem 109:487-497, 2010

(2) 著 書

- 1) 荒木敏之, 八幡直樹: 「神経軸索の変性と神経回路の修復」, 脳 21 Vol 12, No.3 金芳堂, 京都, pp.300-305, 2009
- 2) 若月修二, 湯本法弘, 瀬原淳子: 「神経系の細胞間シグナル伝達におけるメルトリンβの多面的な役割」, 蛋白質核酸酵素 54, 共立出版, 東京, pp.1735-1741, 2009

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Yahata N, Yuasa S, Araki T: NMNAT expression in mitochondrial matrix delays Wallerian degeneration. Society for Neuroscience, Chicago, 10.20, 2009

(2) 一般学会

- 1) 荒木敏之, 齋藤文典: Schwann 細胞におけるグルタミン合成酵素の UPS 系による分解制御機構はミエリン化の調節に寄与する. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009.
- 2) 館野美成子, 高橋良輔, 荒木敏之: 変異型 SOD1 タンパクは KAP3 との結合を介してコリンアセチル基転移酵素の軸索輸送障害を引き起こす. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16,

2009

- 3) 八幡直樹, 湯浅茂樹, 荒木敏之: NMNAT 過剰発現による神経軸索保護とミトコンドリア機能. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 4) 若月修二, 齋藤文典, 荒木敏之: ユビキチンリガーゼ ZNRF1 はプロテアソームによる Akt の選択的分解を介して神経軸索変性の進行を制御する. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
- 5) 館野美成子, 高橋良輔, 荒木敏之: 変異 SOD1 は KAP3 の機能阻害により choline acetyltransferase の軸索輸送阻害とアセチルコリン分泌低下を引き起こす. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
- 6) 齋藤文典, 荒木敏之: ユビキチンリガーゼ ZNRF1 によるシュワン細胞の分化制御機構. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
- 7) 富樫和也, 荒木敏之: Na^+/H^+ 交換輸送体によるオートファジーの調節. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2009
- 8) 荒木敏之, 八幡直樹: Nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) のミトコンドリアマトリックスへの発現は神経軸索変性の遅延をもたらす. 第 9 回ミトコンドリア学会年会, 東京, 12.18, 2009
- 9) 徳永慎治, 荒木敏之: 大脳皮質由来神経細胞においてワーラー変性遅延遺伝子 wlds はミトコンドリア電子伝達系障害に対する神経保護効果を与える. 第 9 回ミトコンドリア学会年会, 東京, 12.18, 2009

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 幹細胞の神経疾患研究への応用に関する基礎的研究. 平成 21 年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究班, 主任研究者 荒木敏之, キック・オフ ミーティング, 東京, 7.22, 2009
- 2) 荒木敏之: 幹細胞の神経疾患研究への応用に関する基礎的研究. 平成 21 年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究班, 主任研究者 荒木敏之, 東京, 12.16, 2009
- 3) 漆谷 真, 竹内成子, 太田康之, 館野美成子, 阿部康二, 遠山育夫: 家族性 ALS モデルマウスに対する自動・他動免疫療法 (第 2 報), 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業), 「筋委縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」班, 研究代表者 祖父江 元, 班会議, 東京, 1.15, 2010
- 4) 荒木敏之: 神経疾患研究の新しい展開～iPS 細胞技術がもたらす可能性～, 平成 21 年度 神経班市民公開講座, 東京, 2.6, 2010
- 5) 荒木敏之: イオンチャンネルと神経細胞のオートファジー制御機構, 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業), 本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究班, 研究代表者 高橋正紀, 班会議, 大阪, 2.11, 2010

V. 競争的研究費獲得状況

研究費種目名 研究課題名 研究代表者または分担者氏名

精神・神経疾患研究委託費事業 精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に戦略的研究 荒木敏之 (主任研究者)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成
および新規治療性開発に向けた基盤整備のための研究 荒木敏之 (分担研究者)

政策創薬総合研究事業 末梢神経脱髄と髄鞘化の分子機構の解析と治療応用 荒木敏之 (主任研究者)

政策創薬総合研究事業 軸索保護に基づく神経変性疾患治療薬の開発 若月修二 (主任研究者)

財団法人持田記念医学薬学振興財団研究助成金 家族性 ALS における変異性 SOD1 の分子修飾による
神経毒性獲得メカニズム 荒木敏之

財団法人病態代謝研究会研究助成金 糖尿病性末梢神経障害の培養モデルの確立と治療薬開発への応
用 荒木敏之

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第六部では、神経変性型認知症などの脳器質疾患の病態機序を解明し、その成果に基づいて、疾患の予防・治療法を開発することを目指して、研究を行なっている。特に、アルツハイマー認知症に関する研究を主要課題としている。平成 21 年度の研究体制は下記のものであった。

(部 長) 山村 隆
(室 長) 荒木 互
(流動研究員) 本木和美
(センター研究助手) 篠崎綾子
(研 究 生) 織田彰子

II. 研究活動及び研究紹介

1) アルツハイマー認知症 (AD) の分子病態解明・治療法開発研究

a. セクレターゼに関する研究

β アミロイド蛋白 ($A\beta$) は AD の発症に中心的な役割を持つ因子である。 $A\beta$ の生成に必須なプロテアーゼである β セクレターゼ (BACE1) 及びプレセニリン- γ セクレターゼ複合体は、AD の重要な治療標的と考えられており、これらのセクレターゼに関する研究を進めた。

BACE1 と相互作用し、その $A\beta$ 生成活性を抑制する膜蛋白 Reticulon に関して、生体内における Reticulon 3 (RTN3) の $A\beta$ 産生抑制効果を、遺伝子改変マウスを用いて検証した。AD のモデルマウスであるアミロイド前駆体蛋白 (APP) トランスジェニック (Tg) マウスと RTN3 Tg マウスから、ダブル Tg マウスを作出して検討した結果、RTN3 の軽度の発現増加により、脳内の $A\beta$ 蓄積が軽減されることを明らかにすることができた。

BACE1 の翻訳後修飾の一つであるパルミチル化が、同蛋白の細胞内局在や代謝に及ぼす影響について、パルミチル化欠損変異体を用いて解析し、パルミチル化が BACE1 の脂質ラフトへの移行に重要な因子であることなどを見出した。

プレセニリン- γ セクレターゼ複合体に関する研究では、酸化ストレス負荷が神経系細胞のプレセニリン 1 蛋白発現を特異的に増加させ、 $A\beta$ 産生を促進することなどを明らかにし、論文発表した。

b. セクレターゼ以外の $A\beta$ 産生調節に関する研究

神経系細胞の $A\beta$ 産生に対する多種の蛋白質キナーゼ阻害剤の効果を調べ、MEK 阻害剤が強い $A\beta$ 産生抑制効果を持つことを見出し、そのメカニズムについても解析を行なった。また、筑波大学と共同で、コレステロール合成阻害薬ピタバスタチンの $A\beta$ 産生に対する効果を、初代培養神経細胞を用いて検討した。

2) その他の研究

前頭側頭葉変性症、筋萎縮性側索硬化症の病態に深く関与する分子として TARDBP (TDP-43) が知られている。これらの疾患に関連する TDP-43 の遺伝子変異が神経変性を引き起こす分子メカニズムを明らかにするため、神経系培養細胞のモデル系を用いた研究を実施し、興味深い知見を得た。その他、複数の施設と共同研究を実施し、研究成果に貢献した。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 専門的教育面では、筑波大学大学院生の研究指導に当たった。
- 2) 荒木は国際誌 (Current Neuropharmacology, Open Biology Journal) の Editorial advisory board member を務めた。
- 3) 荒木は Open Biology Journal の英文総説特集号 (脂質ラフトとアミロイド形成) の企画, 編集を行なった。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kume H, Murayama KS, Araki W: The two-hydrophobic domain tertiary structure of reticulon proteins is critical for modulation of beta-secretase BACE1. J Neurosci Res 87, 2963-2972, 2009
- 2) Oda A, Tamaoka A, Araki W: Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells. J Neurosci Res 88, 1137-1145, 2010
- 3) Hoshino T, Namba T, Takehara M, Nakaya T, Sugimoto Y, Araki W, Narumiya S, Suzuki T, Mizushima T: Prostaglandin E2 stimulates the production of amyloid-beta peptides through internalization of the EP4 receptor. J Biol Chem 284, 18493-18502, 2009
- 4) Maeda T, Marutani T, Zou K, Araki W, Tanabe C, Yagishita N, Yamano Y, Amano T, Michikawa M, Nakajima T, Komano H: An E3 ubiquitin ligase, Synoviolin, is involved in the degradation of immature nicastrin, and regulates the production of amyloid beta-protein. FEBS J 276, 5832-5840, 2010

(2) 総 説

- 1) Araki W: beta- and gamma-Secretases and lipid rafts. Open Biology Journal 3, 16-20, 2010

(3) その他

- 1) Araki W: Editorial: Lipid rafts and amyloidogenesis. Open Biology Journal 3, 15, 2010

2. 学会発表

(1) 国内学会

- 1) 織田彰子, 荒木 互, 玉岡 晃: 酸化ストレスによる脂質ラフトのプレセニリン1発現増加. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009
- 2) 荒木 互, 久米秀明, 織田彰子, 玉岡 晃: β セクレターゼの脂質ラフトへの局在化機序. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009
- 3) 武藤多津郎, 宮下忠行, 植田晃広, 原 英夫, 島さゆり, 朝倉邦彦, 荒木 互: 変異 PS1 と糖脂質異常の分子機序. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009
- 4) 荒木 互, 久米秀明, 織田彰子, 本木和美, 玉岡 晃: β セクレターゼの脂質ラフト移行と shedding のパルミチル化による制御. 第28回日本認知症学会, 仙台, 11.20, 2009
- 5) 織田彰子, 荒木 互, 玉岡 晃: 酸化ストレスは脂質ラフトのプレセニリン1発現を増加させ, A β 産生を促進する. 第28回日本認知症学会, 仙台, 11.20, 2009

- 6) 荒木 互, 織田彰子, 玉岡 晃: MEK 阻害剤は神経系細胞において β アミロイド産生を抑制する. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 3.17, 2010

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部では、システム神経科学の基礎分野で発展してきたさまざまな特徴をもった複数の非侵襲脳機能イメージング手法を統合的に用いることにより、高次脳機能障害を呈する疾患に関する病態生理の解明に臨床神経生理学の立場から迫るとともに、精神・神経疾患の新しい非侵襲画像診断法の開発、ならびに精神・神経疾患に対する機能的治療法の開発を推進している。

平成21年度には、これまでに構築してきた国内トップクラスの統合的脳機能イメージングシステムを活用した研究成果が、学会発表だけでなく論文として発表できる段階に到達した。特に、多次元イメージングをもちいた第二言語習得成績と脳の構造および機能的可塑性との関連性の検討、fMRI—TMS—多チャンネル脳波・筋電図同時記録システムを活用した自発脳波と相関する脳活動の検討、筋電図強度と相関する脳活動の検討、経頭蓋直流電気刺激法による運動機能促進効果の検討、被験者の拘束度を低減した超小型ポジトロン断層撮像装置 PET-Hat の開発などについて、稔り豊かな成果をあげることができた。

また、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業（CREST、さきがけ）、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究などの外部研究資金の支援を得て、活発に研究開発を進めている。

平成22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) 花川 隆, 森本雅子
- (兼任研究員) 福井裕輝
- (客員研究員) 宇川義一, 坂井克之, 宮本順, 花島律子, 八木玲子, 片桐祥雅, 田中悟志, 大須理英子 (H22.1～),
- (流動研究員) 小俣圭, Charles Sayo Dasalla (H21.11～)
- (特任研究員) 上野 修
- (特任研究補助員) 金子瑛士
- (センター研究助手) 赤迫こずえ
- (研究生) 大塩りつ, 権藤元治, 志田和也, 設楽仁, 武田景敏, 濱田雅, 細田千尋, 吉村菜穂子, 持永新, 笠原和美, 田中智子 (H21.6～), 兒玉直樹 (H21.6～), 吉村奈津江 (H21.11～), 相原孝次 (H21.12～), 武田湖太郎 (H21.12～), 薩摩有葉 (H22.1～)
- (研究見習生) 三塚美愛 (H21.6～22.3), 塩見昌也 (H22.2～22.3)

II. 研究活動及び研究紹介

現在は、以下の研究テーマに重点的に取り組んでいる。

(1) 高次脳機能障害の病態解明に関する研究

学習スケジュールの違いが認知学習の定着過程に影響を及ぼし、単一の課題の集中学習よりも、複数の課題を同時平行に学習するほうが、学習内容がより強固に定着されることを経頭蓋磁気刺激法をもちいて明らかにした。脳損傷によって引き起こされる認知障害に対する効果的なりハビリテーション開発に繋がることが期待される。また、第二言語習得の成績と右前頭前野の機能的および構造的可塑性とが有意に相関することを、①局所脳活動を検出する磁気共鳴機能画像 (fMRI)、②局所脳灰白質体積の変化を検出する voxel-based morphometry 法 (VBM)、③大脳皮質—基底核間、離れた

皮質間の白質神経線維路連結強度を検出する確率的白質トラクトグラフィ法 (PDT) 及び Tract-Based Spatial Statistics 法 (TBSS) をもちいて、極めて強固な知見として明らかにした。これら脳の構造と機能を同時に評価可能な多次元イメージングは、神経疾患の診断や病態推移の評価にも有用であると考えられる。さらに、空間認知に基づく脳内情報操作を行っているときに前頭葉と頭頂葉は連動して働くが、前頭葉の機能を非侵襲的に干渉すると成績が低下するのに対して、頭頂葉楔前部の機能を干渉すると逆に成績が上昇することを見出した。

(2) 統合的脳機能イメージングを用いた新しい脳機能診断評価法の開発

脳波と fMRI の同時計測系を確立し、脳幹および視床の活動が、自発脳波の後頭部から記録される脳波 α 波パワーの緩やかな変動と選択的に相関することを見出し、自発脳波の診断的有用性を明らかにした。また、fMRI 一筋電図同時記録システムをもちいて、中枢神経刺激および末梢神経刺激による筋収縮強度が、対側の一次体性感覚野の脳活動と正の相関を示すことを明らかにした。

(3) 非侵襲脳刺激法をもちいた神経疾患に対する機能的治療法の開発

経頭蓋直流電気刺激によって健常人の下肢の筋力が増強することを明らかにし、論文発表した。歩行障害など下肢の筋力低下症状に対する機能的治療法の開発に繋がると期待される。

(4) 情報環境不適合に起因する病理を克服する新しい治療法の開発

人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音による脳幹、視床を含む脳深部の活性化現象 (ハイパーソニック・エフェクト) を応用した情報医療の開発にむけて、気分障害患者を対象とした治療プロトコルの検討をおこなった。加えて、情報医療の効果を客観的に評価するシステムとして、脳機能計測に伴うストレスをできるだけ抑えるために、装置を被験者に帽子のようにかぶせて撮像することの可能な超小型ポジトロン断層撮像装置 PET-Hat を国際科学振興財団、神戸市立工業高等専門学校との共同で開発した。PET-Hat は 2009 年北米核医学会のハイライトトークでも取り上げられ、国際的に高い関心を集めている。

III. 社会活動

本田は、平成 20 年 2 月から文部科学省科学技術・学術審議会専門委員 (脳科学委員会調査検討作業部会) として「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について (第 1 次答申)」の起草にあたった。花川は、包括型脳科学研究支援ネットワークの実行委員会委員 (病態脳科学分野代表) を務めている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S, Anami K, Honda M, Fukuyama H: Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. *Cereb Cortex* 19 (11) : 2605-2615, 2009
- 2) Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Watanabe K: Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Experimental Brain Research* 196: 459-465, 2009
- 3) Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M: Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during internal operation of visuospatial information. *Neuroimage* 49 (1) : 1108-1115, 2010

- 4) Iseki K, Ikeda A, Kihara T, Kawamoto Y, Mezaki T, Hanakawa T, Hashikawa K, Fukuyama H, Shibasaki H: Impairment of the cortical GABAergic inhibitory system in catatonic stupor: a case report with neuroimaging. *Epileptic Disord* 11 (2) : 126-31, 2009
- 5) Iseki K, Hanakawa T, Hashikawa K, Tomimoto H, Nankaku M, Yamauchi H, Hallett M, Fukuyama H: Gait disturbance associated with white matter changes: a gait analysis and blood flow study. *Neuroimage* 49: 1659-1666, 2010

(2) 著 書

- 1) 花川 隆 : 基底核と歩行調節. シリーズ移動知 第2巻 身体適応—歩行運動のシステムバイオメカニクス オーム社, 東京, pp81-89, 2010
- 2) 花川 隆 : 歩行調節の異常と歩行障害. シリーズ移動知 第2巻 身体適応—歩行運動のシステムバイオメカニクス オーム社, 東京, pp 90-97, 2010

(3) 総 説

- 1) 花川 隆 : 脳機能イメージングによるヒト二足歩行の中枢神経制御機構の解明. *Equilibrium Research* 68 (3) : 176-182, 2009
- 2) 花川 隆 : 運動計画における前頭前野と運動前野の役割. *Clinical Neuroscience* 27 (7) : 799-802, 2009

(4) 特許取得および出願

- 1) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 森本雅子, 八木玲子, 上野 修 : 振動発生装置及び方法. PCT/JP2009/063880 (国際), 8.5, 2009
- 2) Oohashi T, Kawai N, Nishina E, Yagi R, Honda M, Nakamura S: Method and apparatus for environmental setting and data for environmental setting. 2539272 (Canada), 12.29, 2009
- 3) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄 : PET 支持装置. 特願 2010-38956 号 (国内), 2.24, 2010

(5) その他

- 1) 花川 隆, 宇川義一 : Spirited Message Interview 若手ドクターと語る神経内科の明日. *Frontiers in Parkinson Disease* 2 (3), 52-56, 2009

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

該当なし

(2) 国際学会

- 1) Yamamoto S, Honda M, Shimizu K, Senda M: Development of PET-Hat: wearable PET system for brain research, Society of Nuclear Medicine 56th Annual Meeting, Toronto, 6. 15, 2009
- 2) Yamamoto S, Honda M, Shimizu K, Senda M: PET-Hat: an wearable PET system for brain

- research. World Molecular Imaging Conference, Montreal, 9.19, 2009
- 3) Omata K, Morimoto M, Hanakawa T, Honda M: Simultaneous recording of spontaneous EEG and fMRI. 40th society for neuroscience Neuroscience 2009, Chicago, 10.20, 2009
 - 4) Yamamoto S, Honda M, Shimizu K, Senda M: Development of PET-Hat: Wearable PET System for Brain Research, 2009 IEEE Medical Imaging Conference, Orlando, 10. 31, 2009
 - 5) Hanakawa T, Hallett M: Mechanisms Underlying Cognitive and Motor Slowing in Parkinson's Disease. The 13th International Congress of Movement Disorder Society, Paris, 6.9, 2009
 - 6) Hanakawa T: Keynote: Neuroimaging studies of motor-related behavior. Japan-Italy International Seminar: Musculoskeletal System and Computational Neuroscience for Rehabilitation, Genoa, 6.18, 2009
 - 7) Hanakawa T, Kaneko E, Omata K: The neural correlates of the sensorimotor rhythms as revealed by simultaneous EEG-fMRI: implications for brain-computer interfaces. The 3rd International Symposium on Mobiligence 2009, Awaji, 11.20,2009
 - 8) Iseki K, Hanakawa T, Hallett M, Fukuyama H: Pathophysiology of gait disturbance in age-related white matter changes: a combined gait analysis and blood flow study. The 3rd International Congress on Gait & Mental Function, Washington DC, 2.26, 2010 (Oral Presentation Prize Award)

(3) 一般学会

- 1) 細田千尋, 花川 隆, 田中悟志, 本田 学: Correlation between cortico-subcortical gray matter volume and proficiency in second language. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 7.11, 2009
- 2) 小俣 圭, 森本雅子, 花川 隆, 本田 学: 自発脳波と機能的 MRI の同時計測における解析. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 3) 山本誠一, 本田 学: 脳研究のための装着型 PET 装置: PET-Hat の開発. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川, 11.2, 2009
- 4) 小俣 圭, 花川 隆, 本田 学: EEG-fMRI 同時計測における呼吸変動の影響. 第 39 回日本臨床神経学会学術大会, 福岡, 11.18, 2009
- 5) 金子瑛士, 花川 隆, 小俣 圭, 本田 学: 閉眼安静状態における中心部 α 律動および β 律動に相関する脳活動. 第 39 回日本臨床神経生理学会, 北九州, 11.20, 2009
- 6) 細田千尋, 花川 隆, 成相 直, 大野喜久郎, 本田学: バイリンガルの多次元イメージング研究. 第 31 回国立精神神経センター神経研究所 研究発表会, 東京, 3.9, 2010
- 7) 花川隆: 脳画像からみたイメージ. 生涯発達学会設立準備研究会, 板橋, 4.11, 2009
- 8) 花川隆, Mark Hallett: パーキンソン病の認知・運動遅延の神経基盤. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.22, 2009
- 9) 持永新, 古田島浩子, 花川隆, 柳原大: 競技経験が運動予測及び予測に関わる脳活動に及ぼす影響について. 第 17 回日本運動生理学会, 東京, 7.25, 2009
- 10) 花川隆: 整形外科領域における脳機能イメージング応用の可能性: 機能評価, 神経リハビリテーション, Brain-Computer Interface. 第 9 回群馬大学整形外科卒後研修会, 前橋, 8.30, 2009
- 11) 花川隆, Mark Hallett: 運動・認知迅速操作における基底核の機能. 第 32 回日本神経科学学会, 名古屋, 9.17, 2009

- 12) 花川隆 : Neuroimaging approach to understanding of gait disturbances in Parkinson's disease and related disorders. 第 18 回パーキンソン病治療研究会, 東京, 9.26, 2009
- 13) 花川隆 : Towards understanding of neural control of movement: simultaneous multidisciplinary neuroimaging. 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会, 北九州, 11.18, 2009
- 14) 花川隆 : 多次元イメージングによる神経ネットワークの評価. 第 39 回日本臨床神経生理学学会学術大会シンポジウム, 北九州, 11.19, 2009
- 15) 八木玲子, 岩崎かおる, 植村麻紀, 霜島あゆみ : 気分変調症の通院患者を対象とした音楽療法. 日本音楽療法学会第 9 回学術大会, 愛媛, 9.13, 2009

(4) その他

- 1) 本田 学 : 脳と情報環境 —脳科学からみた環境の安全・安心—. 世界脳週間 2009 公開講座, 小平, 5.21. 2009
- 2) 本田 学 : 計測・解析法 3 (ニューロイメージング). 第 9 回生理学若手サマースクール 神経生理学の基礎講義 (日本生理学会主催), 岡崎, 9.15, 2009
- 3) 本田 学 : 脳に安全な情報環境をつくるウェアラブル基幹脳機能統合センシングシステム. 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST タイプ先進的統合センシング技術領域平成 21 年度公開シンポジウム, 東京, 11.10, 2009

3. 班会議発表

- 1) 設楽 仁, 花川 隆, 本田 学 : 自発運動, TMS 誘発運動, 末梢神経電気刺激誘発運動における脳活動の相違—筋電図 (EMG)・fMRI・経頭蓋磁気刺激 (TMS)・末梢神経電気刺激同時計測システムによる検討—. JST さきがけ「脳情報の解読と制御」研究領域 第 2 回領域会議, 指宿, 4.18, 2009
- 2) 花川 隆 : BMI 学習における神経可塑性の非侵襲多角計測. 科学技術振興機構さきがけ「脳情報の解読と制御」第二回領域会議, 指宿, 4.18, 2009
- 3) 花川 隆 : 多角的イメージングによる系列操作の神経基盤の統合的解明. 平成 21 年度特定領域研究「統合脳」5 領域夏のワークショップ合同班会議, 札幌, 8.12, 2009
- 4) 花川 隆 : BMI 学習における神経可塑性の非侵襲多角計測. 科学技術振興機構さきがけ「脳情報の解読と制御」第三回領域会議, 掛川, 11.8, 2009,
- 5) 花川 隆, 田中悟志, 大須理英子 : 多角的計測に基づく歩行の環境適応メカニズムの計算論的理解. 平成 21 年度特定領域研究「移動知」シンポジウム, 松島, 3.2, 2010

V. 競争的研究費獲得状況

科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST (研究代表者 本田)

科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ (研究代表者 花川)

日本学術振興会科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究 (研究代表者 本田)

文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究 (研究代表者 森本)

文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 (移動知) (研究代表者 花川)

文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 (統合脳) (研究代表者 花川)

厚生労働精神・神経疾患研究委託費 (分担研究者 本田)

8. 診断研究部

I. 研究部の概要

1) 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。診断研究部は、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。平成21年度からは新たな室長、流動研究員、研究生が加わり、徐々に研究部の態勢が整ってきた。

2) 研究者の構成

- (部長) 星野幹雄
(室長) 井上高良, 増山典久 (21.4.1~),
田谷真一郎 (21.4.1~, 微細構造研究部所属)
(流動研究員) 早瀬ヨネ子, 長岡麻衣 (~22.3.31), 堀啓 (21.5.1~)
(センター研究助手) 高山明美
(研究生) 井上由紀子 (21.4.1~), 山田真弓 (~22.3.31), 藤山知之, 寺川洋平,
大輪智雄 (21.4.1~), 瀬戸裕介 (21.4.1~) 江草早紀 (21.4.1~),
國本正子 (~22.3.31), 熊ノ郷晴子 (21.4.1~22.3.31),
荻野孝史 (21.4.1 ~ 21.5.30)
(研究見習生) 清水美希 (21.4.1~22.3.31)
(研究雇上) 角戸美子 (21.12.7~22.3.31)
(外来研究補助員) 浅見淳子

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 多種多様な神経細胞がいかなる分子戦略によって生み分けられるのか?。その分子機構を、転写因子という側面から明らかにしようとしている。これまでも小脳発生において、「bHLH型転写因子による小脳神経上皮の領域化モデル」などを提唱してきた。今年度は、Ptf1a および Atoh1 という2つの bHLH 型転写因子をコードする遺伝子を相互にノックインしたマウスを用いて、そのモデルを検証した (山田真弓)。また、細胞移植実験により、小脳原基の神経幹細胞の性質について調べた (藤山知之)。さらに、視床下部における Ptf1a の発現と機能について調べた (長岡麻衣)。Ptf1a および Atoh1 転写因子の下流で働く候補遺伝子を cDNA マイクロアレイ解析で選択し、個々の下流の遺伝子の機能について解析した (増山典久, 堀啓, 瀬戸裕介, 清水美希)。
- 2) Ptf1a および Atoh1 の機能をさらに調べるために、アフィニティークロマトグラフィーと LC-MS/MS を用いて、ラット脳抽出液からそれぞれの分子への結合蛋白質を同定した (田谷真一郎, 大輪智雄, 角戸美子)。
- 3) イハラてんかんラット (IER) は、網膜形成異常、海馬形成異常を呈し、さらに生後5ヶ月くらいからてんかん発作を引き起こす、自然発症のてんかんモデルラットである。連鎖解析を行うことによって、その原因遺伝子のローカスに迫りつつある (早瀬ヨネ子)。
- 4) ヒト大脳皮質は言語機能など高次脳機能の基盤であり、多様な機能領域に分割されている。したがって大脳皮質の領域性の発生と進化の仕組みを明らかにすることは、皮質発達異常にもとづく自

閉症等の疾患の病因解明に重要な課題である。とくに終脳は発生初期に区域化を受けることが知られているが、それ以後、機能領野がどのように形成されるかは不明である。我々は、大脳皮質の領域性を明らかにするうえで、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、マウスの大脳皮質領域特異的に発現するカドヘリン6, 8, 9, 10, 11 遺伝子に注目し、その発現調節領域を特定すべく BAC 特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス作出系を用いて研究している。その結果、カドヘリン遺伝子のエンハンサーが多数同定され、遺伝子発現の時期、組織部位を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつある（井上高, 浅見, 井上由, 寺川, 江草）。

- 5) 脳機能の発生的, 発達の見方は成体の脳機能の理解のみならず, 神経変性疾患の理解に貢献する。我々は家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるプレセニリン過剰発現マウスをモデルに, その発症機構を解析し, ストレスがアルツハイマー病の発症を加速する可能性を見出した（井上高, 國本）。
- 6) 基盤研究を支える特殊技術を用いさまざまな精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につなげる研究はきわめて重要である。この観点から神経堤細胞や中枢神経系で発現することが知られている SOX10 遺伝子のヒト疾患型発現カセットをマウスの SOX10 発現細胞特異的に組み込み, ヒト複合型疾患 PCWH の新規モデルマウス作出に成功した。表現型の詳細を解析することから診断・治療法開発へむけた研究が進行中である（井上高, 井上由, 浅見, 寺川）。

III. 社会活動

- 1) 星野は, 客員教授として早稲田大学理工学部で, 非常勤講師として新潟大学医学部で講義を行った。また, 星野は, 早稲田大学の大学院生 1 名, 京都大学の大学院生 2 名, 東京医科歯科大学の大学院生 1 名 (同大学の連携教授として), 北里大学の大学生 1 名の研究指導を行った。増山は早稲田大学大学院生 1 名と北里大学の大学生 1 名の, 田谷は東京医科歯科大学の大学院生 1 名の研究指導を行った。井上高は早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて宗田研究室から大学院生 2 名を受け入れ, 研究指導にあたった。
- 2) 星野は, Development, Neuroscience Research, Developmental Biology, PLoS One, Molecular and Cellular Neuroscience, Cytoskeleton, Journal of Neurochemistry 等, 国際学術誌への投稿論文の査読を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Nishimura YV, Sekine K, Chihama K, Nakajima K, Hoshino M, Nabeshima Y, *Kawauchi T: Dissecting the factors involved in the locomotion mode of neuronal migration in the developing cerebral cortex. J. Biol. Chem. 285, 5878-5887, 2010 (*Correspondence)
- 2) Nishida K, Hoshino M, Kawaguchi Y, Murakami F: Ptf1a directly controls expression of immunoglobulin superfamily molecules Neph3 and Neph3 in the developing central nervous system. J. Biol. Chem. 285, 373-380, 2010
- 3) Fujiyama T, Yamada M, Terao M, Terashima T, Hioki H, Inoue YU, Inoue T, Masuyama N, Obata K, Yanagawa Y, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Inhibitory and excitatory subtypes of cochlear nucleus neurons are defined by distinct bHLH transcription factors,

- Ptf1a and Atoh1. *Development* 136, 2049-2058, 2009
- 4) Nagai T, Kitahara Y, Shiraki A, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Yamada K: Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett.* 470: 134-138, 2010
 - 5) Enomoto A, Asai N, Namba T, Wang Y, Kato T, Tanaka M, Tatsumi H, Taya S, Tsuboi D, Kuroda K, Kaneko N, Sawamoto K, Miyamoto R, Jijiwa M, Murakumo Y, Sokabe M, Seki T, Kaibuchi K, Takahashi M: Roles of disrupted-in-schizophrenia 1-interacting protein girdin in postnatal development of the dentate gyrus. *Neuron*, 63: 774-787, 2009
 - 6) Hikita T, Taya S, Fujino Y, Taneichi-Kuroda S, Ohta K, Tsuboi D, Shinoda T, Kuroda K, Funahashi Y, Uruguchi-Asaki J, Hashimoto R, Kaibuchi K: Proteomic analysis reveals novel binding partners of dysbindin, a schizophrenia-related protein. *J Neurochem.* 110: 1567-1574, 2009
 - 7) Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Hori H, Hikita T, Taya S, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kaibuchi K, Takeda M, Kunugi H: Association analysis between schizophrenia and the AP-3 complex genes. *Neurosci Res*, 65: 113-115, 2009
 - 9) Arimura N, Kimura T, Nakamuta S, Taya S, Funahashi Y, Hattori A, Shimada A, Menager C, Kawabata S, Fujii K, Iwamatsu A, Segal RA, Fukuda M, Kaibuchi K: Anterograde transport of TrkB in axons is mediated by direct interaction with Slp1 and Rab27. *Dev Cell*, 16: 675-686, 2009
 - 10) Taneichi-Kuroda S, Taya S, Hikita T, Fujino Y, Kaibuchi K: Direct interaction of Dysbindin with the AP-3 complex via its mu subunit. *Neurochem Int*, 54: 431-438, 2009
 - 11) Kunimoto S, Nakamura S, Wada K, Inoue T: Chronic stress-mutated presenilin 1 gene interaction perturbs neurogenesis and accelerates neurodegeneration. *Exp Neurol.* 221: 175-185, 2010
 - 12) Cao Y, Masuho I, Okawa H, Xie K, Asami J, Kammermeier PJ, Maddox DM, Furukawa T, Inoue T, Sampath AP, Martemyanov KA: Retina-specific GTPase accelerator RGS11/G beta 5S/R9AP is a constitutive heterotrimer selectively targeted to mGluR6 in ON-bipolar neurons. *J Neurosci.* 29:9301-9313, 2009

(2) 特許申請

- 1) 赤澤智宏, 井上高良, 井上健, 高坂新一: トランスジェニック非ヒト動物. 特願 2009-001082 (国内), 1.6, 2009.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Molecular machinery to specify neuron subtypes in the dorsal hindbrain. International symposium on "Construction and Reconstruction of the Brain". Awaji, Oct 8-10, 2009
- 2) Inoue T, Terakawa YW, Asami J, Inoue YU: Genetic tracing of mouse neocortical arealization. The symposium 'Construction and Reconstruction of the Brain', Awaji, 10.9, 2009
- 3) 星野幹雄: 後脳神経細胞の個性獲得の分子機構 第五回プロテオミクス・構造生物学講演会, シ

ンポジウム, 東京, 11.3.2009

- 4) Kawauchi T, Nishimura YV, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M: Cdk5 and p27^{kip1} regulate the migration and morphological changes of G0-arrested neurons. Neuroscience 2009 (第32回神経科学大会) シンポジウム "To understand the functions of cell cycle progression in neural progenitors for brain development" (SY2-F2); Nagoya, Japan. September 16-18, 2009
- 5) 川内健史, 関根克敏, 仲嶋一範, 鍋島陽一, 星野幹雄: エンドサイトーシスを起点とする膜輸送経路による神経細胞移動の制御" 第61回日本細胞生物学会大会 ワークショップ「細胞骨格と運動」(WIS-4), 名古屋, 2009年6月2-4日

(2) 一般学会

- 1) Fujiyama T, Yamada M, Terao M, Terashima T, Hioki H, Inoue YU, Inoue T, Masuyama N, Obata K, Yanagawa Y, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Inhibitory and excitatory subtypes of cochlear nucleus neurons are defined by distinct bHLH transcription factors, Ptf1a and Atoh1. 第32回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2009
- 2) Yamada M, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Mutual expression control of bHLH transcription factors, Ptf1a and Atoh1, in the developing cerebellum. 第32回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2009
- 3) 西村嘉晃, 関根克敏, 地濱香央里, 仲嶋一範, 星野幹雄, 鍋島陽一, 川内健史: 発生期の脳皮質において, Cdk5, Fyn, PKCdelta は神経細胞移動のそれぞれ異なる段階を制御する. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.11, 2009
- 4) 山田真弓, 藤山知之, 田谷真一郎, 大輪智雄, 鍋島陽一, 星野幹雄: 小脳神経上皮における bHLH 型転写因子 Ptf1a と Atoh1 の機能解析, 第4回神経発生討論会, 岡崎, 3.12.2010
- 5) 青柳(井上)直子, 井上由紀子, 松田芳樹, 稲垣真澄, 井上高良, 後藤雄一, 高坂新一, 井上健, 赤澤智宏: 変異 Sox10 トランスジェニックマウスを用いた複合型神経堤症候群 PCWH の病態解析. 第32回日本神経科学会, 名古屋, 9.17, 2009
- 6) 井上高良, 寺川洋平, 浅見淳子, 井上由紀子: マウス脳皮質領野形成過程の遺伝的トレーシング. 第32回日本神経科学会, 名古屋, 9.17, 2009
- 7) 井上由紀子, 浅見淳子, 井上高良: Genetic labeling of mouse rhombomeres by Cadherin-6::EGFP-BAC transgenesis highlights the role of cadherins in hindbrain compartmentalization. 第32回日本分子生物学会, 横浜, 12.11, 2009
- 8) 田谷真一郎, 浦口淳子, 黒田啓介, 坪井大輔, 貝淵弘三: DISC1, schizophrenia-related protein, serves as a cargo receptor of Kinesin-1 motor, and regulates axon formation, 第61回日本細胞生物学会, 名古屋, 6.4, 2009
- 9) 坪井大輔, 田谷真一郎, 黒田啓介, 藤野泰孝, 貝淵弘三: DISC1, a schizophrenia-related protein, regulates the dendritic localization of neuronal mRNAs in hippocampal neuron, 第61回日本細胞生物学会, 名古屋, 6.4, 2009
- 10) 黒田啓介, 田谷真一郎, 浦口淳子, 舟橋祐介, 矢野寿, 貝淵弘三: Regulation of DISC1, schizophrenia-related protein, through phosphorylation by ERK, 第61回日本細胞生物学会, 名古屋, 6.4, 2009
- 11) 匹田貴夫, 田谷真一郎, 藤野泰孝, 橋本亮太, 貝淵弘三: Proteomic analysis reveals novel

binding partners of dysbindin, a schizophrenia-related protein, 第 61 回日本細胞生物学会, 名古屋, 6, 4, 2009

- 12) 浦口淳子, 田谷真一郎, 貝淵弘三: CRMP-2 regulates the activity of LARG, a Rho-specific GEF, 第 61 回日本細胞生物学会, 名古屋, 6.4, 2009

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 神経細胞の多様性獲得のための分子機構 - 小脳無形成突然変異マウス「セレベレス」の発見から展開してきた研究 - 新潟大学医学研究科セミナー, 新潟市, 12.21, 2009
- 2) 星野幹雄: 後脳背側から生まれる神経細胞の個性獲得の分子機構 - 小脳無形成突然変異マウス「セレベレス」の発見から展開してきた研究 - 愛知心身障害者コロニー セミナー, 愛知県春日井市, 3.12, 2010.

3. 班会議発表

- 1) 星野幹雄: 転写因子による脳の領域化と小脳神経細胞サブタイプ決定機構. 文部科学省科学研究費 特定領域研究「遺伝情報デコード」平成 21 年度班会議, 富山県氷見, 6.16.2009
- 2) 星野幹雄: 細胞外環境による大脳皮質層構造構築のコントロール. 文部科学省科学研究費 特定領域研究「細胞外環境」平成 21 年度班会議, 京都, 9.16, 2009
- 3) 星野幹雄: Rho ファミリー G 蛋白質シグナル伝達系の神経細胞移動における働き. 文部科学省科学研究費 特定領域研究「G 蛋白質シグナル」平成 21 年度班会議, 南房総富浦, 9.10-12, 2009
- 4) 星野幹雄: 変異マウスと電気穿孔法を用いた神経細胞の特異性獲得と移動の分子機構の研究, 文部科学省科学研究費 特定領域研究「分子脳科学(統合脳 第 4 領域)」平成 21 年度夏の班会議, 札幌, 8.12, 2009
- 5) 星野幹雄: 変異マウスと電気穿孔法を用いた神経細胞の特異性獲得と移動の分子機構の研究, 文部科学省科学研究費 特定領域研究「分子脳科学(統合脳 第 4 領域)」平成 21 年度冬の班会議, 東京, 12.18, 2009
- 6) 田谷真一郎, 星野幹雄: エピゲノム制御および遺伝子発現制御を司る微量蛋白質のプロテオーム解析法の開発, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「エピゲノム」班 キックオフミーティング, 東京, 6.25, 2009
- 7) 田谷真一郎, 星野幹雄: エピゲノム制御および遺伝子発現制御を司る微量蛋白質のプロテオーム解析法の開発, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「エピゲノム・iPS 班」平成 21 年度合同班会議, 東京, 12.16, 2009
- 8) 増山典久: iPS による小脳ニューロンへの分化誘導と脳組織への細胞移植技術の確立, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「iPS」班 キックオフミーティング, 東京, 7.22, 2009
- 9) 増山典久: iPS による小脳ニューロンへの分化誘導と脳組織への細胞移植技術の確立, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「エピゲノム・iPS 班」平成 21 年度合同班会議, 東京, 12.16, 2009

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部省科学研究費補助金 若手研究(S): 神経幹細胞アイデンティティの時空間制御による神経細胞多様化の分子戦略 (研究代表者 星野)

- 2) 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 「細胞外環境」：細胞外環境による神経組織構築のコントロール (研究代表者 星野)
- 3) 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 「G 蛋白質」：脳組織構築における Rho ファミリー G 蛋白質シグナル伝達系の果たす役割 (研究代表者 星野)
- 4) 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 「分子脳」：変異マウスと電気穿孔法による神経細胞のサブタイプ決定と移動の分子機構の研究 (研究代表者 星野)
- 5) 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究 「デコード」 平成 20~21 年度：転写因子による神経上皮領域化と神経細胞多様化の分子戦略 (研究代表者 星野)
- 6) 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「エピゲノム」班 (班長 星野)
- 7) 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「iPS」班：精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究 (研究分担者 増山)
- 8) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)：マウス前脳コンパートメント形成に関わる分子機序の解明 (研究代表者 井上)
- 9) 武田科学振興財団 医学系研究奨励金：先端ゲノム操作技術による特定機能神経ネットワークの可視化とその動作原理の解明 (研究代表者 井上)
- 10) 乙卯研究所研究助成 「脳神経疾患、自己免疫病とレチノイド」：大脳皮質形成に果たすレチノイドシグナルの役割と脳神経疾患との関連解析 (研究代表者 井上)
- 11) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)：複合型神経堤症候群 PCWH の病態解明による SOX10 アレル親和性の分子基盤の解明 (研究分担者 井上)
- 12) 保健医療分野における基礎研究推進事業：アルツハイマー病など神経変性疾患関連遺伝子の機能解析と戦略的創薬・診断技術の確立 (研究分担者 井上)
- 13) 文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)：統合失調症発症脆弱性因子 DISC1 の機能解析 (研究代表者 田谷)

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

本研究部では、電子顕微鏡技術を含む機能形態学的手法と発生工学的手法を統合的に用いて、神経系の形態形成と高次脳機能発現の分子細胞生物学的機構を明らかにし、精神・神経疾患の原因究明、治療法開発の基盤を形成することを目的とする。1) マーモセット脳アトラスの作成による高次脳機能解析の基盤形成、2) 中枢神経系の形態形成に関わる分子細胞生物学的機構の解明、3) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御に基盤を置いた情動記憶形成に関わる分子神経機構の解明、4) 最新的手法を用いた神経系の超微細形態の解明、を中心とした研究活動を行っている。平成21年度の本研究部の構成は下記の通りであった。

- (部長) 湯浅茂樹
- (室長) 藤井秀太, 諸根信弘(～22年1月)
- (外来研究員) 木森義隆
- (流動研究員) 和久井文(～21年10月), 伊早坂智子(～21年12月)
- (センター研究員) 河野朋子
- (センター研究助手) 加藤怜子, 鎌形雄美子
- (客員研究員) 中村 俊(東京農工大学)
- (研究生) 相馬美歩(東京医科歯科大学), 小柴満美子(東京農工大学)

II. 研究活動及び研究紹介

1) マーモセット脳アトラスの作成による高次脳機能解析の基盤形成(湯浅, 鎌形)

霊長類を疾患モデル動物として高次脳機能障害に関連した機能的・形態的・分子生物学的解析、前臨床試験のおこなえる研究システムを開発することが急務となっている。当センターにおいてマーモセットをモデル動物とした研究システムを開発してゆく上で、脳内への薬物投与、病変部位の同定、脳内分子発現様式の解析をおこなうための形態学的基盤として、詳細で汎用性の高い脳の定位的アトラスが必須である。本研究部では成体マーモセットの脳組織連続切片を作成して、ニッスル染色、免疫組織化学的染色をおこない、その結果の画像データを迅速・確実に取得するための手法を確立した。上記手法で作成した成体脳冠状断、矢状断の連続切片につき、蛍光ニッスル染色、calbindin, calretinin, tyrosine hydroxylase 免疫染色をおこなって脳アトラスを作成して神経研究所から出版した。

2) 神経構築の発生、発達とその障害の分子基盤

a. 放射状グリアの選択的破壊による大脳皮質形成機構の解析(加藤)

放射状グリアは移動神経細胞をガイドすると考えられており、大脳皮質形成における放射状グリアの役割をより明確にするため、放射状グリア特異的に活性化する *tenascin-C promoter* や *nestin promoter* に diphtheria toxin A-fragment 遺伝子を連結し、*in utero electroporation* 法によりマウス胎仔大脳皮質原基に導入することにより、放射状グリアを選択的に破壊する方法の確立、さらに神経細胞移動に対する影響の検討を行った。

b. ニワトリ網膜神経細胞分化のタイミングの転写調節機序(藤井)

脊椎動物発生過程で細胞分裂の停止と細胞分化が連鎖しているが、その分子機序の詳細は不明である。私はこれに関与すると考えられる *Cip/Kip* ファミリーの *CDK inhibitor* 遺伝子に関して、

ニワトリ網膜発生過程での転写調節の研究をしている。in ovo electroporation 法により時期・場所特異的な転写活性を検出し、最近、網膜で細胞分化のタイミングを規定する転写活性化領域を同定した。現在、細胞分化での役割の知られた Notch や Hedgehog 情報伝達経路による、この領域に対する直接・間接制御の有無を検討している（投稿準備中）。

3) 細胞内シグナル伝達系による高次脳機能の制御

a. 恐怖情動記憶消去に関わる分子神経機構（伊早坂）

恐怖情動記憶消去の神経機構は PTSD、強迫神経症などの発症メカニズムに関与するが、その分子基盤に関しては未だ不明な点が多い。我々は文脈的恐怖条件付け課題を用いた恐怖情動記憶の形成に関わるシグナル伝達系において Fyn チロシンキナーゼが主要な役割を果たすことを明らかにしてきた。本年度はこの成果をもとにして、Fyn シグナル伝達経路が恐怖情動記憶の消去において果たす役割について解析を進めた。その結果、Fyn の活性阻害薬である PP2 を背側海馬に定位的に注入すると、消去が促進されることが明らかになった。さらに、消去過程においては背側海馬で活性化型 Fyn が減少することを見いだした。従って消去過程においては Fyn シグナル伝達系の抑制が関わるということが強く示唆された。

4) 神経と脂肪細胞の電子線構造解析

a. 新しい画像処理プログラムによる神経変性疾患に関わるタンパク質の細胞内構造解析法の開発（木森，諸根）

これまでに神経変性疾患の病因タンパク質の細胞局所場に於ける動態・フィブリル化のイメージングを基礎に、効率的な医薬品評価系の開発を進めてきた。本年度は、神経変性疾患の病態初期で想定されるプロトフィブリルのような視認性の低いタンパク質複合体の電子線構造解析について、数理形態学ならびにフラクタル解析に基づいた新たな画像解析を開発した。膜タンパク質の構造クラス分けを始めとして、ポリグルタミン酸病やパーキンソン病、プリオン病に関わるタンパク質の複合体形成と病態との関係を検討している。

b. アストログリアの機能構造解析（河野，和久井，諸根）

中枢神経系で記憶形成に深く関わる脳由来神経栄養因子（BDNF）によって、アストログリア細胞は著しい構造変化を生じる。これが、アクチン線維や GFAP フィラメントに見られる形成分布の変化によることが分かってきた。膜陥入構造のひとつであるカベオラを構成するタンパク質（カベオリン 1, 2, 3）がアストログリアに発現し、細胞膜にカベオラが形成されていることを明らかにした。

c. 脂肪細胞の機能構造解析（和久井，河野，木森，諸根）

脂肪細胞への分化過程で、カベオラ構造数が著しく増大することを電子顕微鏡観察により明らかにしてきた。本年度は、定量化の精度を向上させるとともに、上記の新たな画像解析システムにより、脂肪細胞への分化前後で細胞質側表面においてアクチン線維の束化や分岐数の減少といった形態変化を定量解析した。

III. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Furuse T, Wada Y, Hattori K, Yamada I, Kushida T, Shibukawa Y, Masuya H, Kaneda H,

- Miura I, Seno N, Kanda T, Hirose R, Toki S, Nakanishi K, Kobayashi K, Sezutsu H, Gondo Y, Noda T, Yuasa S, Wakana S: Phenotypic characterization of a new Grin1 mutant mouse generated by ENU mutagenesis. *Eur J Neurosci* 31:1281-1291, 2010
- 2) Masamizu Y, Okada T, Ishibashi H, Takeda S, Yuasa S, Nakahara K: Efficient gene transfer into neurons in monkey brain by adeno-associated virus 8. *Neuroreport* 21:447-451, 2010
 - 3) Isosaka T, Kida S, Kohno T, Hattori K, Yuasa S: Hippocampal Fyn activity regulates extinction of contextual fear. *Neuroreport* 20: 1461-1465, 2009
 - 4) Hattori K, Fukuzako H, Hashiguchi T, Hamada S, Murata Y, Isosaka T, Yuasa S, Yagi T: Decreased expression of Fyn protein and disbalanced alternative splicing patterns in platelets from patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 168: 119-128, 2009
 - 5) Yahata N, Yuasa S, Araki T: Nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase expression in mitochondrial matrix delays Wallerian degeneration. *J Neurosci.* 29: 6276-6284, 2009
 - 6) Maekawa M, Namba T, Suzuki E, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S: NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. *Neurosci Res.* 63: 259-266, 2009
 - 7) Namba T, Maekawa M, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S: The Alzheimer's disease drug memantine increases the number of radial glia-like progenitor cells in adult hippocampus. *Glia* 57: 1082-1090, 2009

(2) 著 書

- 1) Yuasa S, Nakamura K, Kohsaka S: *Stereotaxic Atlas of the Marmoset Brain with Immunohistochemical Architecture and MR Images*. National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 2010

(3) 総 説

- 1) 湯浅茂樹: 扁桃体機能における somatotopy - 情動発現の機構から . *Brain and Nerve* 61: 1395-1404, 2009
- 2) 湯浅茂樹: 情動の神経回路 - 扁桃体を中心とした機能的考察 . *Brain Medical* 21: 321-328, 2009

10. 代謝研究部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

代謝研究部では、正常発達過程および成熟脳における神経細胞やグリア細胞の機能を支える分子基盤を解明し、神経変性疾患や発達障害など精神・神経疾患の病態解明ならびに治療法の開発に貢献することを目的としている。さらに最近では神経再生や神経幹細胞の分化に関する分子細胞生物学的な解析も行っている。

2) 研究者の構成

- (部長) 高坂新一 (事務取扱),
功刀 浩 (疾病研究第3部長併任)
- (室長) 内野茂夫 (任期付研究員), 大澤圭子 (任期付研究員)
- (流動研究員) 和賀央子, 佐柳友規 (21.4.1 ~), 難波隆志 (~ 21.8.31),
権田裕子 (~ 22.3.31)
- (センター研究助手) 鈴木恵里
- (外来研究員) 中村泰子 (派遣研究助手), 恩藤由美子 (~ 22.3.31 派遣研究助手),
伊崎絵美子 (研究事務補助), 馬場公恵 (研究事務補助, 所長室)
- (客員研究員) 高松 研 (東邦大学医学部), 中嶋一行 (創価大学工学部),
井上和秀 (九州大学大学院薬学研究院), 奥野孝枝 (山梨大学医学部),
赤澤智宏 (東京医科歯科大学保健学部)

II. 研究活動及び研究紹介

平成21年度においては、以下の研究成果が得られた。

1) 細胞外ATPによるミクログリア遊走能調節機構の研究

組織障害時にミクログリアの突起伸長がATPにより誘導されることから、我々はコラーゲン三次元ゲルを用いた培養ミクログリア突起伸長アッセイ系を構築し、去年度までに、突起の伸長にはP2Y₁₂を介したPI3K, PLCとインテグリンβ1の活性化が必要であることを明らかにした。本年度は、ATPの代謝産物でneuromodulatorとしても知られているアデノシンにより、突起伸長が制御されることを見いだした。アデノシン受容体には4種類のサブタイプ(A1, A2a, A2bとA3)が存在するが、ADP刺激時のミクログリア突起伸長と遊走に対する各受容体サブタイプのアンタゴニストとアゴニストの影響を調べた結果、A3が突起伸長と遊走に関与し、A1は遊走のみに関与することが強く示唆された。

2) 神経変性疾患の発症および病態進行に関わるミクログリアの機能解析

筋萎縮性側索硬化症(ALS)において、モデル動物の変異型SOD1トランスジェニック(mSOD1-Tg)マウスを用いた解析から、ミクログリアの機能異常が病態の進行に関与すると考えられている。ミクログリアの活性化が発症初期から認められることより、我々はまず、mSOD1^{H46R}-Tgラットの脊髄のミクログリアを経時的に観察したところ、発症前に活性化ミクログリアの凝集体が運動ニューロン周囲に存在することを見いだした。免疫組織化学的染色法と電子顕微鏡を用いた解析により、凝集体でのミクログリアの増殖と食食活性が亢進しており、凝集体近傍に存在する運動ニューロンの機能は低下していることが示された。以上の結果から、食食能を有する活性化ミクログリアがALS初期か

ら病態進行に関与する可能性が示唆された。現在、発症前に認められる活性化ミクログリアの遺伝子発現と機能について解析中である。

3) *SHANK3* 遺伝子異常に基づく広汎性発達障害の神経病態に関する研究

重度の言語障害・精神遅滞を主徴とする広汎性発達障害（22q13.3欠失症候群）の責任遺伝子であり、シナプス機能分子をコードする *SHANK3* 遺伝子に着目し、その異常を分子レベルで解析することにより広汎性発達障害の神経病態の解明を目指している。これまでに、重度の言語障害を呈する自閉症・精神遅滞患者 128 例において *SHANK3* 遺伝子解析を行った結果、DNA のメチル化に重要である CpG island 内に複数の変異を見出した。そこで本年度、脳発達過程における *Shank3* 遺伝子のメチル化について解析した。胎生 17 日、生後 1 日、7 日、24 日、20 日、4 週、12 週齢のマウス大脳皮質からゲノム DNA を抽出し、*Shank3* 遺伝子内に存在する 5 つの CpG island (CpG-P, -2?-5) 領域におけるメチル化の変動について解析した結果、全ての時期で CpG-P (プロモーター領域) は非メチル、CpG island-3 はメチル化されていた。一方、CpG island-4, -5 においては生後直後は非メチルであるものの、その後脳の発達にともないメチル化 DNA の割合が上昇し、4 週齢においてはほぼ半量の DNA がメチル化されていることが判明した。また、CpG island-2 においては生後 7 日齢から明らかなメチル化 DNA が検出されるものの、14 日をピークにその後減少することが確認された。現在、メチル化に関わる分子基盤ならびにその機能的意義を検討中である。

4) 軸索ガイダンス分子 Roundabout1 (Robo1) の大脳皮質形成に果たす役割に関する研究

近年、軸索ガイダンス分子である Robo1 のノックアウトマウスにおいて神経回路構築に異常がみられたこと、また、患者ゲノム解析から Robo1 は自閉症や失読症に関わる可能性が示唆されたことから、Robo1 の脳発達に果たす役割の解明を目指している。本年度、胎生期に Robo1 の RNAi を導入し発現を抑制した大脳皮質第 II/III 層の錐体細胞の分化・成熟過程を経時的に解析した結果、これらの細胞はニューロンに分化したものの細胞移動ならびに局在の異常、および形態形成の異常が見出された。さらに電気生理学的な解析から、Robo1 の発現を抑制したニューロンは正常発達のニューロンに比べ高頻度な mEPSC が観察された。以上の結果から、Robo1 は軸索ガイダンスのみならず、細胞移動から神経突起形成に至るニューロンの初期の成熟過程においても重要な役割を担っていることが判明した。

III. 社会的活動

1) 各種委員

(高坂新一)

日本学術会議連携会員

INCF 日本ノード委員会 委員

内閣府総合科学技術会議生命倫理調査会専門委員

厚生科学審議会専門委員

文部科学省科学技術・学術審議会専門委員

文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」プログラムディレクター

(独) 医薬品医療機器総合機構専門委員

(内野茂夫)

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員

2) 学会活動

(高坂新一)

日本神経化学会理事長

日本神経科学会 (専門会員)

日本生化学会 (評議員)

日本生理学会 (評議員)

神経組織の成長, 再生, 移植研究会 (幹事)

グリア研究会 (幹事)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Maekawa M, Namba T, Suzuki E, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S: NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. *Neurosci. Res.* 63: 259-266, 2009.
- 2) Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J: Resting Microglia Directly Monitor the Functional State of Synapses in Vivo and Determine the Fate of Ischemic Terminals. *J. Neurosci.* 29: 3974-3980, 2009
- 3) Namba T, Maekawa M, Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S: The Alzheimer's disease drug memantine increases the number of radial glia-like progenitor cells in adult hippocampus. *Glia* 57: 1082-1090, 2009
- 4) Azuma N, Hida T, Kohsaka S: Hypovascular glial overgrowth from the optic nerve head in fetuses of 16 weeks gestation. *Acta Ophthalmol.* 87: 355-357, 2009
- 5) Maeda S, Nakajima K, Tohyama Y, Kohsaka S: Characteristic response of astrocytes to plasminogen/plasmin to upregulate transforming growth factor beta 3 (TGFbeta3) production/secretion through proteinase-activated receptor-1 (PAR-1) and the downstream phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) -Akt/PKB signaling cascade. *Brain Res.* 1305: 1-13, 2009
- 6) Nakajima K, Yamamoto S, Tohyama Y, Kohsaka S: Close association of p38 and JNK with plasminogen-dependent upregulation of PAI-1 in rat astrocytes in vitro. *Neurosci. Lett.* 471: 66-69, 2010
- 7) Fukuoka T, Sumida K, Yamada T, Higuchi C, Nakagaki K, Nakamura K, Kohsaka S, Saito K, Oeda K: Gene expression profiles in the common marmoset brain determined using a newly developed common marmoset - specific DNA microarray. *Neurosci. Res.* 66: 62-85, 2010

(2) 著書

- 1) 高坂新一: 「国立精神・神経センターにおける神経難病克服に向けた取り組み」. 医療イノベーション日本の実力, (株)かんき出版, pp.123-136, 2009

(3) その他

- 1) 高垣玄吉郎, 高坂新一: 神経学史逍遥記. *Brain and Nerve* 61 (10), (株)医学書院, pp.1183-1189, 2009

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 大澤圭子, 佐柳友規, 中村泰子, 鈴木恵里, 井上和秀, 高坂新一: ミクログリアの形態変化と遊走 —細胞外 ATP による遊走と突起伸長の調節分子機構—. 第 52 回日本神経化学大会, 群馬, 6.24, 2009
- 2) 前川素子, 難波隆志, 内野茂夫, 高坂新一, 吉川武男: NMDA 受容体と統合失調症—神経新生の観点から. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009

(2) 国際学会

- 1) Ohsawa K, Nakamura Y, Irino Y, Sanagi T, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S: Involvement of β 1 integrin Activation by P2Y12 receptor in microglial Process Extension. The 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry / Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Busan, Korea, 8.25, 2009
- 2) Namba T, Maekawa M, Yuasa S, Uchino S, Kohsaka S: Alzheimer's disease drug "memantine" Promotes Neurogenesis and progenitor cell self-renewing in adult mouse hippocampus. The 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry / Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Busan, Korea, 8.25, 2009
- 3) Uchino S, Waga C, Okamoto N, Goto Y, Kohsaka S: Novel Mutations in the Shank3 gene in autistic patients with severe delayed speech development. The 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry / Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Busan, Korea, 8.27, 2009

(3) 一般学会

- 1) 佐柳友規, 中村泰子, 青木正志, 割田仁, 糸山泰人, 湯浅茂樹, 高坂新一, 大澤圭子: ALS モデルラットにおける顔面神経損傷後のミクログリアの挙動の解析. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 2) 加茂剛和, 高坂新一, 中嶋一行: ミクログリアを傷害性に誘導する PKC の解析. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 3) 中嶋一行, 遠山陽子, 高坂新一: プラスミノージェン活性化アストロサイトによる PAI-1 誘導へのマップキナーゼの関与. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 4) 権田裕子, 内野茂夫, 田畑秀典, 仲嶋一範, 高坂新一: 軸策ガイダンス分子 (Robo1) の大脳皮質形成過程における役割. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 5) 難波隆志, 前川素子, 矢部武士, 湯浅茂樹, 内野茂夫, 高坂新一: メマンチンにより発現が亢進する PEDF は成体海馬神経新生の促進に関与する. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.16, 2009
- 6) 青柳直子, 井上由紀子, 松田芳樹, 稲垣真澄, 井上高良, 後藤雄一, 高坂新一, 井上健, 赤澤智宏: 変異 Sox10 トランスジェニックマウスを用いた複合型神経堤症候群 PCWH の病態解析. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 7) 山本伸一, 小野晴子, 上村雅人, 高坂新一, 中嶋一行: ミクログリアの増殖: マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) による cFms の誘導. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 8) 和賀央子, 岡本伸彦, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: 重度言語障害を呈する自閉症患者における

SHANK3 遺伝子解析. 第 54 回日本人類遺伝学会, 東京, 9.26, 2009

- 9) 佐柳友規, 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵里, 湯浅茂樹, 青木正志, 割田仁, 糸山泰人, 高坂新一: ALS モデルラット脊髄におけるミクログリア凝集体の解析. 第 14 回グリア研究会, 大阪, 11.14, 2009
- 10) 権田裕子, 関口正幸, 田畑秀典, 和田圭司, 仲嶋一範, 内野茂夫, 高坂新一: 大脳皮質錐体細胞の発達段階における Roundabout (Robo1) の役割. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
- 11) 佐柳友規, 大澤圭子, 湯浅茂樹, 中村泰子, 鈴木恵里, 青木正志, 割田仁, 糸山泰人, 高坂新一: Appearance of phagocytic microglia adjacent to motoneurons in the spinal cord of presymptomatic ALS model rats. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.9, 2009
- 12) 和賀央子, 岡本伸彦, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: 自閉症関連遺伝子 *SHANK3* のマウス大脳皮質発達過程におけるメチル化動態解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.11, 2009
- 13) 難波隆志, 服部功太郎, 功刀浩, 貝淵弘三, 高坂新一, 内野茂夫: NMDA 受容体阻害剤投与による成体海馬での統合失調症脆弱性因子 DISC1 の発現低下と新生ニューロンの移動異常. 生理学研究所研究会第 4 回神経発生討論会「神経系の発生, 分化, 再生に関する研究の新展開」, 岡崎, 3.19, 2010
- 14) 権田祐子, 関口正幸, 田畑秀典, 和田圭司, 仲嶋一範, 内野茂夫, 高坂新一: 大脳皮質錐体細胞における軸索ガイダンス分子 Roundabout1 (Robo1) の役割. 生理学研究所研究会第 4 回神経発生討論会「神経系の発生, 分化, 再生に関する研究の新展開」, 岡崎, 3.19, 2010
- 15) 吉田裕美, 大澤圭子, 高坂新一, 神鳥成弘: 動的分散による新規 EF ハンドタンパク質 Iba1 のコンフォメーション変化に関する研究. 第 90 回日本化学会年会, 大阪, 3.26, 2010

(4) その他

- 1) 高坂新一: 「末梢神経の再生とミクログリア」. 第 20 回日本末梢神経学会学術集会特別講演, 埼玉, 9.4, 2009

3. 班会議発表

- 1) 内野茂夫, 和賀央子: 精神遅滞・自閉性疾患患者における *SHANK3* 遺伝子変異の解析. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの構築及び病因・病態解明に関する研究」(研究代表者: 後藤雄一) 平成 21 年度班会議, 東京, 11.27, 2009
- 2) 内野茂夫, 和賀央子: 自閉症関連分子 *Shank3* の脳発達期における発現解析. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(研究代表者: 中村克樹) 平成 21 年度班会議, 東京, 11.30, 2009
- 3) 内野茂夫, 和賀央子: 自閉症関連遺伝子 *SHANK3* の脳発達期におけるメチル化解析. 厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究」(研究代表者: 星野幹雄) 平成 21 年度班会議, 東京, 12.16, 2009

V. 競争的研究費獲得状況

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

「疾患関連創薬バイオマーカー探索研究」研究分担者 (高坂新一)

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

「精神・神経疾患関連バイオマーカー探索研究による創薬基盤研究」研究分担者（高坂新一）

厚生労働科学研究費補助金 医療機器開発推進研究事業

「神経変性タンパク質の細胞局所場における動態・フィブリル化のイメージングに基づく効率的な医薬品評価系の開発」研究分担者（内野茂夫）

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

「精神・神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」研究分担者（内野茂夫）

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

「精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリーの構築及び病因病態の解明に関する研究」研究分担者（内野茂夫）

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費

「精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究」研究分担者（内野茂夫）

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C

「シナプス機能分子 *SHANK3* に起因した広汎性発達障害の神経病態の解明」研究代表者（内野茂夫）

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C

「ミクログリアの突起伸長から遊走への運動機能調節機構の解明」研究代表者（大澤圭子）

11. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の病態解明と治療法開発を目指し、それに関連した基盤研究を進めている。MS は中枢神経の自己免疫疾患で、主に若年者が発症する。日本ではこの 30 年間で患者数が 10 倍以上に増加し、MS の治療・予防に関連する研究の重要性は論をまたない。本年の特筆事項の一つは、当研究部が中心になって平成 22 年 3 月に第 22 回日本神経免疫学会学術集会を主宰したことである (会長山村)。準備に相当の時間と労力を費やしたが、担当の三宅室長や荒浪室長の尽力により充実したプログラムが完成し、500 人以上の入場者を数え、好評のうちに閉会することができた。この 10 年間で我が国の MS 研究が発展し、研究者の数も増えたことが実感された。この機会に当部の過去 10 年間の成果をまとめた (「10 年の歩み」として印刷)。英文原著 72 編、英文著書・総説 27 編、和文総説 120 編などの論文発表の他、内外の学会特別講演 54 件、国際学会発表 107 件などがあつた。英文原著の質に関しては、論文 impact factor の平均が 5.929 であり、被引用回数最多論文では 8 年間で 417 回の引用を受けていることがわかつた。本年の特筆事項の第二は、当センターが医療スーパー特区に選定されたという追い風を受けて、厚生労働科学難治性疾患克服研究事業「免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究」のプロジェクトが採択されたことである。これは当研究部で 2001 年に発見した MS の治療薬候補物質 OCH (NKT 細胞糖脂質リガンド) の実用化に向けて、NCNP における臨床試験を目指すものであり、同時に医師主導型治験の遂行能力を高めることを目標にしている。また平成 21 年の 7 月には南ドイツの Eibsee の湖畔で第 2 回日独神経免疫シンポジウムを開催した (日本代表：山村)。Max-Planck 研究所にゆかりのある研究者と日本の神経免疫学者が一堂に会する重要な国際会議を組織できたことは、当研究部にとって名誉であり、また喜ばしいことである。

当部の出身者から大学教授、准教授、講師、国立病院の部長などの人材を輩出している他、ハーバード大学、マックスプランク研究所などの一流ラボへ留学したものが 10 名に及んでいる。これらの人材が将来中核的な人材として研究を進めてくれることを期待している。本年度は病院神経内科の林幼偉君がカナダのモントリオール神経科学研究所に半年間出張して MS の基礎研究を進めた他、宮崎雄生君が同施設への留学を決めた。また市川大樹君が Fox Chase Cancer Center への留学を決めた。

近年基礎科学が細分化した結果、他分野との関係を見失い、臨床とのつながりが希薄になる傾向が懸念されている。部の方針としては、臨床部門との連携を深めて Translational Research を進めること、神経科学と免疫学の境界にある問題を積極的に取り上げること、免疫疾患を扱う他領域との連携を進めることなどに配慮してきた。一連の活動が評価されて NCNP の疾病専門センターの一つとして「多発性硬化症センター」(センター長山村) を設立することが認められたことは喜ばしい。平成 22 年度から NCNP が独立行政法人に移行するに当たっていろいろな転換が予想されるが、発展性のあるプロジェクトを育て、その担い手となる人材を確保するためには何が必要なのか、真剣な検討が必要な時期に来ている。当部でも室長、若手研究員それぞれが文科科研費を獲得しているが、20 年以上前に決まった枠組みを見直さないと、新しい流れに対応しきれない悩みがある。一昨年からは開始した「神経免疫サマースクール」の第 3 回は成功をおさめ、サマースクール経験者の中から神経免疫研究を志す若手が現れて来たことは喜ばしい。

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

- (部長) 山村隆
 (室長) 三宅幸子, 荒浪利昌, 大木伸司
 (流動研究員) 市川大樹, 宮崎雄生, 吉村 元, Lara Sanvito
 (センター研究員) 任海千春
 (外来研究員) Benjamin Raveney, 千葉麻子
 (外来研究補助員) 古澤雅子, 佐久間巴美, 石田直子, 前田康美, 阿部典子
 (科研費研究員) 水野美歩, 小澤智子, 山口広美, Gabriele Di Comite
 (併任研究員) 林幼偉 (NCNP 病院), 佐久間啓 (NCNP 病院),
 高橋和也 (国立病院機構医王病院)
 (客員研究員) 佐藤準一 (明治薬科大学), 田川朝子 (国際医療福祉大学), 宮本勝一 (近畿大学)
 (研究生) 島村道夫, 千原典夫, 能登大介, 富田敦子, 小口翔, 野口真行, 黒羽野百合

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:

三宅室長のグループが独立して研究を展開している. 本年度は胃粘膜から分泌されるホルモン Ghrelin が MS の動物モデル EAE に対する抑制効果を示し, そのミクログリアに対する作用が重要であることを示した (J. Immunol. 183: 2859-2866, 2009). また金沢大学との共同研究で, ミクログリアの基礎研究を進めている. 三宅室長と市川研究員は自己免疫寛容の分子機序を解明する中で, ユビキチンリガーゼ GRAIL に注目し, その分子免疫学的な解析を精力的に進めた.

2) NKT 細胞 / MAIT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

スーパー特区で NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の実用化を進めることが決定したので, 臨床治験を行う前に必要な前臨床試験, GMP 基準の OCH の大量合成などを進めた. また OCH が自己免疫疾患を抑制する機序として, 腸管免疫の調整に一義的な役割がある可能性を検討している. 宮崎研究員, 千葉研究員, 三宅室長は, ヒト MAIT 細胞の免疫学的な特徴について検討を進めた. 三宅室長は, 細胞接着分子 CEACAM-1 を介したシグナルが MS の動物モデル EAE の発症の調節に関与することを示した. さらにこの現象が NKT 細胞に依存することを報告した (Am. J. Pathol. 175: 1163-1123, 2009).

3) MS の免疫学的発症機序とテイラーメイド医療に向けた研究:

荒浪室長, 富田研究員のチームは, 佐藤和貴郎研究員 (現 Max-Planck 研究所) が手がけたプロジェクトを引き継ぎ, MS 患者の末梢血の異常を同定する研究を推進している. ケモカイン受容体である CCR2 と CCR5 の両者を発現する新しいヒト T 細胞亜集団の存在を明らかにし, この細胞が MS の再発時に髄液に選択的に浸潤することを突き止めた. この細胞は MMP-9 やオステオポンチンを強く発現し, 中枢神経内炎症の誘導において決定的な役割を果たす細胞であると考え (論文投稿中). 現在 8-color の flow cytometer で世界最先端の研究を進めており, これから大きく発展することは確実である. 荒浪室長は英国ノッチンガム大学から派遣された Lara Sanvito 博士を指導し, Bruno Gran 教授との共同で, MS の発症機構に関する共同研究を進めた. 本年はインターフェロン治療の NK 細胞に及ぼす影響の解析に関して新たな発見があった. あわせて NK 細胞の分子発現を元に MS の疾患活動性を評価する方法の開発 (基盤研究 S) を進めた. テイラーメイド医療の開発研究は明治薬科大学佐藤準一教授と共同で進めている. 佐藤教授が本年専門雑誌 Multiple Sclerosis に発表した論文は巻頭論文となり, Stanford 大学の Steinman 教授のコメントがついた (Mult Scler 15:531-541, 2009).

4) NMO の免疫学的発症機序と治療法開発に関する研究：

荒浪室長と千原研究員は、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、病原性抗体 (抗アクアポリン4抗体) を産生する B 細胞サブセットを同定することに成功した。この細胞の生存・維持には IL-6 の存在が重要であることも示し、NMO の新規治療にもつながる大きな発見だと考えている (論文投稿中)。

5) Th17 細胞の基本性状の解明と治療法開発に関する研究：

大木室長と Klemann 研究員 (H20 年 12 月まで)、Raveney 研究員のチームは、合成レチノイド化合物 Am80 が Th17 細胞のサイトカイン産生能などを抑制し、MS の治療薬候補になることを示し、米国病理学会誌で発表した (Am. J. Pathol. 174: 2234-2245, 2009)。この論文に米国の少なくとも 2 名の科学記者が注目し、USA Today, U.S. News & World Report, Forbes, Microsoft news, Business Weekly 他、数えきれないほどのインターネットサイトで彼らの解説記事が配信された。医療スーパー特区で Am80 の実用化を図る計画もあり、大木室長が基礎研究を継続している。

6) NR4A2 分子の多発性硬化症病態における役割と治療法開発：

オーファン核内受容体である NR4A2 は、炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子である (Doi et al. Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008)。大木室長、Ben Raveney 研究員、吉村研究員のチームは、このオリジナルな発見をさらに発展させ、NR4A2 を阻害する siRNA が治療効果を示すことなどを報告した (論文投稿中)。一連の仕事は神経免疫学会賞を受賞し、所内研究発表会でも最優秀発表賞の栄誉に輝いた。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

神戸大学、金沢大学、横浜市立大学の医学部大学院生および明治薬科大学修士学生の研究指導にあたった。山村は早稲田大学大学院理工学部客員教授を務めた他、島根大学医学部で講義を行った。三宅は順天堂大学医学部膠原病内科の非常勤講師を務めた。第 3 回神経免疫サマースクールを開講した (大木)。

2) 医療及び社会への貢献：

我が国における MS の医療レベルを向上させるために、執筆、講演、マスコミ取材協力 (読売新聞、共同通信、Medical Tribune)、NPO 法人「MS キャビン」のセミナーなどを通じて啓発活動を行った。12 月 13 日には、特定非営利活動法人 MS キャビン、財団法人精神・神経科学振興財団との共催で「第 6 回多発性硬化症フォーラム」を開催した (六本木アカデミーヒルズ 49, 日本多発性硬化症協会後援)。

マスコミ関係は以下：

- 共同通信：「ビタミン A 誘導体薬に有効性」(以下の地方紙で掲載：山梨日日新聞、静岡新聞、南日本新聞、高知新聞、山陰新聞) (6-8, 2009 掲載)
- 海外インターネット記事における紹介：レチノイド化合物 Am80 が多発性硬化症の動物モデルを抑制することを示した論文 (Am.J.Pathol. 掲載) は、以下の海外メディアで広く取り上げられた (2009 年 5 月)：USA TODAY, U.S. News & World Report, Business Week, Science Daily, msn. Health & fitness, Los Angeles Times, Forbes.com, Yahoo! Health, ABC NEWS, FOX NEWS, NBC, Discovery など
- 読売新聞：医療相談室 Q 多発性硬化症全身の力に衰え。回答：山村 (9.13, 2009)。
- Medical Tribune：第 37 回日本臨床免疫学会。アトピー性疾患、接触皮膚炎、多発性硬化症で

医療関係の役職

多発性硬化症治療ガイドライン改訂委員会評価・調整委員 (山村)
東京 MS 研究会代表世話人 (山村)
日本多発性硬化症協会医学顧問 (山村)
世界多発性硬化症協会連合 (MSIF) 医学顧問 (山村)
関東 MS 研究会代表世話人 (山村)

3) 臨床面での貢献:

山村は NCNP 病院神経内科併任医師として MS の専門外来を担当し、約 250 名の MS 患者の診療に当たった。また病院の定期的 MS カンファレンスに出席し、治療方針などの相談に当たっている他、免疫グロブリン製剤、インターフェロン製剤、インテグリン抗体などの臨床治験で治験責任医師を務めている。独法化に伴い疾病専門センターとして「多発性硬化症センター」が設置されることになった。

4) 厚生労働行政に関する貢献:

- 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「炎症性 Th17 細胞を標的とする免疫性神経疾患の画期的診断・予防・治療法開発に関する研究」:山村 (主任), 三宅 (分担), 荒浪 (分担), 大木 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究」:山村 (主任), 三宅 (分担), 荒浪 (分担), 大木 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「免疫疾患の病因・病態解析とその制御戦略へのアプローチ」班 (住田班):山村 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「新たな診断・治療法開発のための免疫学的手法の開発」班 (小池班):山村 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班 (楠班):山村 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ピッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における病態把握と病態解明にむけた研究」班 (神田班):山村 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業「精神・神経疾患関連バイオマーカー探索による創薬基盤研究」班 (後藤班):山村 (分担)
- 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」班 (有村班):山村 (分担)
- 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源 (剖検脳等) の確保と病態解明を目指した研究」班 (有馬班):山村 (分担)
- 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究」班 (和田班):山村 (分担)
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班 (山本班):三宅 (分担)

5) 学会・学術活動など:

International Advisory Board member, International Society of Neuroimmunology (山村)
日本神経免疫学会理事 (山村)
日本臨床免疫学会理事 (山村)
第 22 回日本神経免疫学会学術集会会長 (山村)
第 2 回日独神経免疫シンポジウム日本代表 (山村)
第 14 回国際免疫学会財務委員 (山村)
NMO International Symposium Steering Committee member (山村)
日本免疫学会評議員 (山村)
日本神経学会評議員 (山村)
日本免疫学会評議員 (三宅)
日本リウマチ学会評議員 (三宅)
日本神経免疫学会評議員 (三宅)
日本神経免疫学会評議員 (大木)
第 22 回日本神経免疫学会学術集会プログラム委員 (三宅)
Abstract Review Committee member, Federation of Clinical Immunology Societies (山村)

6) 雑誌編集など

Associate Editor, Clinical and Experimental Neuroimmunology (山村)
Editorial Board Member, Immunotherapy (山村)
Editorial Board Member, Therapeutic Advances in Neurological Disorders (山村)
Editorial Board Member, Multiple Sclerosis International (山村)
Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 編集委員 (山村)
多発性硬化症情報誌「バナナチップ」編集顧問 (山村)

7) その他:

山村は国内の政府系機関の審査依頼に応じた。三宅は政府系機関の学術審査の依頼に応じた。本年度、学術雑誌から論文審査を依頼された実績は以下のとおりである。: J Exp Med 1 報 (三宅), Nature Rev Rheumatol 1 報 (三宅), Ann Neurol 1 報 (山村), J Immunol 4 報 (山村 3 報, 三宅 1 報), J Biol Chem 1 報 (山村), Eur J Immunol 2 報 (山村), Int Immunol 2 報 (山村), J Neuroimmunol 2 報 (山村), PLoS One 1 報 (山村), BBRC 2 報 (三宅), Clin & Exp Neuroimmunol 2 報 (山村), Neuropathology 1 報 (山村), JNNP 1 報 (山村), Neurosci Res 1 報 (山村), Modern Rheumatology 2 報 (三宅), Clinical Immunol 1 報 (三宅)。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Satoh JI, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. Mult Scler 15:531-541, 2009
- 2) Klemann C, Raveney BJE, Klemann AK, Ozawa T, von Hörsten S, Shudo K, Oki S T, Yamamura: Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates EAE. Am J Pathol

174: 2234-2245, 2009

- 3) Theil M M, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford JL, Hosoda H, Theil J, von Hoersten S, H. Yokote, A. Chiba, Y. Lin, S. Oki, T. Akamizu, K. Kangawa, T. Yamamura: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Ghrelin. J Immunol. 183: 2859-2866, 2009
- 4) Fujita M., Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, Gallagher TM, Yamamura T, Miyake S: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism. Am J Pathol 175: 1163-1123, 2009
- 5) Noto D, Takahashi K, Miyake S, Yamada M: In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells. Eur J Neurosci 31:1155-63, 2010
- 6) Chiba A, Cohen N, Brigl M, Brennan PJ, Besra GS, Brenner MB: Rapid and reliable generation of invariant natural killer T-cell lines in vitro. Immunology 128: 324-333, 2009

(2) 著 書

- 1) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T: Role of NK cells and NKT cells in multiple sclerosis. Molecular Basis of Multiple Sclerosis. The Immune System Series "Results and Problems in Cell Differentiation" Gramm U, ed, Springer-Verlag, Heidelberg 2009 Jul 7 [epub ahead of print]
- 2) 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症. 炎症・再生医学事典 (松島綱治, 西脇徹編集) 朝倉書店, pp26-218, 2009
- 3) 岡本智子, 山村 隆: 脱髄性疾患. 急性散在性脳脊髄炎. 『神経疾患・診療ガイドライン - 最新の診療指針 -』 (編集 鈴木則宏) 総合医学社, pp195-197, 2009

(3) 総 説

- 1) 宮崎雄生, 山村 隆: NKT細胞と自己免疫. 医学のあゆみ (最新・自己免疫疾患 Update - 研究と治療の最前線) 3230: 651-656, 2009
- 2) 大木伸司, 山村 隆: 多発性硬化症の病態解析から治療標的の同定へ. Jpn J Clin Immunol 32: 214-222, 2009
- 3) 山村 隆, 横手裕明, 三宅幸子: 腸内細菌と自己免疫. Current Insights in Neurological Sciences 17: 10-11, 2009
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症. 連載 サイトカインと炎症性疾患・自己免疫疾患 - その病態における役割と治療展開 -. 炎症と免疫. 18: 87-91, 2010
- 5) 荒浪利昌, 山村 隆: 炎症とT細胞サブセット. 特集抗体療法. 治療学 44:11-13, 2010
- 6) 能登大介, 山村 隆: <Special Article> 免疫性神経疾患の免疫学. 内科 105:756-761, 2010
- 7) 三宅幸子: Cartinoembronic antigen-related cellular adhesion molecue 1 と自己免疫. 臨床免疫・アレルギー科 51:339-342,2009
- 8) 千葉麻子, 三宅幸子: NKT細胞と関節リウマチ. リウマチ科 41:410-416,2009
- 9) 三宅幸子: 新しいパラダイム? Th17 と神経免疫疾患. BIO Clinica 24:23-26,2009
- 10) 千葉麻子, 三宅幸子: インターロイキン9産生T細胞. Frontiers in Rheumatology and Clinical Immunology 13: 219-224, 2009

- 11) 三宅幸子：腸管免疫と神経免疫のクロストーク .Clinical Neuroscience 28 (2) :154-155,2010
- 12) 大木伸司：核内受容体を標的とした自己免疫疾患制御の可能性 .日本国際医学協会誌（日本国際医学協会編）438: 3-4, 2009

(4) その他

- 1) 山村 隆：学会レポート「FOCIS 2008 in Boston June 5-9」, 感染・炎症・免疫 39: 61-62, 2009
- 2) 山村 隆：ライフサイエンス分野. 科学技術・研究開発の国際比較 2009 年版（分担執筆. 神経免疫統合）
- 3) 山村 隆, 上阪 等, 松本 功：座談会：内科学と Translational research. Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 3:65-73, 2009
- 4) 楠 進（司会）, 吉良潤一, 山村 隆：（座談会）多発性硬化症の診療と研究の新たな展開. Current Therapy 27: 80-90, 2009
- 5) 山村 隆：「世界の医学雑誌から NEJM 多発性硬化症でナタリズマブに関連した JC ウイルス再活性化」, 解説・PML のリスクを回避する道は開けるか？ MMJ（毎日メディカルジャーナル）6:194-195, 2010
- 6) 大木伸司：初めての国際学会と英語プレゼンテーション. Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 3: 50-52, 2009

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Opening lecture- Multiple sclerosis research in Japan: past, present and future. 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium, Eibsee, Germany, 7.9, 2009
- 2) Miyake S, Yokote H, Lin Y, Yamamura T: The role of regulatory cells in the regulation of EAE. 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium, Eibsee, Germany, 7.10, 2009
- 3) Aranami T, Sato W, Yamamura T: α B-Crystalline as an immunomodulator in MS. 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium, Eibsee, Germany, 7.10, 2009
- 4) Oki S: Nuclear receptors as therapeutic targets for multiple sclerosis. 2nd Conference of Germany and Japan Neuroimmunology Eibsee Germany, 7.11, 2009
- 5) Yamamura T: Treatment of NMO and MS: Can we use same drugs? International Symposium. New Aspects of Neuromyelitis Optica (NMO). Awaji Yumebutai, 10.3, 2009
- 6) 山村 隆：免疫性神経疾患の治療戦略. 日本レチノイド研究会第 20 回学術集会「AM80 の開発から臨床まで」, 慈恵医大, 11.21, 2009
- 7) 山村 隆：多発性硬化症の基礎と臨床. レビュートーク「神経免疫と臨床免疫：現在の到達点」. 第 22 回日本神経免疫学会. 東京, 3.17, 2010
- 8) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆：中枢神経系における炎症と HSP. シンポジウム 2-5. ヒト免疫疾患研究の新展開. 第 37 回日本臨床免疫学会. 東京, 11.13, 2009

(2) 国際学会

- 1) Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. 61st Annual Meeting of American Academy of Neurology.

Seattle, 4.28, 2009

- 2) Raveney B, Oki S, Yamamura T: Expression of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for IL-17 production by Th17 cells. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS), San Francisco, 6.13, 2009
 - 3) Tagawa A, Aranami T, Matsumoto M, Yamamura T: Aire-deficient mice develop spontaneous autoimmunity to the central nervous system antigens. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS), San Francisco, 6.14, 2009
 - 4) Aranami T, Sato W, Yamamura T: Small heat shock protein α B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS), San Francisco, 6.14, 2009
 - 5) Satoh J, Obayashi S, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. The 8th International Workshop on Advanced Genomics. Tokyo, 6.17, 2009
 - 6) Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Takahashi T, Fujihara K, Yamamura T: Warning against interferon-beta treatment for anti-aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica. ECTRIMS, Dusseldorf, Germany, 9.10, 2009
 - 7) Raveney BJE, Oki S, Yamamura T: Expression of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for IL-17 production by TH17 cells. 2nd European Congress of Immunology, Berlin, Germany, 9.15, 2009
 - 8) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR-1 restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 10.19, 2009
- (3) 一般学会
- 1) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: EAE の寛解を維持する機能的制御性 T 細胞の誘導に相関する脳炎惹起性ペプチドの優位性; 第 50 回日本神経学会, 仙台, 5.20, 2009
 - 2) 佐藤準一, 天竺桂弘子, 山村 隆: MS 脳病巣プロテオームの分子ネットワーク解析. 第 50 回日本神経学会. 仙台, 5.20, 2009
 - 3) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 富田敦子, 山村 隆: MMP9 を高発現する CCR2 陽性 CCR5 陽性細胞の多発性硬化症における重要性. 第 37 回日本臨床免疫学会, 東京, 11.13, 2009
 - 4) 宮崎雄生, 三宅幸子, 山村 隆: ヒト末梢血における mucosal associated invariant T 細胞に関する研究. 第 37 回日本臨床免疫学会, 東京, 11.13, 2009
 - 5) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症における自己抗原熱ショック蛋白 α B-crystallin の免疫刺激作用. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 12.2, 2009
 - 6) 宮崎雄生, 千葉麻子, 水野美歩, 任海千春, 市川大樹, Iraide Alloza, 山村 隆, Koen Vandenberg, 三宅幸子: 新規 celecoxib アナログは Th17, Th1 細胞の抑制を介して多発性硬化症, 関節リウマチのマウスモデルを抑制する. ワークショップ 18, 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 12.2, 2009
 - 7) 千葉麻子, 宮崎雄生, 市川大樹, 山村 隆, 三宅幸子: 炎症性関節炎における MR1 拘束性 MAIT 細胞の役割, 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 12.2, 2009
 - 8) Oki S, Raveney BJE, Yamamura T: AM80, a synthetic retinoid, ameliorates Th17-

mediated ocular autoimmunity and promotes the infiltration of Foxp3+ T cells into the eye
第 39 回 日本免疫学会学術集会 12.2, 2009

- 9) Raveney BJE, Oki S, and Yamamura T: Expression of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for IL-17 production by Th17 cells 第 39 回 日本免疫学会総会・学術集会 12.2, 2009
- 10) 市川大樹, 水野美歩, 大木伸司, 山村 隆, 三宅幸子: T 細胞アナジーに関連した E3 リガーゼ GRAIL の基質同定. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 12. 3, 2009
- 11) Miyake S, Tomi C, Theil M-M, Mizuno M, Chiba A, Yamamura T: グレリンはミクログリア活性化阻害により実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制する / Ghrelin suppresses microglial activation and the development of EAE. 第 39 回日本免疫学会学術集会, 大阪, 12. 3, 2009
- 12) 宮崎雄生, 三宅幸子, Olivier Lantz, 山村 隆: 多発性硬化症における Mucosal Associated Invariant T 細胞に関する研究. ワークショップ 1, 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3. 18, 2010
- 13) 千原典夫, 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 宮崎雄生, 三宅幸子, 岡本智子, 小川雅文, 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) における B 細胞の役割について. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.18, 2010
- 14) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 富田敦子, 岡本智子, 小川雅文, 山村 隆: MMP9 を高発現する CCR2 陽性 CCR5 陽性細胞の多発性硬化症における重要性. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.18, 2010
- 15) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症における α B-crystalline 自己免疫の意義. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.18, 2010
- 16) 大木伸司, ベンジャミン・レイバニー, 吉村 元, 山村 隆: オーフアン核内受容体 NR4A2 は IL-17 産生性 T 細胞と自己免疫応答に強く連関する 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.18, 2010
- 17) 能登大介, 高橋和也, 山村 隆, 三宅幸子: 末梢血単球からミクログリアへの分化誘導法に関する検討. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.19, 2010
- 18) 岡本智子, 小川雅文, 近土善行, 林幼偉, 村田美穂, 高橋利幸, 山村 隆: Neuromyelitis Optica 典型例, 非典型例の臨床経過. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.19, 2010
- 19) 田川朝子, 荒浪利昌, 山村 隆, 三須建郎, 藤原一男, 飛梅 実, 佐多徹太郎: 脱髄型 EAE マウスを用いた視神経脊髄炎 (NMO) の免疫学的検討. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, 東京, 3.19, 2010
- 20) 小口 翔, ベンジャミン・レイバニー, 大木伸司, 天竺桂弘子, 佐藤 準一, 山村 隆: 合成レンチノイド Am80 は Th17 依存性眼炎症を抑制し Foxp3 陽性 T 細胞を誘導する. 日本薬学会第 130 年会 岡山, 3. 28, 2010

(4) その他

- 1) 山村 隆: 免疫研究部の活動の紹介. 早稲田大学理工学部. 研究室紹介セミナー, 東京, 6.30, 2009
- 2) 山村 隆: 神経免疫学序論. 第 3 回神経免疫サマースクール. 国立精神・神経センター, 7.29, 2009

- 3) 山村 隆: NKT 細胞と自己免疫疾患. 第 3 回神経免疫サマースクール. 国立精神・神経センター, 7.31, 2009
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症はここまでわかった. 多発性硬化症医療講演会, 神戸, 10.17, 2009
- 5) 山村 隆: 神経免疫学序論, 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」, 東京, 10.29, 2009
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の病態に迫る, 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」, 東京, 10.30, 2009
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症研究の進歩: 現在の到達点. 島根県多発性硬化症 Peer to Peer Meeting. 出雲, 11.25, 2009
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症の病態. 島根大学医学部神経内科チュートリアル. 島根大学, 11.26, 2009
- 9) 山村 隆: NKT 細胞を標的とする治療薬の開発/スーパー特区と MS. 第 6 回 MS フォーラム, 東京, 2009.12.13
- 10) 山村 隆: 多発性硬化症の理解に役立つ免疫学: 多発性硬化症—“規格はずれの”自己免疫病. 第一回関東 MS 研究会. 東京, 3.6, 2010
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症の免疫病態と治療. 第 6 回東海 MS 治療研究会. 名古屋, 3.11, 2010
- 12) 大木伸司: 核内受容体を標的とした自己免疫疾患制御の可能性. 第 391 回国際治療談話会例会, 東京, 9.17, 2009
- 13) 大木伸司: ビタミン A 化合物と多発性硬化症. 第 6 回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.13, 2009
- 14) 宮崎雄生: マウス関節炎モデルにおける mucosal associated invariant T 細胞の役割. 第 8 回リウマチ膠原病・よつやセミナー, 東京, 9. 19, 2009
- 15) 千葉麻子: NKT 細胞と関節炎. 第 1 回関西北陸神経免疫研究会. 京都, 1.16, 2010
- 16) 千葉麻子: NKT 細胞と関節炎. 第 14 回リウマチフォーラム. 品川, 1.30, 2010

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 大木伸司: 核内受容体をターゲットとした新規自己免疫疾患制御法の探索に関する研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「新たな診断・治療法開発のための免疫学的種王の開発」班 (小池班) 班 平成 21 年度班会議. 東京, 12.10, 2009
- 2) 岡本智子, 荒浪利昌, 村田佳子, 古澤嘉彦, 近土善行, 山村 隆, 村田美穂: パーキンソン病における T 細胞分化バイオマーカーの探索. 精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究. 小平, 12.7, 2009
- 3) 佐藤和貴郎, 富田敦子, 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症病態における MMP9 陽性 CCR2 陽性 CCR5 陽性 T 細胞の関与. 精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究. 小平, 12.7, 2009
- 4) 山村 隆, 宮崎雄生, 三宅幸子: 多発性硬化症における Mucosal Associated Invariant T 細胞に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「免疫疾患の病因・病態解析とその制御戦略へのアプローチ」班 平成 21 年度班会議. 東京, 12.11, 2009
- 5) 岡本智子, 村田美穂, 山村 隆: 抗アクアポリン 4 抗体陽性多発性硬化症例におけるインターフェロン β 治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 リサーチリソースネットワークを用いた神

- 経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究. 東京, 1.8, 2010
- 6) 山村 隆, 富田敦子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 小川雅文, 荒浪利昌: 多発性硬化症中枢神経浸潤細胞のケモカイン受容体発現の特徴. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究. 東京, 1.8, 2010
 - 7) 山村 隆: 事業概要説明. 「免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究」平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業班会議. 東京, 1.21, 2010
 - 8) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 富田敦子, 荒浪利昌, 岡本智子, 小川雅文: 多発性硬化症病態における MMP9 陽性 CCR2 陽性 CCR5 陽性 T 細胞の役割. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 21 年度班会議. 東京, 1.27, 2010
 - 9) 山村 隆, 三宅幸子, 宮崎雄生: 多発性硬化症における MAIT 細胞の動態. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 21 年度班会議. 東京, 1.27, 2010
 - 10) 三宅幸子: OCH の作用機序と MS 治療薬としての可能性. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究」, 平成 21 年度班会議, 東京, 1. 21, 2010
 - 11) 三宅幸子: 免疫寛容に重要な分子に関する研究. 厚生労働科研費（難治性疾患克服研究事業）自己免疫疾患に関する調査研究班, 平成 21 年度班会議, 東京, 1. 22, 2010

V. 競争的研究資金獲得状況／受賞

部員が競争的に獲得した研究資金および事業は以下のとおりである（主任・代表であるものに限る）。

- 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 S（山村）
- 厚生労働科学こころの健康科学研究事業（山村）
- 厚生労働科学難治性疾患克服研究事業（山村）
- 上原記念生命科学財団第 7 回特定研究助成（山村）
- 精神・神経科学振興財団調査研究助成（山村）
- 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 B（三宅）
- 精神・神経科学振興財団調査研究助成（三宅）
- 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 C（荒浪）
- 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 C（大木）
- 精神・神経科学振興財団調査研究助成（大木）
- 文部科学省科学研究費補助金・若手研究 B（林）
- 精神・神経科学振興財団調査研究助成（林）
- 文部科学省科学研究費補助金・若手研究 B（市川）
- 文部科学省科学研究費補助金・特別研究員奨励費（山村）

部員の受賞：

- | | |
|------------------------------------|------------------|
| 大木伸司：日本神経免疫学会賞 | （第 22 回日本神経免疫学会） |
| 大木伸司：最優秀発表賞 | （神経研究所所内選考） |
| 宮崎雄生：Young Neuroimmunologist Award | （第 22 回日本神経免疫学会） |
| 能登大介：Young Neuroimmunologist Award | （第 22 回日本神経免疫学会） |

12. 遺伝子工学研究部

I. 研究部の概要

2000年から2005年に行われた5省庁共同で行うミレニアムプロジェクトに続く、ポストミレニアムプロジェクトに、遺伝子工学研究部は分担研究者として加わった。遺伝子工学研究部の個々の研究は、神経伝達にかかわる生理活性物質の働きや、神経疾患への遺伝子治療についての研究を行っている。流動研究員の渋谷典広は遺伝子疾患治療研究部の室長に昇進した。研究生の大西悠亮はドイツ、マックスプランク研究所に留学し、研究助手の庄山敦子は退職した。今年度から高橋理貴と大隅貴美子が流動研究員として研究部に加わった。

[研究体制]

- (部 長) 木村英雄
- (室 長) 北條浩彦
- (流動研究員) 三上義礼, 高橋理貴, 大隅貴美子
- (外来研究員) 枝垂希子
- (研究生) 大西悠亮
- (研究助手) 木村由佳, 庄山敦子, 吉田満吏子, 小林さゆり

II. 研究活動及び研究紹介

1. ポストミレニアムプロジェクト

ミレニアムプロジェクトにおいて、武蔵病院、犀潟病院、東京都老人医学総合研究所との共同研究により、アルツハイマー病脳と健常人脳を使い、ジーンチップや定量PCRの新しい技術を駆使して発現解析を行い、アルツハイマー病脳で特異的に発現が亢進している1遺伝子 autotaxin を同定し、トランスジェニックマウスを作製・解析を行った。アルツハイマー病等神経疾患脳のイオウ化合物の解析が進行中である。

2. 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素 (H_2S) は卵の腐敗臭を発する強力な毒ガスである。その毒性については300年前から良く研究されているが、生理活性物質としては考えられていなかった。脳での H_2S 生産酵素としてのシスタチオニンベータシンターゼ (CBS) と、NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られているLTPの誘導を促進することから、神経伝達修飾物質としての H_2S を1996年に提案し、翌97年にはもう1つの生産酵素シスタチオニンガンマライエース (CSE) の存在と、平滑筋弛緩因子としての H_2S を提案した。これら、発見の歴史については、Science 320, 1155-1157, 2008に記述されている。今年度は、第3の硫化水素生産酵素としての3メルカプトパイルベートサルファトランスフェラーゼ (3MST) を同定し、硫化水素が生産された直後に貯蔵される機構が存在することを提案した。また、この酵素が血管内皮に存在することを明らかにし、 H_2S が内皮由来血管平滑筋弛緩因子 (EDRF) の1つのコンポーネントである可能性を提案した。さらに、神経保護因子として、細胞内グルタチオンを増加し、特に酸化ストレスのかかるミトコンドリアのグルタチオンを増加する機構があることを示した。

3. 哺乳動物機能性小分子RNAに関する基礎と応用研究

機能性小分子RNAであるsiRNAによって誘導されるRNAiは、簡便な遺伝子ノックダウン技術として様々な研究分野で利用・応用されている。我々は、この技術を新しい疾患治療に応用するため

に研究開発を行っている。本年度は、疾患原因遺伝子特異的なノックダウンを可能にする対立遺伝子特異的 RNAi の実現を目指し、神経変性疾患原因遺伝子に対して特異的な RNAi ノックダウンを誘導する siRNA の設計、スクリーニングそしてその改良について検討した。そして、一塩基置換による siRNA の構造的修飾が対立遺伝子の識別に影響することを見出した。また、新規遺伝子発現調節因子として重要な働きをするマイクロRNAとそのターゲット遺伝子について神経細胞分化過程での遺伝子発現調節機構について解析を行い、報告した。

Ⅲ. 社会活動

1. 2011 年度日本国際賞候補者推薦 (木村部長)
2. The Open Journal of Nitric Oxide, Bentham Science Publisher, Editorial Advisory Board Member (木村部長)
3. 日本薬理学会 学術評議員 (木村部長)
4. 東京理科大学薬学部及び慶応義塾大学薬学部において講義 (木村部長)
5. 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
6. PLoS ONE, Molecular and Cellular Neuroscience, Cancer Investigation 等の学術誌の投稿論文の査読 (北條浩彦)
7. 東京大学大学院医学系研究科にて講義 (北條浩彦)
8. 総合研究大学院大学 (国立遺伝学研究所) にて外部学位審査委員として学位の審査 (北條浩彦)

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ishigami, M., Hiraki, K., Umemura, K., Ogasawara, Y., Ishii, K. and Kimura, H. A source of hydrogen sulfide and a mechanism of its release in the brain. *Antioxid. Red. Signal.* 11, 205-214 2009.
- 2) Shibuya, N., Tanaka, M., Yoshida, M., Ogasawara, Y., Togawa, T., Ishii, K. and Kimura, H. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxid. Red. Signal.* 11, 703-714, 2009.
- 3) Kaneko, Y., Kimura, T., Taniguchi, S., Souma, M., Kojima Y., Kimura Y., Kimura, H. and Niki, I. Glucose-induced production of hydrogen sulfide may protect the pancreatic beta-cells from apoptotic cell death by high glucose. *FEBS Lett.* 585, 377-382, 2009.
- 4) Takei, N., Miyashita, A., Tsukie, T., Arai, H., Asada, T., Imagawa, M., Shoji, M., Higuchi, S., Urakami, K., Kimura, H., Kakita, A., Takahashi, H., Tsuji, S., Kanazawa, I., Ihara, Y., Odani, S., Kuwano, R. and the Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer Disease. Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics* 93, 441-448, 2009.
- 5) Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., Nagahara, N., and Kimura, H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J. Biochem.* 146, 623-626, 2009.
- 6) Eda A., Tamura Y., Yoshida M., and Hohjoh H.: Systematic gene regulation involving miRNAs during neuronal differentiation of mouse P19 embryonic carcinoma cell. BBRC,

388: 648-653, 2009.

- 7) Kitamura K., Itou Y., Yanazawa M., Ohsawa M., Suzuki-Migishima R., Umeki Y., Hohjoh H., Yanagawa Y., Shinba T., Itoh M., Nakamura K., and Goto Y.: Three human ARX mutations cause the lissencephaly-like and mental retardation with epilepsy-like pleiotropic phenotypes in mice. *Hum. Mol. Genet.*, 18: 3708-3724, 2009.
- 8) Hohjoh H., Akari H., Fujiwara Y., Tamura Y., Hirai H., and Wada K.: Molecular cloning and characterization of the common marmoset huntingtin gene. *Gene*, 432: 60-66, 2009.
- 9) Tamura Y., Yoshida M., Ohnishi Y., and Hohjoh H.: Variation of gene silencing involving endogenous microRNA in mammalian cells. *Mol Biol Rep*, 36: 1413-1420, 2009.

(2) 著 書

(3) 総 説

佐々木裕之, 北條浩彦「機能性小分子 RNA の大規模シーケンス」*実験医学* 27, 14-19. 2009.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

Plenary Lecture

- 1) Kimura, H.: Hydrogen Sulfide: From Brain to Gut. The First International Conference of Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine. June 26, 2009. Shanghai, China.
- 2) Kimura, H.: Hydrogen sulfide is a signal molecule as well as a cell protectant from oxidative stress. 第9回日本ミトコンドリア学会年会 東京, 2009年12月18日

Symposium

- 1) Kimura, H.: A production of hydrogen sulfide and its release in the brain. 11th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. August 5, 2009, Vienna, Austria.
- 2) Kimura, H.: Hydrogen sulfide as a signal molecule as well as a neuroprotectant in the brain. 11th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. August 5, 2009, Vienna, Austria.
- 3) 木村英雄: 硫化水素の生理作用と疾患治療応用. 生理機能と創薬シンポジウム 2009. 東京, 2009年8月27日.
- 4) Hohjoh H.: MicroRNA modulation of neuronal differentiation. Joint Symposium of the 5th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society and the 19th Antisense Symposium, Fukuoka, Japan, 11.6.2009.
- 5) 北條浩彦: 哺乳動物細胞における機能性小分子 RNA の働き: その作用機序と応用研究. 第528生医研セミナー, グローバル COE 理医連携セミナー, 九州大学, 福岡, 6.19.2009.
- 6) 北條浩彦: RNAi 法を用いた新薬開発の試み. NHO大牟田病院 臨床研究部セミナー, 大牟田病院神経・筋センター, 6.18.2009.

(2) 国際学会

- 1) Eda A., Tamura Y., Yoshida M. and Hohjoh H.: Systematic gene regulation pathway involving functional small RNAs during neuronal differentiation of mouse embryonic carcinoma cell.

59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, Hawaii, USA., 10.23.2009.

- 2) Eda A., Tamura Y., Yoshida M. and Hohjoh H.: Gene regulation involving functional small RNAs during neuronal differentiation of mouse P19 embryonic carcinoma cell. RNAi Europe, Berlin, Germany, 9.17. 2009.

(3) 一般学会

- 1) 渋谷典広, 田中真紀子, 吉田幹晴, 小笠原裕樹, 兎川忠靖, 石井一行, 木村英雄: 脳内硫化水素生産と貯蔵を担う 3-メルカプトピルビン酸サルファトランスフェラーゼ. 第 82 回日本薬理学会年会 横浜, 2009 年 3 月 16 日
- 2) 石上磨里, 平木啓子, 梅村賢, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: 脳内硫化水素の放出機構. 第 82 回日本薬理学会年会 横浜, 2009 年 3 月 16 日
- 3) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素はグルタチオンの産生の増大と, ミトコンドリアへのグルタチオンの移行促進で, 神経細胞を酸化ストレスから守る. 第 82 回日本薬理学会年会 横浜, 2009 年 3 月 16 日
- 4) 木村英雄, 石上磨里, 平木啓子, 梅村賢, 小笠原裕樹, 石井一: 脳内硫化水素の貯蔵と放出. Neuroscience 2009, 名古屋, 2009 年 9 月 17 日
- 5) 渋谷典広, 田中真紀子, 吉田幹晴, 小笠原裕樹, 兎川忠靖, 石井一行, 木村英雄: マウス脳内における硫化水素生産酵素の探索. Neuroscience 2009, 名古屋, 2009 年 9 月 17 日
- 6) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: ミトコンドリアにおいて生産された硫化水素は神経細胞を酸化ストレスから保護する. Neuroscience 2009, 名古屋, 2009 年 9 月 16 日
- 7) 石上磨里, 平木啓子, 梅村賢, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: 脳内硫化水素の生産と放出機構. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 2009 年 10 月 22 日
- 8) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 生理活性物質硫化水素の神経保護因子としての機能. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 2009 年 10 月 22 日
- 9) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: ミトコンドリアにおいて生産された硫化水素は神経細胞を酸化ストレスから保護する. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 2009 年 10 月 22 日
- 10) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 小笠原裕樹, 木村英雄: マウス脳における D- システインからの硫化水素生産. 第 82 回日本生化学会大会, 神戸, 2009 年 10 月 22 日
- 11) 枝垂希子, 田村美子, 吉田満史子, 北條浩彦: Systematic gene regulation involving miRNAs during neuronal differentiation of mouse P19 embryonic carcinoma cell. 第 32 回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.12.2009.
- 12) 大西悠亮, 十時泰, 豊田敦, 渡部聡朗, 山本耕裕, 徳永勝士, 柳佳之, 佐々木裕之, 北條浩彦: マウス初期胚に存在する機能性 small RNA の解析. 第 82 回日本生化学会大会, 名古屋, 10.23.2009.
- 13) 大西悠亮, 徳永勝士, 北條浩彦: RNAi を用いたアレル特異的発現抑制の評価方法の確立と応用. 第 54 回日本人類遺伝学会, 東京, 9.23.2009.

3. 競争的資金

日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究（B）（主任：北條浩彦）

独立行政法人科学技術振興機構・シーズ発掘試験（主任：北條浩彦）

厚生労働省難治性疾患克服研究事業（分担：北條浩彦）

日本学術振興会科学研究費補助金・若手スタートアップ（主任：高橋理貴）

13. 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、筋ジストロフィーの病態の解明とモデル動物の開発を基盤として、治療法を開発することを任務としている。現在の本研究部の最も大きな課題は、これまで筋ジストロフィー犬を中心とするモデル動物を用いて行ってきた Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する治療研究を臨床に展開することにある。方法としては、遺伝子治療、幹細胞移植治療を中心として研究を進めてきたが、最も臨床に近いのが、アンチセンス・モリフォルノを用いたエクソン・スキッピングである。しかし、研究成果を実際に患者さんに届けるためには、研究部で研究を展開するのみならず、センター病院の臨床医、治験管理室のスタッフ、内外の製薬企業、ベンチャー企業とも協力する必要がある。これまで永年にわたって進めてきた国際的な活動が評価され、欧州の TREAT-NMD との連携や、米国の Eric Hoffman 教授を主宰者とする CINRG との共同研究が、漸く実を結びつつあることが大きな助けになっている。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。引き続き、数多くの大学と大学院から若い学生と院生を派遣して頂き、活発な研究部の構成が可能になっていることを感謝したい。小林正典と齊藤崇は博士課程を修了し、博士の称号を受けた。尚、部長の武田は 20 年 10 月、国立精神・神経センターの事業として設けられた Translational Medical Center (TMC) のセンター長に就任したが、22 年 4 月から TMC が正式に組織化すると連絡を頂いている。

- (部長) 武田伸一
- (室長) 今村道博, 鈴木友子, 岡田尚巳, 中村昭則 (併任) (~ 21.9), 永田哲也 (21.11 ~)
- (併任研究員) 尾方克久, 森まどか
- (客員研究員) 若尾義人, 土方貴雄, 湯浅勝敏, 石井亜紀子, 深田宗一郎, 横田俊文, 藤井洋子, 亀谷修平, 山木邦比古, 西村亮平, 中村昭則 (21.10 ~)
- (流動研究員) 青木吉嗣, 喜納裕美 (~ 21.6), 永田哲也 (~ 21.10), 岡田浩典 (21.5 ~)
- (特任研究員) 王 博, 増田智
- (特任研究補助員) 原野千加
- (科研費研究員) 吉田幹晴, 小野悠介 (22.3 ~)
- (外来研究員) 笠原優子, 本橋紀夫 (~ 21.8), 澤田正義 (~ 21.9), 喜納裕美 (21.7 ~)
- (外来研究補助員) 湯野栄子 (21.5 ~), 竹内和子 (21.7 ~)
- (研究生) 小林正典, 清水裕子, 伊藤尚基, 兼先宏典, 瀬川 亮, 齊藤 崇, 弓削田直子, 鈴木直輝, 谷端 淳, 高橋永幸, 高野裕史, 藤原玲奈, 木下和枝 (~ 21.8), 柳澤美智子 (~ 21.10), 石原 聡 (21.7 ~ 9), 三原 弘 (21.10 ~ 12), 林地のぞみ (21.10 ~), 堀内真千子 (21.12 ~), 木村公一 (22.1 ~) (以上, 研究生) 吉田真奈美, 磯貝友見, 中島龍介 (22.2 ~), 小林優也 (22.2 ~ 3), 新福響太 (22.2 ~ 3), 山本育未 (22.2 ~ 3) (以上, 研究見習生)
- (センター研究助手) 中川良子, 星野久美, 川西桂子, 若月明香 (22.3 ~)
- (研究雇上) 中込由美 (~ 21.4), 竹内和子 (~ 21.7), 具嶋寿子 (22.3 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

1. 遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) 遺伝子治療

DMD に対する新たな治療法として最も注目されているエクソン・スキッピングに関しては、前臨床試験を終了し、安全性試験に関しても、米国の共同研究者の手により努力が重ねられている。但し、臨床試験を行うためには莫大な費用を要することから、製薬企業の協力を欠かすことはできないが、パテントの問題や GMP 施設の整備など、その解決は一筋縄ではない。幸い我々が進めている DMD に対するエクソン・スキッピング治療は、先端医療開発特区の課題として認められており、臨床試験を促進する環境は整っている。実際、内外の製薬企業あるいはベンチャー企業との臨床試験に向けた協議が進んでいる。一方、ウイルスベクターを用いた研究に関しては、免疫応答の克服が急務であり、筋ジストロフィーを用いた免疫寛容の誘導に関する研究を進めている。

(2) 幹細胞再生移植治療

iPS 細胞を用いた幹細胞移植を DMD に対する治療に応用するためには、大きく分けて二つの問題を解決する必要がある。一つは腫瘍源性に関わる限界であり、他の一つは筋細胞の誘導の困難に関わる問題である。我々の研究部は第二の問題について、低分子化合物によるスクリーニングのストラテジーに基づき研究を進めている。一方、我々の研究部で開始された骨格筋内の脂肪細胞のオリジンに関する研究が藤田保健衛生大学に異動した上住らの手により結実したことも特記される。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

これまでの研究で筋ジストロフィー犬（筋ジストロフィー犬）は新生仔期に高 CK 血症を呈し、しかも呼吸障害により生後 1 週間内に死亡することが多い点に注目してきた。しかし、帝王切開によっても死亡率を低下させることはできず、また帝切直後で呼吸開始前の状態を反映すると考えられる臍帯血においては、CK 値が上昇していないことから肺呼吸の開始こそが筋に大きな障害を与えている可能性を考えて研究を進めている。

III. 社会的活動

研究領域及び一般社会に対して、国内外で以下のような活動を進めた。

1. 筋ジストロフィーに関する貢献

- (1) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費により、筋ジストロフィーに対して治療を開発するための 4 度目の研究班である「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」班を組織し、活動を行った。平成 20 年度発足した DMD 患者の登録を行うための研究班(川井班)による REMUDY の活動がスタートしたので、治験開始の流れはより加速されたと言える。
- (2) 筋ジストロフィー患者さんと家族から構成されている「日本筋ジストロフィー協会」の全国大会に出席し、研究の現状を報告すると共に、出席者との交流に参加した。

2. 科学専門誌の論文審査及びグラント審査における Reviewer としての貢献

数多くの国際一流誌から査読を求められた。また、米国筋ジストロフィー協会 (MDA)、フランス筋ジストロフィー協会 (AFM)、イタリア筋ジストロフィー協会、筋ジストロフィー親と患者の会 (PPMD) などから大型グラントの審査を求められた。特に米国・筋ジストロフィー親と患者の会 (PP) からは 2009 年 6 月 Atlanta で開かれた総会への出席を求められた。

3. 国際的共同研究

2009 年 11 月 Brussels で開かれた TREAT - NMD と NIH による国際シンポジウム、同月

WashingtonD.C. で開かれた CINRG の年次総会にも招待され出席する機会があったが、こうした国際協調を前提として、臨床応用への道を進める必要がある。TREAT – NMD からは DMD 患者さんのレジストリーを確立する上で大きな示唆を受けた。また CINRG からは DMD, BMD, FSHD の natural history に関して、更には DMD の国際医師主導治験を内容とする重要な提案を受けている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Chang H, Yoshimoto M, Umeda K, Iwasa T, Mizuno Y, Fukada S, Yamamoto H, Motohashi N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Heike T, Nakahata T : Generation of transplantable, functional satellite-like cells from mouse embryonic stem cells. *FASEB J* 23: 1907-1919, 2009
- 2) Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, Takeda S, Hoffman E : Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in duchenne dystrophy dogs. *Ann Neurol* 65: 667-676, 2009
- 3) Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T : Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for IGF-1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol* 29: 4798-4811, 2009
- 4) Nakamura A, Takeda S : Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy, *Neuropathology* 29: 494-501, 2009
- 5) Katsube K, Ichikawa S, Katsuki Y, Kihara T, Terai M, Lau LF, Tamamura Y, Takeda S, Umezawa A, Sakamoto K, Yamaguchi A: CCN3 and bone marrow cells. *J Cell Commun Signal* 3: 135-145, 2009
- 6) Okada T, Nonaka-Sarukawa M, Uchibori R, Kinoshita K, Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Ozawa K : Scalable purification of AAV1 and AAV8 vectors using dual ion-exchange adsorptive membranes. *Hum Gene Ther* 20: 1013-1021, 2009
- 7) Guo P, Cui R, Chang YZ, Wu WS, Qian ZM, Yoshida K, Qiao YT, Takeda S, Duan XL : Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. *Peptides* 30: 262-266, 2009
- 8) Cui R, Duan XL, Anderson GJ, Qiao YT, Yu P, Qian ZM, Yoshida K, Takeda S, Guo P, Yang ZL, Chang YZ : Age-dependent expression of hephaestin in the brain of ceruloplasmin-deficient mice. *J Trace Elem Med Biol* 23: 290-299, 2009
- 9) Kobayashi M, Nakamura A, Hasegawa D, Fujita M, Orima H, Takeda S : Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging. *Muscle Nerve* 40: 815-826, 2009
- 10) Matsumoto H, Maruse H, Sasazaki S, Fujiwara A, Takeda S, Ichihara N, Kikuchi T, Mukai F, Mannen H: Expression pattern of WWP1 in muscular dystrophic and normal chickens, *J. Poult. Sci* 46: 95-99, 2009
- 11) Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K: Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 12: 143-152, 2010

- 12) 武田伸一：筋ジストロフィーの遺伝子治療—エクソン・スキッピングを中心に—。神経治療学, Vol.26, No.6, 715-718, 2009
- 13) 武田伸一：モルフォリノをもちいた Duchenne 型筋ジストロフィーの治療。臨床神経学, 49: 856-858, 2009
- 14) Masuda-Hirata M, Suzuki A, Amano Y, Yamashita K, Ide M, Yamanaka T, Sakai M, Imamura M, Ohno S. Intracellular polarity protein PAR-1 regulates extracellular laminin assembly by regulating the dystroglycan complex. Genes Cells 14: 835-850, 2009
- 15) Uchibori R, Okada T, Ito T, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K : Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy. J Gene Med 11: 373-381, 2009
- 16) Hoang T, Choi DK, Nagai M, Wu DC, Nagata T, Prou D, Wilson GL, Vila M, Jackson-Lewis V, Dawson VL, Dawson TM, Chesselet MF, Przedborski S. Neuronal NOS and cyclooxygenase-2 contribute to DNA damage in a mouse model of Parkinson disease. Free Radic Biol Med 47:1049-1056, 2009

(2) 著 書

- 1) Ito N & Miyagoe-Suzuki Y : Neuronal NOS as a regulator of muscle mass. Muscle Cell Physiology, pp97-107, 2009, Osaka University Press
- 2) 鈴木友子, 武田伸一：骨格筋。炎症・再生医学事典, 朝倉書店, pp453-456, 2009
- 3) 中村昭則, 武田伸一：12-28 ジストロフィン異常症。内科学症例図説, 朝倉書店, pp 575-577, 2009
- 4) 中村昭則, 武田伸一:Duchenne 型筋ジストロフィー。TOPICS 治療研究の現状, 埜中征哉監修, 小牧宏文編集, 小児筋疾患診療ハンドブック, 診断と治療社, pp93-98, 2009
- 5) 青木吉嗣, 武田伸一：筋ジストロフィー 多発筋炎。研修医のための神経内科診療, 新興医学出版社, pp248-252, 2010

(3) 総 説

- 1) 矢田英理香, 武田伸一：iPS 細胞を用いた筋ジストロフィー治療の展望。難病と在宅ケア, vol.15, No.1, 24-27, 2009
- 2) 永田哲也, 武田伸一：筋ジストロフィーとエクソン・スキッピング。生物の科学遺伝, Vol.63, No.5, 84-89, 2009
- 3) 鈴木友子, 武田伸一：筋ジストロフィーに対する先端治療法の開発。ゲノム医学, Vol.9, No.3,195-198, 2009

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一：遺伝子治療の夢と現実。第 6 回日本神経学会生涯教育講演セミナー, 仙台, 5.19, 2009
- 2) 武田伸一：難治性筋疾患の病態機序—CK 発見から 50 年—治療の時代へ。モルフォリノを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの治療, 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.21, 2009
- 3) Takeda S: Plenary Lecture: Advances of Molecular Therapy Research on

- Dystrophin-deficient Muscular Dystrophy. 8th Annual Meeting of the Asian Oceanian Myology Center (AOMC) , Mumbai, India, 5.23, 2009
- 4) Takeda S : Significance of the dystrophin-glycoprotein complex that connects the cytoskeleton to the basal lamina. Yokosuka Science Festa 2009, 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Yokosuka, 6.6, 2009
 - 5) 武田伸一 : 遺伝子治療と再生医療 筋ジストロフィーの遺伝子治療～エキソンスキッピングを中心に . 第 27 回日本神経治療学会総会, 熊本, 6.11, 2009
 - 6) Takeda S: Muscle stem cells and cell therapy for Duchenne muscular dystrophy. 18th Lake Shirakaba Conference, Vedbaek, Denmark, 6. 21, 2009
 - 7) 武田伸一:筋疾患のトランスレーショナルリサーチ (基礎から臨床へ). シンポジウム「精神・神経・筋疾患のトランスレーショナルリサーチ」, 第 52 回日本神経化学学会大会, 伊香保, 6.24, 2009
 - 8) Takeda S: Exon skipping. Panel introductions and Project summaries : Parent project muscular dystrophy, Atlanta, USA, 6.26, 2009
 - 9) Miyagoe-Suzuki Y, Motohashi N, Yada E, Segawa M, Wang Bo, Harano C, Masuda S, Yoshida M, Takeda S: Making muscle from induced pluripotent stem (iPS) cells. Eighth French-Japanese workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7.3, 2009
 - 10) Takeda S: Exon skipping therapy toward Duchenne muscular dystrophy. Eighth French-Japanese workshop on muscular dystrophies, Paris, France, 7.4, 2009
 - 11) 鈴木友子, 伊藤尚基, 武田伸一, 鈴木直輝 : 神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) は骨格筋の可塑性の制御因子である. 第 17 回日本運動生理学会大会, 東京, 7.26, 2009
 - 12) Takeda S: The dystrophic dogs as an excellent animal model of Duchenne muscular dystrophy (DMD) . Invited lecture, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9.10, 2009
 - 13) Takeda S: Potential of muscle stem cells and cell therapy for Duchenne muscular dystrophy. Invited lecture, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9.12, 2009
 - 14) 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療法の開発 エクソン・スキッピング法を中心に. 微生物化学研究所, 東京, 9.16, 2009
 - 15) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対する治療を目指して—エクソン・スキッピングを中心に— . 生研センターイノベーション研究 夏の勉強会, 徳島大学, 9.25, 2009
 - 16) 鈴木友子, 武田伸一 : Molecular and cellular mechanisms of mechanosensing nNOS regulates skeletal muscle mass. 第 32 回分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2009
 - 17) 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対する分子治療の進歩. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2009
 - 18) 武田伸一 : 遺伝性筋疾患に対する幹細胞移植治療研究の進展. 文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」ヒト多能性幹細胞の培養・解析の標準化レクチャーシリーズ第 3 回 FACS による細胞分離・解析技術 幹細胞の医療・産業応用に向けての Cutting Edge と課題, 神戸, 1.19, 2010
 - 19) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 第 9 回日本再生医療学会総会, 広島, 3.19, 2010
 - 20) Takeda S : Gene Transfer Therapy of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) . 9th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) , Seoul , Korea, 3.26,

2010

- 21) 中村昭則：DMD に対するアンチセンス・モルフォリノを用いたエクソン・スキッピング治療—前臨床試験の成果と臨床応用への展開。第 51 回日本小児神経学会総会，米子，5.28，2009
- 22) 岡田尚巳：Development of AAV vector production system and therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. 熊本大学グローバルCOEリエゾンラボ研究会，熊本，11.11，2009
- 23) 岡田尚巳：ベクター産生型骨髄間質細胞を利用した遺伝子治療。日本薬学会第 130 年会，岡山，3.30,2010

(2) 国際学会

- 1) Ishii A, Shin JH, Katakai Y, Ono F, Okada T, Takeda S : Feasibility study of AAV8-mediated gene therapy for muscular dystrophy using normal primates. American Society of Gene Therapy 12th Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 5. 30, 2009
- 2) Yada E, Harano C, Motohashi N, Segawa M, Wada MR, Nakagawa R, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells from adultmdx mice. 7th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research. Barcelona, Spain, 7.9, 2009
- 3) Ito N, Ampong BN, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Neuronal nitric oxide synthase is an essential mediator for muscle hypertrophy. International Congress of Physiological Sciences, Kyoto, 7.29, 2009
- 4) Nakamura A, Kobayashi M, Yuasa K, Yugeta N, Takeda S: The opening of pulmonary respiration resulted in muscle degeneration of diaphragm in canine X-linked muscular dystrophy. Poster, 14th International Congress of the World Muscle Society, Geneva, Switzerland, 9.11, 2009
- 5) Yokota T, Takeda S: PMO and PPMO in the dystrophic dog. CINRG (The Cooperative International Neuromuscular Research Group) annual meeting, Washington D.C., USA, 11.7, 2009
- 6) Takeda S: Rodent vs. "Large Animal" models, Animal models assessment session, Bringing down barriers-translational medicine in inherited neuromuscular diseases, TREAT-NMD NIH International Conference, Brussels, Belgium, 11.18, 2009
- 7) Imamura M, Takeda S: Searching for Loss of Imprinting of the ϵ -Sarcoglycan Gene in Cells of ϵ -Sarcoglycan Partial Knockout Mice. Poster, The American Society for Cell Biology 49th Annual Meeting, San Diego, USA, 12.10, 2009
- 8) Segawa M, Wang B, Harano C, Suzuki Y, Matsuda R, Takeda S: Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells from adult mdx mice and induction of muscle differentiation (poster) Keystone Symposia: Stem cell differentiation and dedifferentiation, Keystone, Colorado, USA, 2.18, 2010

(3) 一般学会

- 1) 中村昭則, 小林正典, 武田伸一：筋ジス犬新生仔劇症型の病態機序に関する検討。第 50 回日本神経学会総会，仙台，5.19，2009
- 2) 青木吉嗣, 横田俊文, 齊藤崇, 中村昭則, 武田伸一：Mdx52 を用いたジストロフィン遺伝子エ

- クソン 51 スキッピングの前臨床研究. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.19, 2009
- 3) Ishii A, Shin JH, Katakai Y, Ono F, Okada T, Takeda S: Effective AAV8 vector-mediated microdystrophin transduction of skeletal muscles in normal primate. Japan Society of Gene Therapy The 15th Annual Meeting 2009, Osaka, 7.11, 2009
 - 4) Kasahara Y.N, Kinoh H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama SO, Maeda MW, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Cell therapeutic approach to duchenne muscular dystrophy using myogenic differentiation of multipotent mesencymal stromal cells in dog. Japan Society of Gene Therapy The 15th Annual Meeting 2009, Osaka, 7.11, 2009
 - 5) 青木吉嗣, 横田俊文, 齊藤 崇, 永田哲也, 中村昭則, 武田伸一: mdx52 マウスを用いたモルフォリノによるジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキップの前臨床研究. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9. 24, 2009
 - 6) 岡田尚巳, 喜納裕美, 笠原優子, 岡田浩典, 武田伸一: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィーに対する遺伝子治療. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 9.24, 2009
 - 7) 笠原優子, 喜納裕美, 西山章代, Jin-Hong Shin, 大島幸子, 岡田尚巳, 武田伸一: MyoD 発現アデノウイルスベクターによる骨髄間葉系幹細胞の骨格筋分化誘導と細胞移植治療. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 10.26, 2009
 - 8) 瀬川 亮, 王 博, 原野千加, 鈴木友子, 松田良一, 武田伸一: mdx マウスからの iPS 細胞の樹立と筋分化条件の検討. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.10, 2009
 - 9) 伊藤尚基, Beryl Nyamekye Ampong, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸一: Neural nitric oxide synthase is an essential mediator for early stage of muscle hypertrophy. 第 32 回分子生物学会年会, 横浜, 12.12, 2009
 - 10) 永田哲也: 運動ニューロンを障害する変異 SOD1 アストロサイト由来の液性因子の解析. 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 5.19, 2009

(4) その他

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究. 第 46 回日本筋ジストロフィー協会全国大会, 東京, 5.17, 2009
- 2) 青木吉嗣, 横田俊文, 齊藤 崇, 中村昭則, 武田伸一: mdx52 マウスを用いたモルフォリノによるジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキップの前臨床研究. 第 13 回 3 施設合同研究発表会, 東京, 6.16, 2009
- 3) 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療研究の進歩. 筋ジストロフィーという病気をもっと知ろう, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー集学的治療と均てん化に関する研究 (主任研究者: 神野進), 特別講演, 平成 21 年度 第一回筋ジストロフィーに関する市民公開講座, 名古屋, 7.18, 2009
- 4) 喜納裕美, 岡田浩典, 笠原優子, 岡田尚巳, 武田伸一: 9 型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎児・新生児への遺伝子導入. 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷, 10.31, 2009
- 5) 齊藤 崇, 中村昭則, 清水裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 大澤真木子, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル犬のマルチエクソンスキッピングに有効であったアンチセンスオリゴヌクレオチドの DMD 患者細胞への応用. 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷, 10.31, 2009
- 6) 瀬川 亮, 本橋紀夫, 王 博, 矢田英理香, 増田 智, 松田良一, 鈴木友子, 武田伸一: 人工多能性幹細胞からの骨格筋幹細胞の誘導. 第 4 回筋ジストロフィー研究合同発表会, 倉敷,

10.31,2009

- 7) 伊藤尚基, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され, タンパク質合成・分解の制御を介して筋肥大を促進する. 第31回国立精神・神経センター神経研究所研究発表会, 東京, 3.9,2009
- 8) 瀬川 亮, 本橋紀夫, 矢田英理香, 王 博, 鈴木友子, 武田伸一: iPS細胞を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの幹細胞移植治療法の検討. 第31回国立精神・神経センター神経研究所研究発表会, 東京, 3.9-10,2009
- 9) Saito T, Shimizu Y, Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Osawa M, Takeda S: Skipping of exons 6 and 8 of the DMD gene has been achieved in myogenic cells from an exon-7 deleted DMD patient: direct application of antisense sequences found in study with canine muscular dystrophy. 第31回国立精神・神経センター神経研究所研究発表会, 東京, 3.9-10,2009
- 10) 喜納裕美, 弓削田直子, 岡田浩典, 笠原優子, 岡田尚巳, 武田伸一: 9型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔・新生仔への遺伝子導入. 第31回国立精神・神経センター神経研究所研究発表会, 東京, 3.9-10,2009

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: RNA splicing を標的とした神経筋疾患の治療戦略. 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「筋萎縮性側索硬化症の病態に基づく画期的治療法の開発」(研究代表者: 祖父江元), 平成21年度ワークショップ, 東京, 7.31, 2009
- 2) 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー治療の現況. エクソン・スキッピング治療を中心に, 第5回筋ジストロフィーのピアカウンセリング養成講座, 東京, 11.8, 2009
- 3) 若尾義人, 高野裕史, 藤井洋子, 弓削田直子, 中村昭則, 武田伸一: Speckle Tracking Echocardiography を用いた CXMDJ 犬および保因犬の左室心筋局所機能評価. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成21年度班会議, 東京, 12.3, 2009
- 4) 横田俊文, Qi-long Lu, Terence Partridge, 小林正典, 浦澤延幸, 中村昭則, Ryszard Kole, Peter Sazani, Hong Moulton, Eric Hoffman, 武田伸一: 新世代モルフォリノによる筋ジストロフィー治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成21年度班会議, 東京, 12.3, 2009
- 5) 武田伸一, 齊藤 崇, 中村昭則, 清水裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 大澤真木子: 筋ジストロフィーモデル犬のマルチエクソンスキッピングに有効であったアンチセンスオリゴヌクレオチドの DMD 患者細胞への応用. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成21年度班会議, 東京, 12.3, 2009
- 6) 武田伸一, 喜納裕美, 岡田浩典, 笠原優子, 岡田尚巳: 9型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎児・新生児への遺伝子導入. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者: 武田伸一) 平成21年度班会議, 東京, 12.4, 2009
- 7) 裏出良博, 有竹浩介, 鎌内慎也, 林 正裕, 永田奈々恵, 小林正典, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィーの進行性軽減療法の開発 ~プロスタグランジン D2 をターゲットとした筋ジストロフィーの2次炎症軽減と尿中代謝物を対象とした病態進行マーカーの開発~. 厚生労働省精神・

- 神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」
(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 8) 上住聡芳, 深田宗一郎, 山元 弘, 山田治基, 武田伸一, 土田邦博: 骨格筋に内在する間葉系前駆細胞の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 9) 山元 弘, 深田宗一郎, 森川大亮, 伊藤尊仁, 山口賢彦, 辻川和丈, 鈴木友子, 武田伸一: mdx の病態・機能に与える遺伝背景の影響. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 10) 武田伸一, 瀬川 亮, 本橋紀夫, 王 博, 矢田英理香, 増田 智, 松田良一, 鈴木友子: 人工多能性幹細胞からの骨格筋幹細胞の誘導. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 11) 万年英之, 松本大和, 笹崎晋史, 藤原 哲, 市原伸恒, 菊池建機, 中村昭則, 今村道博, 武田伸一: ニワトリ筋ジストロフィー原因遺伝子の同定と発症機序の解明. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 12) 高橋明男, 小林正典, 八幡由美子, 北 秀樹, 市川慎一, 弓削田直子, 中村昭則, 武田伸一: イヌ血清 CRP 値を用いた早期妊娠診断および胎仔数との関連性. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.4, 2009
- 13) 武田伸一, 齊藤 崇, 中村昭則, 清水裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 大澤真木子: 筋ジストロフィーモデル犬のマルチエクソンスキッピングに有効であったアンチセンスオリゴヌクレオチドの DMD 患者細胞への応用. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 平成 21 年度筋ジストロフィー総合班会議，東京，1.9, 2010
- 14) 中村昭則: エクソンスキッピング治療. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(主任研究者：川井充), 平成 21 年度ワークショップ, 埼玉, 7.18, 2009
- 15) 橋戸和夫, 水野英哉, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 山本和広, 関口正幸, 中村昭則: 筋ジストロフィーの新たな診断ツールに関する検討 ～血中 microRNA の有用性～. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者：武田伸一) 平成 21 年度班会議，東京，12.3, 2009
- 16) 鈴木友子: mdx - iPS 細胞からの骨格筋幹細胞誘導の試み. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」(主任研究者：荒木敏之) 平成 21 年度班会議，東京，12. 16, 2009

V. 競争的研究費獲得状況

研究費種目名 研究課題名 研究代表者または分担者氏名

- ・厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」(主任研究者 武田伸一)
- ・厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)
「アンチセンス・モルフォリノによる Duchenne 型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療に向けた臨床応用研究(H19-トランス一般-003)」 「エクソン・スキッピングの臨床応用への見通し」(研究代表者 武田伸一)
「アンチセンス・カクテルによる筋ジストロフィー犬のエクソン・スキップ治療」(研究分担者 横田俊文)
「Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers を用いた mdx52 に対するジストロフィン遺伝子エクソン 51 スキッピングの試みに関する研究」(研究分担者 岡田尚巳)
「培養細胞でのエクソン・スキップの有効性の検証」(研究分担者 中村昭則)
- ・厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)
「アデノ随伴ウイルスを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する遺伝子変異集積領域のエクソン・スキップ治療(H21-トランス一般-011)」(研究代表者 武田伸一)
「ベクター系を応用した新規アンチセンス分子送達担体の開発」(研究分担者 岡田尚巳)
「Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers を用いた mdx52 に対するジストロフィン遺伝子エクソン 53 スキッピングの試みに関する研究」(研究分担者 永田哲也)
- ・厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究・予防・治療技術開発研究事業)
「モルフォリノを用いた Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 51 スキップ治療の臨床応用(H21-臨床研究一般-015)」(研究代表者 武田伸一)
「患者由来細胞を用いた Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer の有効性試験」(研究分担者 岡田尚巳)
「エクソン 51 スキップ治療の対象となる最適な欠失変異パターンの検索および mdx52 を用いた高容量及び反復投与の検討」(研究分担者 永田哲也)
- ・厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)「精神・神経・筋分野における治験・臨床研究の推進のための基盤整備に関する研究」「医師主導治験を含む臨床研究実施のための体制整備」(研究分担者 武田伸一)
- ・医薬基盤研究所 委託研究
「組織損傷の分子機構の解明とそれに基づく新たな治療法の開発」
「筋ジストロフィーモデル動物を用いた効力薬理実験」(研究分担者 武田伸一)
- ・厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
「筋疾患に対するマイオスタチン阻害療法の臨床応用基盤の確立」「筋ジストロフィー犬での治療効果と安全性の解析-イヌ血清 CRP 値を用いた早期妊娠診断および胎仔数との関連性-」(研究分担者 武田伸一)
- ・厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 「国立精神・神経センターの役割と評価に関する研究」「国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンターの役割と評価に関する研究」(研究分担者 武田伸一)
- ・文部科学省科学技術委託事業・再生医療の実現化プロジェクト 「筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発」(研究代表者 武田伸一)(分担研究者 鈴木友子)

- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
「NO を介した不動化による筋萎縮の分子機構の解明と新たな治療法の開発」
(研究代表者 武田伸一) (研究分担者 鈴木友子) (研究分担者 今村道博)
- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
「筋ジストロフィー犬新生仔劇症型の病因解明と胎仔治療の検討」
(研究代表者 中村 昭則) (研究分担者 武田伸一)
- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「骨格筋間葉系細胞による筋再生促進機構の解明」
(研究代表者 鈴木友子) (研究分担者 武田伸一)
- ・厚生労働省科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
「福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患のユニークな治療法開発病態解明」
「POMGnT1 欠損マウスを用いた α -dystroglycan の中枢神経系及び骨格筋での機能解析、
及び AAV 遺伝子治療」(研究分担者 鈴木友子)
- ・厚生労働省精神・神経疾患研究委託費
「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療の開発に関する戦略的研究」
「筋ジストロフィー患者由来 iPS 細胞の樹立と筋分化誘導方の確立」(研究分担者 鈴木友子)
- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)
「変異型ユビキチンリガーゼを発現する筋ジストロフィーモデルマウスの開発と病態の解析」
(研究代表者 今村道博)
- ・厚生労働省科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
「神経・筋変性疾患における細胞移植システムの構築と自己細胞移植治療法の開発」
「筋ジストロフィー犬での治療効果と安全性の解析ー赤外線運動量モニタリングシステムを用いた運動量の評価ー」(研究分担者 今村道博)
- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
「アデノ随伴ウイルスベクターを応用した脳神経疾患に対する細胞遺伝子療法」(研究代表者 岡田尚巳)
- ・文部科学省科学研究費補助金 (挑戦的萌芽研究)
「糖鎖情報を利用したがん幹細胞マーカーの探索と腫瘍標的システム」(研究代表者 岡田尚巳)
- ・文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)
「細胞遺伝子治療を目指した骨格筋分化誘導システムの開発」(研究代表者 笠原優子)
- ・文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)
「細胞移植治療を目指した骨格筋再生メカニズムの解析」(研究代表者 本橋紀夫)

14. モデル動物開発部

I. 研究部の概要

前任の中村克樹部長の転出に伴い、自然科学研究機構生理学研究所から関和彦が平成 21 年 10 月に当部部長に着任し、新しい体制がスタートした。今後は、感覚運動系の制御機構とその病態・精神神経疾患モデル動物の開発の 2 本柱で研究活動を推進してゆく予定である。新たな研究テーマを実質的な研究を軌道に乗せるため、本年度は研究環境の整備に費やされた。

- (部長) 関 和彦 (10.1 ~)
- (室長) 石橋英俊, 泉 明宏, 中原 潔
- (研究員) 武井智彦 (10.1 ~)
- (流動研究員) 本橋秀之, 大屋知徹 (10.1 ~), 金 祉希 (10.1 ~)
- (特任研究員) 丹野順子
- (学振研究員) 正水芳人, 山口智恵子
- (センター研究助手) 藤岡トミエ (~ 1.31), 荒木明子 (11.2 ~), 三村京子 (11.4 ~),
福田百合子 (11.12 ~), 平野綾子 (3.18 ~)
- (客員研究員) 齋藤慈子, 松本 隆, 内田信也, 中村克樹, 川島浩誉
- (研究生) 八木佑太圭, 原英之, 木場礼子, 倉岡康治, 竹本篤史
- (研究見習生) 菊池瑛理佳

II. 研究活動および研究紹介

1) 把握運動の制御における中枢神経基盤の解明

手で対象物を把握・操作する運動機能(把握運動)はヒトを始めとする霊長類において飛躍的に発達した運動機能である。把握運動を制御する中枢神経機構を明らかにすることは、脊髄損傷や脳梗塞からの回復機構を理解するために必要不可欠である。本研究では、マカクザルを対象とし、把握運動における中枢神経活動(大脳皮質運動関連領野、脊髄介在ニューロン群)および末梢筋活動を記録し、把握運動がどのような神経基盤によって発現しているのかを、電気生理学的に検討していくことを目的としている。本年度の成果としては、霊長類研究施設において行動課題(把握運動課題)装置のセットアップ、電気生理学実験設備のセットアップを行ったことが挙げられる。また実際に、数頭のマカクザルに対して、上肢の人差し指と親指で微細な力調節を行いレバーをつまむ課題(精密把握課題)の訓練を開始した。今後、運動課題中の中枢神経活動および末梢筋活動の記録を開始することで、把握運動制御に関する大脳皮質運動野・脊髄神経回路の機能的役割が明らかになると期待される。(担当: 武井)

2) 随意運動の制御における脊髄反射系の役割

ヒトの随意運動の発現・制御において脊髄反射経路がどのように貢献しているのか、電気生理学的な手法を用いて細胞レベルでの機構を調べる。脊髄反射系を構成する神経細胞群については過去 1 世紀にわたって膨大な研究成果が残されてきた一方、それらの随意運動制御への寄与メカニズムは直接証明されていない。本研究では、それらを網羅的に証明してゆく予定である。本年度は特に筋神経由来の反射経路について検討した。(担当: 関)

3) 随意運動時に下行路入力脊髄神経回路をどのように制御するか

随意運動の制御において、大脳皮質や皮質下領域から脊髄に下降する複数の経路間の機能分担様式

の理解は脳損傷後の機能代償機構解明につながる重要な課題である。我々は、マカクザルをモデル動物として、覚醒行動下の動物から筋活動を生み出す運動ニューロンに投射する脊髄介在ニューロン群の活動を記録し、それらに投射する下行路を電気刺激によって同定し、各下行路が複数の関節、筋を協調的に動かすための機構を明らかにすることを目指している。現在、皮質から直接的な投射を担う錐体路へ慢性的に電極を留置し、長期間にわたり刺激効果、動物の容態ともに安定させることに成功している。さらに他の下行路への電極留置、到達・把握運動中の動物からの脊髄細胞記録を鋭意進めている。(担当：大屋)

4) 随意運動の制御におけるシナプス前制御の働き

本研究は、ヒトの随意運動の発現・制御においてシナプス前制御がどのように働くか、細胞レベルでの機構を調べている。随意運動におけるシナプス前制御の働きが解明できれば、身体障害者や高齢者などの運動機能の回復及び向上のためのリハビリテーション技術の開発に貢献できる。本年度は、筋由来の感覚入力に対するシナプス前抑制を評価する方法を確立してきた。その内容としては、①覚醒サルの手首随意運動中に筋神経(橈骨神経深枝：DR)刺激に対する短潜時応答が認められる脊髄ニューロンを検索し、その近傍で微小電流刺激を行い、DRにおいて誘発される電位を記録した(興奮性試験)。②DRからの刺激や記録は、カフ電極を慢性的に埋め込むことにより安定的に行った。③DRから記録された電位は、筋電図活動が伴うパターンと筋電図活動が伴わないパターンを示し、筋電図活動の有無に基づいて筋求心性神経の逆行性電位を分離する事ができた。以上のことから、覚醒サルの筋求心性神経の逆行性電位を記録する方法を初めて確立した。これは、覚醒行動下の動物において筋由来の感覚入力に対するシナプス前抑制を評価できる事を示したものである。(担当：金)

5) ヒトやサルにおける自発的大脳ネットワーク活動の解析

fMRIを用いて、ヒトやサルにおける自発的脳活動ネットワークが高次認知機能において果たす役割を解析し、さらに精神・神経疾患における早期診断や治療効果検証への応用の可能性を検討している。本年度、麻酔下マカクサル及びマーモセットにおけるfMRIによって、default-mode network様の脳ネットワークを同定することに成功した。また脳梁欠損者の自発的脳活動を解析した。

(担当：中原, 内田, 正水)

6) ウイルスベクターによる霊長類中枢神経系への遺伝子導入

遺伝子疾患治療研究部との連携により、主にアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)による、霊長類中枢神経系への遺伝子導入法を開発している。様々な疾患モデル霊長類の開発や、基礎研究に役立つ分子ツールの導入への応用が期待される。本年度はマーモセット脳においてAAVがほぼ神経細胞選択的に高い効率で遺伝子導入可能であることを明らかにした。

(担当：中原, 正水)

7) 霊長類の基礎的発生工学技術の開発

霊長類を対象として、コロニー維持, 双生児研究, 繁殖生理学研究, あるいは逆遺伝学的研究アプローチに必要な発生工学のおよび繁殖生理学的な手法の開発を行う。H21年度は非外科的胚回収・胚移植の技術開発を行った。(担当：石橋, 本橋)

8) マーモセットの認知機能評価法の開発

マーモセットの認知機能評価法の開発の一環として、タッチパネルを用いた学習・認知機能測定装置の作製をおこなった。(担当：泉, 丹野, 山口, 中村克樹, 木場礼子, 倉岡康治, 竹本篤史) 自発的な位置交替行動を用いた空間性作業記憶を調べるための装置を作製し、その有用性を確認した。

(担当：泉, 丹野, 山口)

9) マーモセットの音声コミュニケーションの研究

ペア個体からの隔離がマーモセットの発声行動に与える効果について検討し、社会的状況に応じた音響特性の調節について明らかにした。発声行動の発達的变化について縦断的検討をおこなった。(担当：泉, 山口, 丹野)

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

第 32 回日本神経科学大会において海外留学生 (トラベルアワード) 交流会の運営委員を務めた (関).

2) 専門教育面に対する貢献

文部科学省特定領域研究「統合脳」、玉川大学 Global COE プログラム共催及び Okazaki International mini-symposium にてオーガナイザーを務めた (関). 第 32 回日本神経科学大会の実行委員を務めた (関). 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム・英国大使館などが主催する第二回日英 BMI 国際ワークショップ英国内視察に日本側使節団の一員として参加した (関).

3) 教育活動

中央大学大学院文学研究科で非常勤講師として講義をおこなった (泉).

4) その他

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Seki K, Perlmutter S.I., Fetz E.E.: Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task. *J Neurophysiol* 102: 85-99, 2009
- 2) Masamizu Y, Okada T, Ishibashi H, Takeda S, Yuasa S, Nakahara K: Efficient gene transfer into neurons in monkey brain by adeno-associated virus 8. *Neuroreport* 21: 447-451, 2010
- 3) Koba R, Izumi A, Nakamura K: Sexual dimorphism in facial shapes and their discrimination, *J Comp Psychol* 123: 326-333, 2009
- 4) Tsuchida J, Izumi A: The effects of age and sex on interest toward movies of conspecifics in Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 48: 286-291, 2009
- 5) Utama NP, Takemoto A, Koike Y, Nakamura K: Phased processing of facial emotion: An ERP study. *Neurosci Res* 64: 30-40, 2009
- 6) Yamaguchi C, Izumi A, Nakamura K: Temporal rules in vocal exchanges of phees and trills in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Am J Primatol* 71: 617-622, 2009
- 7) Motohashi H, Sankai T, Nariai K, Sato K, Kada H: Effects of in vitro culture of mouse fetal gonads on subsequent ovarian development in vivo and oocyte maturation in vitro. *Hum. Cell*, 22: 43-48, 2009
- 8) Fukuoka T, Sumida K, Yamada T, Higuchi C, Nakagaki K, Nakamura K, Kohsaka S, Oeda K: Gene expression profiles in the common marmoset brain determined using a newly developed common marmoset-specific DNA microarray. *Neurosci Res* 66: 62-85, 2010

(2) 著 書

(3) 総 説

(4) その他

- 1) 岩瀬 愛, 佐藤舞子, 本橋秀之, 山海 直, 佐藤嘉兵, 加田日出美: 卵巣ガラス化保存および免疫不全マウス移植による卵母細胞の成長と体外成熟. 産婦人科の実際, 58 巻 (10 号), 1547-1550, 2009

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Seki K: A new role of spinal interneuronal networks for controlling volitional movement. The 19th Society for the neural control of movement, Hawaii, USA, 5.1, 2009
- 2) Seki K: Spinal interneurons: A new role for controlling voluntary movements. International Symposium, New Perspectives on Neural Mechanisms of Cognition and Action, Tamagawa University, Machida, 11.13, 2009
- 3) 本橋秀之: 未熟な卵子を育てる方法—体内・体外成長卵母細胞の成熟と胚発生から産子まで—, 第 5 回東京受精・胚培養研究会, 東京国際フォーラム, 6.21, 2009

(2) 国際学会

- 1) Takei T, Seki K: Post-spike effects of spinal interneurons on hand muscles in monkeys performing a precision grip. The 39th annual meeting of the Society for the Neuroscience, Chicago, USA, 10.19, 2009
- 2) Takei T, Seki K: Spinomuscular coherence in monkey performing a precision grip task. The 3rd International Symposium on Mobiligence, Awaji, Hyogo, 11.20, 2009

(3) 一般学会

- 1) 武井智彦, 関和彦: 把握運動制御における脊髄介在ニューロンの役割. 第 32 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.17, 2009
- 2) 武井智彦, 関和彦: 運動機能回復のための脊髄刺激など大脳皮質と脊髄による手の運動の制御. 神経リハビリ研究会, 名古屋, 10.28, 2009
- 3) 清水航記, 三村喬生, 白川由佳, 石橋英俊, 田中いく子, 本多芳子, 白井節夫, 児玉 亨, 徳野博信, 中村俊, 小柴満美子: 幼若マーモセット 4 個体間社会場面で表現された家族構成が及ぼす情動発達への影響 発達期における環境が同土間社会性行動に与える影響の解析, 第 32 回日本神経科学大会 (名古屋), 9.18, 2009
- 4) 妹尾綾, 三村喬生, 岩渕奈穂子, 石崎美由紀, 望月大二郎, 徳野博信, 白井節夫, 田中いく子, 本多芳子, 児玉亨, 石橋英俊, 中村俊, 小柴 満美子: 社会的相互作用の発達曲線にみる同土間社会性の影響, 第 32 回日本神経科学大会 (名古屋), 9.18, 2009
- 5) 杉浦寧, 三村喬生, 望月大二郎, 徳野博信, 白井節夫, 田中いく子, 本多 芳子, 児玉 亨, 石橋英俊, 中村俊, 小柴満美子: 主成分分析を用いた, モデル動物における社会性発達メカニズムと関連する新しい行動解析, 第 32 回日本神経科学大会 (名古屋), 9.18, 2009

(4) その他

- 1) Seki K: Function of spinal interneurons for controlling voluntary movements. Queen's university, Centre for Neuroscience studies, 2009 seminar series, Kingston, Canada, 10.14, 2009
- 2) 武井智彦, 関和彦: 運動機能回復のための脊髄刺激など大脳皮質と脊髄による手の運動の制御. 神経リハビリ研究会, 名古屋, 10.28, 2009
- 3) Seki K: Spinal control of voluntary movement. Newcastle University, Motor control seminar, Newcastle, UK, 2.26, 2010
- 4) 中原潔: サル fMRI による視知覚機構の脳ネットワーク解析, 科学技術振興機構さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」18 年度採択 (一期) 終了研究報告会, 東京, 12.22, 2009

3. 班会議発表

- 1) 関和彦: 随意運動の制御における脊髄介在ニューロンの役割, 特定領域研究「統合脳」冬の領域会議, 東京, 12.18, 2009
- 2) 石橋英俊, 本橋秀之: マーモセット体外受精胚の移植による産仔作出, 厚生労働省 精神・神経疾患委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者中村克樹) 平成 21 年度班会議, 東京, 11.30, 2009
- 3) 中原潔: サル fMRI による視知覚機構の脳ネットワーク解析, 科学技術振興機構さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」(研究総括 中西重忠) 第 6 回領域会議, 沖縄, 9.23-25, 2009
- 4) 中原潔: サル fMRI による視知覚機構の脳ネットワーク解析, 科学技術振興機構さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」(研究総括 中西重忠) 第 7 回領域会議, 東京, 12.20-21, 2009
- 5) 武井智彦: 筋シナジーを形成する脳内機構を解明する, 第 5 回移動知シンポジウム, 松島, 3.2, 2010

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究) 筋シナジーを形成する脳内機構を解明する 研究代表者 関和彦
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究) 随意運動の制御における脊髄介在ニューロンの役割 研究代表者 関和彦
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 脊髄反射回路は随意運動の制御にどのように関わるか 研究代表者 関和彦
- 4) 文部科学省戦略的創造研究推進事業 (さきがけタイプ) 感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用 研究代表 関和彦
- 5) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究 研究代表者 石橋英俊
- 6) 文部科学省戦略的創造研究推進事業 (さきがけタイプ) サル fMRI による視知覚機構の脳ネットワーク解析 研究代表者 中原潔
- 7) 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 独創性の高いモデル動物の開発 参画機関研究代表者 泉明宏
- 8) 文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 (B)) 把握運動制御に関わる中枢神経機構の解明 研

究代表者 武井智彦

- 9) 文部科学省科学研究費補助金(若手スタートアップ研究) 皮質, 皮質下領域による脊髄介在ニューロン系を介した随意運動制御機構 研究代表者 大屋知徹
- 10) 日本学術振興会(特別研究員奨励費) 霊長類の発声の柔軟性: 社会的状況の影響 研究代表者 山口智恵子
- 11) 日本学術振興会(特別研究員奨励費) サルにおける f MRI と微小電極を併用した大脳領域間の同期的神経活動の解析 研究代表者 正水芳人

15. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は動物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、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および総合実験動物棟3階（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事項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小型動物委員会および小型実験動物倫理問題検討委員会と協働した活動を行っている。加えて、実験動物に関連する研究活動では行動解析分野での研究ならびに行動解析システムの開発のほか、流動研究員の山本和弘がコモンマーマーモセットの配偶子操作に関する研究ならびにマウスにおける情動行動の解析に関する研究に従事した。

平成21年度の人員構成は以下の通り。

- （管理室長） 高橋 明男
- （流動研究員） 山本 和弘
- （センター研究助手） 田村 澄子, 片山 幸枝

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。

新たに総合実験動物棟3階BSL2区域を高度清浄環境飼育区域として稼働させる計画に参加し、また同区域の稼働に対応すべく所内規程である小型実験動物研究施設の運営に関する規則改訂案の作成と同改訂の作業に参画した。なお平成22年度の独立行政法人への移行に伴い同規程のほか実験動物研究施設全体管理委員会運営規約、小型実験動物倫理指針、小型実験動物倫理問題検討委員会運営規則、小型実験動物研究施設管理運営規約の改訂案作成と改訂作業にも携わった。

平成22年度に建築が決定した小型実験動物棟の建替え計画に参画し、施設の基本設計とその仕様に関する検討、および設備等の整備計画案等について、小型動物委員会および同委員会新棟ワーキンググループならびに会計課整備係との協働により基本計画の立案にあたった。また設計会議等を通じ最終基本計画の決定に参加した。

臨時対応業務としては、1. 昨年度より継続中の総合実験動物棟3階SPF区域における *Aspicularis tetraptera* の排除対応について、これを担当するプロジェクトチームに参加して具体的な駆虫計画の立案にあたった。2. 平成21年11月22日に発生した全館的な空調事故についてその被害調査、原因究明等にあたり、またそれら調査結果に基づく再発防止策について神経研究所、小型動物委員会、運営局会計課整備係等との協議・協働により策定と実行を担当した。特に夜間・休日等を含む緊急連絡網の再検討と緊急時の対応体制の再構築、また小型実験動物棟各飼育室の室内温度・湿度を集中的・継続的に監視可能とするネットワーク対応型飼育室温湿度監視システムの設置とシステム運用に関わる実務ならびに安定稼働を目的とした管理マニュアルの作成等を担当した。

研究支援の一環としてはマウス胚の凍結保存について山本流動研究員を中心として研究所内の受託保管、凍結胚による系統導入における個体再生等を継続的に行い、またその保管データの一括管理を担当

した。

研究テーマでは昨年度に引続き山本流動研究員がコモンマーモセットの胚操作に関する研究とマウスの情動行動に関する研究に従事したほか、高橋らが IC-Tag を応用した新規行動解析システムにおける実証段階の検討を開始した。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 昨年度に引続き、室長の高橋が厚生労働省精神・神経疾患研究委託費（筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究）（武田班）の分担研究員を勤め、筋ジストロフィーモデル犬の実験動物学的特性解析に関する課題研究に当たった。
- 2) 流動研究員の山本が厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費（精神・神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究）（中村班）の分担研究員を勤め、将来的な遺伝子操作における基盤技術となるコモンマーモセットの胚操作に関する課題研究を行った。
- 3) 室長の高橋が国立障害者リハビリテーションセンターの委嘱を受け、同センター動物実験委員会の外部委員を勤めた。

Ⅳ. 研究業績

1. 学会発表

- 1) 山本 和弘, 関口正幸, 片山幸枝, 吉田瑞子, 和田圭司, 高橋明男：mdx マウスにおける非条件性情動応答の亢進. 第 56 回日本実験動物学会総会, 埼玉, 5. 15, 2009.
- 2) 山本和弘, 高橋明男, 和田圭司, 関口正幸：社会性嗅覚刺激は mdx マウスの非条件性情動応答を減弱する. 第 52 回日本神経化学学会大会, 群馬, 6. 23, 2009.
- 3) 公文麻美, 山本和弘, 高橋明男, 和田恵津子, 和田圭司：授乳期における母体摂食制限が仔の行動に与える影響. 第 52 回日本神経化学学会大会, 群馬, 6. 23, 2009.

2. 班会議発表

- 1) 高橋明男, 山本和弘, 和田圭司, 関口正幸：他のマウスが発する嗅覚情報が *mdx* マウスの行動に与える影響. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」平成 21 年度班会議, 東京, 12. 3, 2009.
- 2) 和田圭司, 山本和弘, 公文麻美, 中垣慶子, 岡田尚巳, 岡田浩典, 石橋英俊：遺伝子改変マーモセット作製に関する技術開発, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」平成 21 年度班会議, 東京, 11. 30, 2009.

Ⅴ. 競争的研究費獲得状況

厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」分担研究者 高橋 明男.

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 RI 施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事配置に関しては、水野英哉が流動研究員として引き続き microRNA に関する研究を行っていたが、3 月末日をもって退職し武庫川女子大学准教授へ栄転した。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸と研究助手の新田悦子が担当し、委託業者、運営部会計第一課と協力して行っている。一方、センター研究助手の西村桂子と石田浩子が、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

II. 管理、研究活動

安全管理・施設維持活動としては、平成 21 年 10 月末に法令に基づく施設の定期検査・定期確認を受け、合格した。その後、現在の使用状況を鑑みて、使用核種の使用量を見直すと共に施設の運用を見直し、承認使用に係る変更承認申請を平成 22 年 1 月、文部科学省に提出し、変更が承認された。主たる変更点は、チャコールフィルターの使用廃止・ ^{32}P の年間使用量の減量である。この変更申請により、神経研究所は特定許可使用者から外れ、許可使用者となったため、3 年ごとの定期検査・定期確認の対象外となった。

この他には、通常の業務として管理状況報告書の提出、使用前教育および取扱実習、再教育、年 2 回の自主点検、廃棄物の引渡し等を行った。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立し、マイクロアレイおよび Northern blot analysis 等による発現解析、ルシフェラーゼアッセイ等による標的遺伝子の同定等の技術確立を目指して基礎研究を行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M, Kunugi H, Hashido K: Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. *Neuroscience*. 2010 Feb 17; 165 (4) :1301-11

(4) その他・特許出願

- 1) 橋戸和夫, 水野英哉: 筋原性疾患検出用マーカー及びそれを用いた検出方法. 特願 2010-041845 号 (国内), 2.26, 2010.

2. 学会発表

- 1) Glucocorticoid prevents BDNF-dependent up-regulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. 水野英哉, 川島均, 沼川忠広, 熊丸絵美, 安達直

樹, 二宮碧, 功刀浩, 橋戸和夫 (国立精神・神経研 RI, 国立精神・神経研 疾病研究第 3 部),
第 32 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 12.12, 2009

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 水野英哉, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 山本和広, 関口正幸, 中村昭則: 筋ジストロフィーの新たな診断ツールに関する検討 ～血中 microRNA の有用性～. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究」班 (主任研究者: 武田伸一) 平成 21 年度研究班会議. 東京, 12. 3, 2009

(管理室長 橋戸和夫)

Ⅲ 委 員 会

小型実験動物倫理問題検討委員会

本委員会は動物実験倫理問題検討委員会として平成2年5月に発足し、総合実験動物棟の竣工等に伴い現在の名称に変更された。本委員会は小型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。動物の愛護およ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」等に基づいて研究者より提出された個々の実験計画書を詳細に審議した。一部で実験責任者に修正を求めたものもあったが、最終的にすべて適正として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。動物の慰霊については動物慰霊碑が平成3年7月22日に建立され、今年度も平成21年10月22日に実験に供された動物の霊に対する動物慰霊祭が行われた。樋口総長から動物慰霊祭の挨拶、高坂神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営部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。平成22年3月現在委員は井上高良、功刀 浩、後藤雄一、高橋明男、武田伸一、田中 剛、山村 隆と和田である。

(小型実験動物倫理問題検討委員会委員長 和田圭司)

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約（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。平成21年度は各月に委員会が開催され、小型実験動物棟2階飼育室の *Pasteurella pneumotropica* 感染対応、総合実験動物棟3階SPF飼育室でのネズミ大腸蠕虫感染対応をはじめとする各種議題について協議した。また、11月21日から23日にかけて発生した飼育室室温異常上昇とそれに伴う個体の多数死について、経過の詳細把握と防止策の構築を関係部署との連携のもとに行った。また、凍結配偶子の情報を整理したデータベースが実験動物管理室により作成され、組換えDNA実験安全委員会に提出した。設備面では、老朽化の進んだ小型実験動物棟に替わるものとして、新実験動物研究施設の建設が認められた。新研究施設は前臨床研究に対応したものと位置づけられ、設計作業が進んだ。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 和田圭司)

中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は中型実験動物研究施設（現在は総合実験動物棟内の一施設）の竣工を受け平成13年7月に発足した。本委員会はイヌなどの中型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうか検討することを目的としている。本年度は、動物の愛護および管理に関する法律、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「国立精神・神経センター神経研究所中型実験動物倫理指針」を検討し、平成21年度実験計画分より3年を最長とする複数年の計画申請を可能にした。平成22年3月に研究者より提出された個々の次年度実験計画書8題、終了報告書4題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。なお、平成21年10月22日に実験に供されたすべての動物の霊に対する動物慰霊祭が行われ、樋口総長から動物慰霊祭の挨拶、高坂神経研究所長より慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、運営局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。平成22年3月現在委員は武田伸一、山村 隆、田中 剛、武藤 眞(外部委員)、

関 和彦, 中村昭則, 永田哲也と和田である.

(中型実験動物倫理問題検討委員会委員長 和田圭司)

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動物実験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実験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いる. 前年度に開催された委員会で, 実験計画申請書(様式 4)について, 研究期間を最長 3 年とし, 研究経過および研究計画のより詳細な記載を目的に改訂が行われた. 平成 21 年 9 月 24 日に開催された委員会では, 筋ジストロフィー犬の飼育・繁殖状況および狂犬病の届出について報告された. また FACS の運用状況・管理方法について検討された. 平成 21 年度中に実施された研究課題は 8 題であり, 3 年を経過した 4 題については実験終了報告書が提出された. 平成 22 年 3 月現在, 委員は高橋明男, 林由起子, 若林千里, 関口正幸, 内野茂夫, 増山典久, 岡田尚巳, 中村昭則, 永田哲也と武田である.

(中型実験動物研究施設管理委員会委員長 武田伸一)

霊長類実験倫理委員会

霊長類実験倫理委員会は, 霊長類を用いる研究が, 神経研究所の指針および「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」や関連法規に準拠しているかどうか, 特に動物実験の 3R (Reduction: 使用頭数の削減, Refinement: 苦痛の軽減, Replacement: 代替法の検討) に十分配慮し計画されているかどうかを中心に検討した. 平成 22 年度の計画の審査を 3 月 12 日に行った. 提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果, 修正を要求するものがあつたが, すべて採択可と判断し, 総長が承認した. 平成 22 年 3 月現在の委員は, 神経研究所部長から 3 名(功刀 浩, 本田 学, 関 和彦), 霊長類管理部から 1 名(泉 明宏), 事務部門の職員から 1 名(田中 剛), 霊長類に関する外部有識者 1 名, 獣医師の資格を持つもの 1 名(石橋英俊)であつた.

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

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・管理及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, 4 月 13 日, 7 月 2 日, 8 月 27 日, 11 月 11 日, 1 月 28 日に委員会を開催した. 各エリアにおける大型備品を含めた必要物品の調達, 実験スペースの再配分, P2a エリアの拡充等の決議を行った. 本年度の委員は, 霊長類研究施設利用研究部代表者(井上疾病研究第二部室長, 関口疾病研究第四部室長, 湯浅微細構造研究部部長, 内野代謝研究部室長, 北條遺伝子工学研究部室長, 管理部代表者(石橋室長), 委員長(中原室長: 第一回~第三回, 関部長: 第四回及び第五回)であつた.

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

RI委員会

登録人数：117人（昨年度：117人）

使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約48%減少した。これは ^3H と ^{35}S の使用量の減少によるものである（別表参照）。

定期検査等：2009年10月30日、法令に定められた定期検査・確認を受け、合格した。

これに先立ち、9月8日に18枚のうち6枚のチャコールフィルターの交換を行った。これは3ヵ年計画の2年目にあたり、6枚ずつ交換することにより、チャコールフィルターの吸着力の耐用年数を超えない使用状況にすることをねらいとしている。

変更申請等：2010年1月、以下の項目について変更申請を行い、承認された。

- (1) チャコールフィルターの使用廃止
- (2) ^{32}P の許可使用量減量
- (3) 低温室の使用廃止、低温倉庫として使用
- (4) 建屋の名称を第2研究棟から神経研究所へ変更

神経研究所 RI 年間使用量

（単位MBq）

核種	平成20年度	平成21年度	増減
^{32}P	98.5	102.9	4.4
^3H	493.4	317	-176.4
^{35}S	242	11.5	-230.5
^{14}C	21.43	15.2	-6.23
^{51}Cr	0	0	0
^{125}I	0.83	0.24	-0.59
^{45}Ca	0	0	0
^{33}P	0	0	0
年間総使用量	856.16	446.84	-409.32

（RI委員会委員長 功刀 浩・RI管理室長 橋戸 和夫）

電顕委員会

中央電顕室の維持、管理の実務は微細構造研究部の諸根室長が行ない、特に酢酸ウラン使用に関しては核燃料物質使用規則に従って中央電顕室による管理を徹底している。本年度の中央電顕室利用状況は、研究所内からは6研究部が利用し、外部の大学、研究所との共同研究も含めて超微形態研究を推進・支援した。本年度の中央電顕室利用状況は以下の通りである。

FEI Tecnai 120kV	806 時間
FEI Tecnai 200kV	204 時間
日立透過型電顕 H7000	410 時間
日立透過型電顕 H600	301 時間

（電顕委員会委員長 湯浅茂樹）

感染実験安全委員会

平成21年度に申請のあった病原体は、EBウイルス、SV40ウイルス、HSVウイルスであり、すべて

の申請が承認された。なお当委員会の業務は、平成 22 年度より、組換え DNA 実験安全委員会に引き継がれることになった。

(感染実験安全委員会委員長 山村 隆)

図書委員会

本年は NCNP における図書管理の一元化について、神経研、精研、病院間で基本的な合意ができた重要な年になった。学術情報にアクセスする利便性を維持するためには、オンラインジャーナルの充実が必須であるが、雑誌数の増加傾向と個々の雑誌の価格上昇はとどまることを知らず、予算の確保と購入雑誌の見直しなどが求められている。本年度は、一部の雑誌については、プリント版の購入を中止し、オンライン契約のみに移行して何とか対応した。情報の量と質を維持することは、研究所の生命線であり、関係者のご理解を賜って難局を乗り切りたい。

(図書委員会委員長 山村 隆)

情報委員会

センターの LAN 設備であるハイセキュリティーネットワークについては、大きな障害はなかった。補正予算によりセンター全体の情報ネットワーク基盤整備に予算措置がなされ、それに関する仕様策定をおこなった。平成 22 年度中には新しいネットワークシステムが稼動する予定である。ネットワーク機器および幹線が強化され、幹線 10GB、支線 1GB 対応となることに加え、ID 統合認証管理システムの導入、外部からのセンター内ネットワークへの安全なアクセス、ネットワーク接続端末の物理アドレスによる管理強化、テレビ会議システムの導入などが予定されている。また、臨床データを完全匿名化して安全に臨床研究に使用するための方法等について検討をおこない、システム整備が進められている。加えて、H22 年度 4 月の独立行政法人化にあわせて、センターホームページの全面改訂作業を実施した。

また、センター広報委員会、センター情報小委員会に参加し、神経研究所情報委員会の活動とセンター全体の活動との調整をおこなう体制が整備された。

(情報委員会委員長 本田学)

組換え DNA 実験安全委員会

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制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 実験安全規程および組換え DNA 実験内部規則を根拠に運営を行なっている。平成 21 年度については、平成 21 年 7 月 23 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。各研究部及び管理部から 50 名が参加した。また、実験動物管理室と組換え DNA 実験安全委員会とにおけるマウス胚凍結保管リストの整合性を検証した。表記に修正が必要なものに関して各実験責任者に確認と修正を依頼し、12 月 18 日に各実験責任者からの保管リスト修正版の提出が完了した。平成 21 年度の組換え DNA 実験計画として申請され承認を受けた課題は 44（うち継続 42、新規 2）件であり、審議を行った委員は次の通りである。

木村一郎、木村英雄、武田伸一、北條浩彦、山村 隆、和田圭司、田中 剛

(組換え DNA 実験安全委員会委員長 武田 伸一)

特殊化学物質管理委員会

平成 14 年度に毒物、劇物、適正管理化学物質等の安全管理を円滑に行うことを目的として発足した委員会である。17 年度には、毒薬、劇薬、向精神薬が、18 年度には、麻薬、覚せい剤及び覚せい剤原料

が管理化合物に加わり、平成 20 年には、ホルマリン取扱の法改正にともない、ホルマリンをドラフト内で使用することを徹底した。ホルマリン使用量及び頻度の高い数か所について年に 2 度環境測定を行い、適正に管理されていることを確認した。東京都の環境確保条例に規定されている適正管理化合物の使用量等については、各部から 3 カ月毎の使用量報告をまとめ、東京都に届け出を行った。委員会は各研究部 1 名の委員から構成されている。

(特殊化学物質管理委員会委員長 木村英雄)

雑 誌 名

1. Abstracts Society for Neuroscience 1996 ~ 2005
2. Acta Myologica 2000 ~
3. Acta Neurologica Scandinavica 1985 ~ 1996
4. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum 1985 ~ 1996
5. Acta Neuropathologica 1978 ~ 2009 (2010 より online のみ)
6. Acta Physiologica 2006 ~ 2007
7. Acta Physiologica Scandinavica 1985 ~ 2005
8. Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum 1985 ~ 1995
9. Advances in Immunology 1971 ~ 2002
10. AIDS 1987 ~ 2007
11. Alzheimer's Research 1997 ~ 1998
12. American Journal of Anatomy 1968 ~ 1991
13. American Journal of Human Genetics 1968 ~
14. American Journal of Medical Genetics 1977 ~ 2002
15. American Journal of Medical Genetics. Part A 2003 ~ 2009 (2010 より online のみ)
16. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics 2003 ~ 2009 (2010 より online のみ)
17. American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics 2003 ~ 2009 (2010 より online のみ)
18. American Journal of Pathology 1968 ~
19. American Journal of Physiology 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
20. Analytical Biochemistry 1968 ~ 2007
21. Anatomical Record 1968 ~ 1998
22. Anatomy & Embryology 1978 ~ 1998
23. Animal Behaviour 2004 ~
24. Annals of Neurology 1977 ~
25. Archives of Biochemistry and Biophysics 1968 ~
26. Archives of Neurology 1959 ~
27. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1985 ~ 2006
28. Archives of Virology 1986 ~ 2003
29. Behavioral and Brain Sciences 2005 ~
30. Biochemical & Biophysical Research Communications 1959 ~
31. Biochemical & Molecular Medicine 1995 ~ 1997
32. Biochemical Genetics 1987 ~ 2005
33. Biochemical Journal 1968 ~ 2009 (2010 より online のみ)
34. Biochemical Medicine & Metabolic Biology 1987 ~ 1994
35. Biochemical Pharmacology 1985 ~ 2007
36. Biochemical Society Transactions 1978 ~
37. Biochemistry 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)

38. Biochemistry & Cell Biology 1987 ~
39. Biochemistry & Molecular Biology International 1993 ~ 1996
40. Biochemistry International 1985 ~ 1992
41. Biochimica et Biophysica Acta 1968 ~ 1998
42. BioEssays 1984 ~
43. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1985 ~ 1996
44. Biological Mass Spectrometry 1991 ~ 1994
45. Biological Psychiatry 1985 ~ 2004
46. Biology of the Neonate 1987 ~ 2006
47. Biomedical and Environmental Mass Spectrometry 1986 ~ 1990
48. Biomedical Mass Spectrometry 1985 ~ 1985
49. Biophysical Journal 1985 ~
50. Bioresearch Today 1990 ~ 1991
51. Bioscience Reports 1985 ~ 2003
52. Biosis /cas Selects 1987 ~ 1989
53. Biotechniques 1995 ~ 2007
54. Blood:Journal of the American Society of Haematology 1987 ~
55. Brain 1968 ~
56. Brain & Development 1979 ~ 1990
57. Brain Pathology 1993 ~
58. Brain Research 1986 ~ 1987, 1989 ~
59. Brain Research Bulletin 1987 ~
60. Brain Research. Brain Research Protocols 1997 ~ 2005
61. Brain Research. Brain Research Reviews 1979 ~
62. Brain Research. Cognitive Brain Research 1992 ~ 2005
63. Brain Research. Developmental Brain Research 1982 ~ 2005
64. Brain Research. Molecular Brain Research 1986 ~ 2005
65. British Journal of Haematology 1987 ~ 1993
66. British Journal of Pharmacology 1985 ~
67. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 1987 ~ 2006
68. Cancer Research 1968 ~ 1998
69. Cell 1974 ~
70. Cell & Tissue Kinetics 1985 ~ 1990
71. Cell & Tissue Research 1978 ~ 1998
72. Cell Biochemistry & Function 1987 ~ 2003
73. Cell Biology International 1993 ~ 1996
74. Cell Biology International Reports 1985 ~ 1992
75. Cell Calcium 1985 ~
76. Cell Death and Differentiation 2007 ~ 2009 (2010 より online のみ)
77. Cell Differentiation 1985 ~ 1987

78. Cell Differentiation & Development 1988 ~ 1990
79. Cell Motility 1985 ~ 1985
80. Cell Motility & the Cytoskeleton 1986 ~ 2009 (2010 より online のみ)
81. Cell Proliferation 1991 ~ 1994
82. Cell Structure & Function 1985 ~ 2002
83. Cell Transplantation 1992 ~ 2007
84. Cellular & Molecular Life Sciences 1997 ~ 2007
85. Cellular & Molecular Neurobiology 1983 ~
86. Cellular Immunology 1970 ~ 2005
87. Cellular Signalling 1989 ~
88. Cerebellum 2003 ~ 2007
89. Cerebral Cortex 1993 ~ 2009 (2010 より online のみ)
90. Chemical Reviews 1985 ~ 1994
91. Chemical Titles 1985 ~ 1992
92. Child's Nervous System 1995 ~ 2005
93. Chromosoma 1985 ~ 1990, 1992 ~ 2007
94. Chronobiologia 1985 ~ 1990
95. Chronobiology International 1986 ~ 1995
96. Clinica Chimica Acta 1985 ~ 1998
97. Clinical & Experimental Immunology 1987 ~ 2007
98. Clinical Cancer Research 1995 ~ 1998
99. Clinical Chemistry 1985 ~ 2007
100. Clinical Genetics 1985 ~ 2007
101. Clinical Immunology 1999 ~ 2007
102. Clinical Immunology & Immunopathology 1987 ~ 1998
103. Clinical Neuropathology 1985 ~ 2007
104. Clinical Neuropharmacology 1987 ~ 1996
105. Comparative Medicine 2000 ~ 2003
106. Computers & Biomedical Research 1987 ~ 1988
107. CSA Neurosciences Abstracts 1991 ~ 2003
108. Current Biology 1995 ~
109. Current Opinion in Cell Biology 1995 ~
110. Current Opinion in Genetics & Development 1993 ~
111. Current Opinion in Immunology 2000 ~
112. Current Opinion in Neurobiology 1993 ~
113. Cytogenetic & Genome Research 2002 ~ 2005
114. Cytogenetics & Cell Genetics 1985 ~ 2001
115. Cytotechnology 2004 ~ 2005
116. Dementia 1995 ~ 1996
117. Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 1997 ~ 2007

118. Der Pathologe 1991 ~ 1993
119. Development 1987 ~ 2009 (2010 より online のみ)
120. Development Genes & Evolution 1996 ~ 2007
121. Development, Growth & Differentiation 1985 ~ 2002
122. Developmental Biology 1968 ~
123. Developmental Cell 2002 ~
124. Developmental Dynamics 1992 ~ 2009 (2010 より online のみ)
125. Developmental Neurobiology 2007 ~ 2009 (2010 より online のみ)
126. Differentiation 1985 ~ 2000
127. Discussions in Neuroscience . 1991 ~ 1993
128. Early Human Development 1993 ~ 2005
129. Electromyography and clinical neurophysiology 1985 ~ 1993
130. Electrophoresis 1995 ~ 2007
131. EMBO Journal 1983 ~ 2009 (2010 より online のみ)
132. EMBO Reports 2001 ~ 2009 (2010 より online のみ)
133. Endocrine Reviews 1986 ~ 1990
134. Endocrinology 1968 ~
135. Epilepsia 1987 ~ 1996
136. Epilepsy Research 1987 ~ 2004
137. European Journal of Biochemistry 1985 ~ 2004
138. European Journal of Cell Biology 1985 ~
139. European Journal of Immunology 1983 ~
140. European Journal of Medicinal Chemistry 1987 ~ 2006
141. European Journal of Neuroscience 1989 ~ 2009 (2010 より online のみ)
142. European Journal of Pharmacology 1985 ~
143. European Neurology 1987 ~ 2007
144. Experientia 1985 ~ 1996
145. Experimental & Toxicologic Pathology 1992 ~ 2004
146. Experimental Biology & Medicine 2001 ~ 2007
147. Experimental Brain Research 1966 ~
148. Experimental Cell Biology 1985 ~ 1989
149. Experimental Cell Research 1968 ~
150. Experimental Gerontology 1987 ~ 1994
151. Experimental Neurology 1959 ~
152. Experimental Pathology 1985 ~ 1991
153. FASEB Journal 1987 ~
154. FEBS Journal 2005 ~ 2009 (2010 より online のみ)
155. FEBS Letters 1968 ~
156. Federation Proceedings 1985 ~ 1987
157. Free Radical Biology and Medicine 2004 ~ 2007

158. Gene 1986 ~ 1998
159. Gene Expression Patterns 2002 ~
160. Gene Therapy 1994 ~ 2009 (2010 より online のみ)
161. Genes & Development 1987 ~
162. Genes to Cells 1996 ~
163. Genetical Research 1987 ~ 2007
164. Genetics 1987 ~
165. Genome 1987 ~ 2009
166. Genome Research 2003 ~
167. Genomics 1987 ~
168. GLIA 1988 ~ 2009 (2010 より online のみ)
169. Growth Factors 1988 ~ 2000
170. Histochemistry 1985 ~ 1994
171. Histochemistry & Cell Biology 1995 ~
172. Human Gene Therapy 1992 ~ 2009 (2010 より online のみ)
173. Human Genetics 1976 ~
174. Human Immunology 1996 ~ 2007
175. Human Molecular Genetics 1992 ~ 2009 (2010 より online のみ)
176. Human Mutation 1996 ~
177. Humangenetik = Génétique humaine 1964 ~ 1975
178. Immunity 1995 ~
179. Immunogenetics 1992 ~ 2007
180. Immunological Reviews 1987 ~
181. Immunology 1968 ~ 2007
182. Immunology Today 1983 ~ 2000
183. In Practice 1986, 1993 ~ 1996
184. In Vitro 1983 ~ 1984
185. In Vitro Cellular and Developmental Biology 1985 ~ 1993
186. In Vitro Cellular and Developmental Biology Animal 1993 ~ 2005
187. In Vitro Cellular and Developmental Biology Plant 1991 ~ 2005
188. Infection & Immunity 1985 ~ 2007
189. International Archives of Allergy & Applied Immunology 1987 ~ 1991
190. International Archives of Allergy & Immunology 1992 ~ 2007
191. International Immunology 1995 ~
192. International Journal of Biochemistry 1985 ~ 1994
193. International Journal of Cancer 1987 ~ 1996
194. International Journal of Neuroscience 1985 ~ 1997
195. Journal of Affective Disorders 1986 ~ 2004
196. Journal of Anatomy 1967 ~ 2007
197. Journal of Biological Chemistry 1968 ~ 2000

198. Journal of Cell Biology 1968 ~ 2009 (2010 より online のみ)
199. Journal of Cell Science 1966 ~ 2009 (2010 より online のみ)
200. Journal of Cellular Physiology 1985 ~ 1998
201. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1981 ~ 2009 (2010 より online のみ)
202. Journal of Chemical Neuroanatomy 1988 ~ 2006
203. Journal of Child Neurology 1987 ~
204. Journal of Chromatographic Science 1987 ~ 2002
205. Journal of Chromatography 1985 ~ 1994
206. Journal of Chromatography A 1993 ~ 2001
207. Journal of Chromatography B 1994 ~ 2000
208. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1985 ~ 1990
209. Journal of Clinical Investigation 1984 ~
210. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2003 ~ 2007
211. Journal of Clinical Psychopharmacology 2003 ~ 2009 (2010 より online のみ)
212. Journal of Cognitive Neuroscience 2004 ~
213. Journal of Comparative Neurology 1891 ~ 2009 (2010 より online のみ)
214. Journal of Comparative Physiology A 1996 ~ 2007
215. Journal of Comparative Psychology 1992 ~ 1994, 2004 ~ 2007
216. Journal of Developmental Physiology 1987 ~ 1993
217. Journal of Electron Microscopy 1978 ~ 1999
218. Journal of Embryology & Experimental Morphology 1986
219. Journal of Experimental Medicine 1967 ~ 2009 (2010 より online のみ)
220. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes 1987 ~ 1996
221. Journal of Experimental Psychology: General 1987 ~ 1996
222. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 1987 ~ 1996
223. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition 1987 ~ 1996
224. Journal of Experimental Zoology 1986 ~ 1996
225. Journal of Gene Medicine 2002 ~ 2003
226. Journal of General Physiology 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
227. Journal of General Virology 1986 ~ 2007
228. Journal of Heredity 1986 ~ 1993
229. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 1968 ~ 2007
230. Journal of Immunological Methods 1985 ~ 2007
231. Journal of Immunology 1968 ~
232. Journal of Inherited Metabolic Disease 1985 ~
233. Journal of Intellectual Disability Research 1992 ~
234. Journal of Leukocyte Biology 2008 ~
235. Journal of Lipid Research 1985 ~ 2007
236. Journal of Magnetic Resonance 1985 ~
237. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007 ~ 2007

238. Journal of Magnetic Resonance Series B 1993 ~ 1996
239. Journal of Medical Genetics 1987 ~
240. Journal of Medical Primatology 2005 ~ 2007
241. Journal of Membrane Biology 1985 ~ 2007
242. Journal of Mental Deficiency Research 1985 ~ 1991
243. Journal of Molecular Biology 1985 ~
244. Journal of Molecular Diagnostics 2000 ~ 2001
245. Journal of Molecular Neuroscience 1991 ~
246. Journal of Morphology 1985 ~ 2003
247. Journal of Muscle Research & Cell Motility 1985 ~ 2007
248. Journal of Neural Transmission 1976 ~
249. Journal of Neural Transmission Parkinson's Disease & Dementia Section 1989 ~ 1995
250. Journal of Neuro Virology 1996 ~ 2007
251. Journal of Neurobiology 1983 ~ 2006
252. Journal of Neurochemistry 1968 ~ 2009 (2010 より online のみ)
253. Journal of Neurocytology 1983 ~ 2005
254. Journal of Neurogenetics 1985 ~ 1996
255. Journal of Neuroimmunology 1981 ~
256. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985 ~
257. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1987 ~ 2009 (2010 より online のみ)
258. Journal of Neurophysiology 1938 ~
259. Journal of Neuroscience 1986 ~ 2009 (2010 より online のみ)
260. Journal of Neuroscience Methods 1979 ~ 2007
261. Journal of Neuroscience Research 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
262. Journal of Pathology 1985 ~
263. Journal of Pediatrics 1985 ~ 1996
264. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics 1985 ~ 2007
265. Journal of Pharmacy & Pharmacology 1987 ~ 1996
266. Journal of Physiology 1968 ~ 2009 (2010 より online のみ)
267. Journal of Structural Biology 1990 ~
268. Journal of the American Chemical Society 1985 ~ 2007
269. Journal of the National Cancer Institute 1987 ~
270. Journal of the Neurological Sciences 1985 ~
271. Journal of Tissue Culture Methods 1985 ~ 1994
272. Journal of Toxicology Toxin Reviews 1987 ~ 2003
273. Journal of Ultrastructure & Molecular Structure Research 1986 ~ 1989
274. Journal of Ultrastructure Research 1985 ~ 1985
275. Journal of Virology 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
276. Laboratory Animal Science 1986 ~ 1988, 1991 ~ 1999
277. Laboratory Animals 1986 ~ 2007

278. Laboratory Investigation 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
279. Lancet 1968 ~
280. Lancet Neurology 2006 ~
281. Learning & Memory 1996 ~
282. Life Sciences 1968 ~ 2005
283. Lipids 1985 ~ 2007
284. Magnetic Resonance Imaging 1993 ~
285. Mammalian Genome 1993 ~ 2007
286. Matrix 1990 ~ 1998
287. Mechanisms of Development 1991 ~
288. Membrane Biochemistry 1987 ~ 1993
289. Metabolic Brain Disease 1987 ~ 2006
290. Methods in Cell Science 1995 ~ 2003
291. Mitochondrion 2004 ~ 2007
292. Molecular & Cellular Biochemistry 1985 ~ 2009
293. Molecular & Cellular Biology 1983 ~ 2009 (2010 より online のみ)
294. Molecular & Cellular Neuroscience 1990 ~
295. Molecular & Chemical Neuropathology 1989 ~ 1998
296. Molecular Biology of the Cell 1996 ~
297. Molecular Biology Reports 1987 ~ 1995
298. Molecular Cell 1999 ~
299. Molecular Cell Biology Research Communications 1999 ~ 2000
300. Molecular Endocrinology 1995 ~
301. Molecular Genetics & Metabolism 1998 ~ 2007
302. Molecular Immunology 1985 ~ 2003
303. Molecular Medicine 2000 ~
304. Molecular Membrane Biology 1994 ~ 1994
305. Molecular Neurobiology 1990 ~
306. Molecular Pharmacology 1985 ~
307. Molecular Psychiatry 1999 ~ 2009 (2010 より online のみ)
308. Multiple Sclerosis - Clinical and Laboratory Research - 2005 ~ 2007
309. Muscle & Nerve 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
310. Mutation Research 1985 ~ 1994
311. Nature 1968 ~
312. Nature Biotechnology 1997 ~ 2009 (2010 より online のみ)
313. Nature Cell Biology 1999 ~ 2009 (2010 より online のみ)
314. Nature Chemical Biology 2006 ~ 2009 (2010 より online のみ)
315. Nature Genetics 1992 ~ 2009 (2010 より online のみ)
316. Nature Immunology 2000 ~ 2009 (2010 より online のみ)
317. Nature Medicine 1995 ~ 2009 (2010 より online のみ)

318. Nature Neuroscience 1998 ~
319. Nature Reviews Drug Discovery 2006 ~ 2009 (2010 より online のみ)
320. Nature Reviews Genetics 2001 ~ 2009 (2010 より online のみ)
321. Nature Reviews Immunology 2003 ~ 2009 (2010 より online のみ)
322. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2001 ~ 2009 (2010 より online のみ)
323. Nature Reviews Neuroscience 2001 ~ 2009 (2010 より online のみ)
324. Nature Structural & Molecular Biology 2004 ~ 2009 (2010 より online のみ)
325. Nature Structural Biology 1995 ~ 2003
326. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 1985 ~ 1996
327. Neurobiology of Aging 1987 ~
328. Neurobiology of Disease 1997 ~ 2001, 2004 ~
329. Neurochemical Pathology 1987 ~ 1988
330. Neurochemical Research 1985 ~ 2005
331. Neurochemistry International 1987 ~
332. Neurodegeneration 1993 ~ 1996
333. Neuroendocrinology 1987 ~
334. Neurogenetics 1998 ~
335. Neurology 1970 ~ 2009 (2010 より online のみ)
336. Neuromuscular Disorders 1991 ~
337. Neuron 1988 ~
338. Neuron Glia Biology 2006 ~ 2007
339. Neuropädiatrie : journal of pediatric neurobiology, neurology and neurosurg 1978 ~ 1980
340. Neuropathology and Applied Neurobiology 1985 ~
341. Neuropediatrics 1985 ~
342. Neuropeptides 1985 ~
343. Neuropsychopharmacology 1987 ~ 1994, 2006 ~ 2009 (2010 より online のみ)
344. Neuroreport 1993 ~ 2009 (2010 より online のみ)
345. Neuroscience 1983 ~
346. Neuroscience Letters 1975 ~
347. Neuroscience Research 1984 ~
348. Neurotoxicology 1987 ~
349. New England Journal of Medicine 1967 ~
350. Nitric Oxide 1997 ~ 2002
351. Nucleic Acids Research 1974 ~
352. Oncogene 1991 ~ 2009 (2010 より online のみ)
353. Pathobiology 1990 ~ 1994
354. Pediatric Neurology 1987 ~
355. Pediatric Research 1985 ~ 2009 (2010 より online のみ)
356. Peptides 1985 ~ 2007
357. Pflugers Archiv European Journal of Physiology 1985 ~ 1998

358. Pharmacological Reviews 1985 ~
359. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1985 ~ 2007
360. Physiological Reviews 1985 ~
361. Physiology and Behavior 1987 ~ 2007
362. Practical Neurology 2006 ~
363. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1986 ~ 1998
364. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1983 ~ 1986
365. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1968 ~ 2009 (2010 より online のみ)
366. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1987 ~ 2000
367. Progress in Neurobiology 1995 ~
368. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 1983 ~
369. Proteomics 2002, 2004 ~
370. Protoplasma 1989 ~ 1994
371. Psychiatric Genetics 2003, 2005 ~ 2009 (2010 より online のみ)
372. Psychiatry and Clinical Neurosciences 1999 ~ 1999
373. Psychiatry Research 2003 ~ 2004
374. Psychoneuroendocrinology 1985 ~ 1990
375. Psychopharmacology 1985 ~
376. Rambios 1986 ~ 1987
377. Regulatory Peptides 1986 ~ 2007
378. Reviews of Magnetic Resonance in Medicine 1986 ~ 1992
379. Revue Neurologique 1978 ~ 2003
380. Roux's Archives of Developmental Biology 1986 ~ 1996
381. Science 1968 ~
382. Second Messengers & Phosphoproteins 1988 ~ 1993
383. Social Neuroscience 2007 ~
384. Society of General Physiologists Series 1987 ~ 1996
385. Somatic Cell & Molecular Genetics 1986 ~ 1999
386. STEM CELLS 2006 ~
387. Studia Biophysica 1985 ~ 1990
388. Synapse 1987 ~ 2009 (2010 より online のみ)
389. Theriogenology 1986 ~ 1994
390. Tissue & Cell 1985 ~ 2005
391. Tissue Antigens 1990 ~ 2007
392. Toxicology Letters 1987 ~ 1994
393. Traffic 2001 ~
394. Transplantation 1987 ~ 2007
395. Trends in Biochemical Sciences 1976 ~
396. Trends in Cell Biology 1991 ~
397. Trends in Cognitive Science 2004 ~

398. Trends in Genetics 1985 ~
399. Trends in Immunology 2001 ~
400. Trends in Neurosciences 1983 ~
401. Trends in Pharmacological Sciences 1979 ~
402. Veterinary Record 1986 ~ 1996
403. Virchows Archiv A 1985 ~ 2007
404. Virchows Archiv B 1985 ~ 1993
405. Virology 1986 ~ 2006
406. Virus Research 1985 ~ 1996
407. Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 1969 ~ 1975
408. Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology 1976 ~ 1985
409. イアトロス 1990 ~ 1991
410. 遺伝 1990 ~
411. 遺伝子医学 1999 ~ 2003
412. 遺伝子医学 MOOK 2004 ~
413. 化学 1990 ~
414. 科学 1990 ~
415. サイエンス 1990 ~ 1990
416. 最新医学 1978, 1981
417. 細胞工学 1985 ~
418. 実験医学 1990 ~
419. 助成研究 1999 ~ 2002
420. 神経研究の進歩 1990 ~ 2003
421. 神経精神薬理 1990 ~ 1997
422. 神経内科 1974 ~
423. 生化学 1990 ~ 2003
424. 生体の科学 1990 ~
425. 総合臨牀 1990 ~ 2004
426. 組織培養 1990 ~ 1996
427. 組織培養工学 1997 ~ 2001
428. 代謝 1990 ~ 1992
429. 蛋白質・核酸・酵素 1981 ~
430. 治療 1990 ~
431. 東京都医師会雑誌 2000 ~ 2003
432. 日経サイエンス 1990 ~
433. 日経バイオテク 1995 ~
434. 日本医師会雑誌 2000 ~ 2004
435. 日本生理学雑誌 1990 ~ 1994
436. 日本薬理学雑誌 1990 ~ 2004
437. 脳神経外科 1990 ~ 1998

438. 脳と精神の医学 1991～1994
439. 脳と発達 1981～2003
440. 脳の科学 1998～2003
441. ラボラトリーアニマル 1986～1988
442. 臨床神経学 1971～2002
443. (和)Acta Histochemica et Cytochemica 1985～
444. (和)Biomedical Research 1985～
445. (和)Clinical Neuroscience 1991～
446. Endocrinologia Japonica 1985～1990
447. (和)J. of Biochemistry 1985～
448. Japanese J. of Pharmacology 1989～2002
449. Japanese J. of Physiology 1985～1990
450. J. of the American Medical Association (日本語版) 1999～2001
451. (和)Medical Science Digest 2002～2007
452. (和)Molecular Medicine 1993～2005
453. Proceedings of the Japan Academy Series B 1985～
454. (和)Tohoku J. of Experimental Medicine 1990～2000

IV 別 項

1. 国立精神・神経センター神経研究所 流動研究員運営要領

1 目的

国立精神・神経センター研究所では、以下の方針のもとに、流動研究員制度を設け、国内及び国外からの研究者を受入れ、研究に従事させることを目的とする。

ア、プロジェクト研究を中心に行う。

イ、共通の目的をもつ全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。

ウ、独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

2 募集方法

公募とし、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3 流動研究員の要件

修士以上の学位を取得したものとする。

ただし医学部医学科等6年制卒の場合は卒業時点で修士の学位を取得したものとみなす。

4 選考

研究所部長会議で応募者の審査、選考を行い、総長にその結果を報告、承認を得る。

5 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究機関（課題）毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は1年以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに1ケ年以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

6 身分

国家公務員で、非常勤職員とする。

7 服務

その任期内において、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

8 勤務時間

週29時間以内とする。

9 給与

非常勤職員手当と、給与法第22条に定めるところにより支給する。

(1) 給与は時給2,451円とする。

(2) 通勤手当は、当センター基準により支給する。

- (3) 扶養手当，期末手当，勤勉手当等その他手当は一切支給しない。
- (4) 食事，厚生施設等は，所内施設の利用を認める。

附 則

この要領は，昭和 61 年 10 月 1 日から適用する。

この要領は，平成 2 年 4 月 1 日に一部改正

この要領は，平成 18 年 10 月 1 日に一部改正

この要項は，平成 20 年 4 月 1 日に一部改正

この要項は，平成 21 年 4 月 1 日に一部改正

2-A. 国立精神・神経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、公務員の研究者を受け入れるものとする。

- (1) 本研究所では、プロジェクト研究を中心に行う。
- (2) 共通の目的をもった全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流を図る。
- (3) 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

2 選 考

- (1) 神経研究所部長会議で選考を行い、総長にその結果を報告する。
- (2) 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する。

3 定数、任命及び併任期間

- (1) 毎年度その定める各部の定員内において、総長が任命する。
- (2) 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- (3) 併任期間は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。

4 責任と義務

- (1) 併任研究員の神経研究所内の服務規律及び特許権並びに設備・施設の利用については、神経研究所職員に準じて行う。
- (2) 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、昭和61年10月1日から適用する。

2-B. 国立精神・神経センター神経研究所 客員研究員に関する内規

1. 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
2. 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
3. 客員研究員は、他施設に所属する研究者（国家公務員を除く）で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
4. 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
5. 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所客員研究員申請書を総長あてに提出する。
6. 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
7. 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この運営要領は、昭和61年10月1日から適用する。

この運営要領は、平成21年2月1日改正

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

- 1 神経研究所に外来研究員・外来研究補助員を置くことができる。
- 2 外来研究員・外来研究補助員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 外来研究員・外来研究補助員は、研究事業の一環として派遣された者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 外来研究員・外来研究補助員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員・外来研究補助員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき承認しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- 7 外来研究員・外来研究補助員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成元年7月1日から施行する。

この内規は、平成17年11月1日に一部改正する。

2-D. 国立精神・神経センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目的

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

2 資格

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

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

3 選考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

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

4 定数，承認及び承認期間

(1) 研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

5 身分

推薦する機関長の所属とする。

6 給与

研究生及び研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

7 責任と義務

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

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

8 辞退

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

9 承認の取消

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

10 弁 済

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

附 則

この内規は、昭和 61 年 10 月 1 日から施行する。

2-E. 国立精神・神経センター神経研究所 特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことができる。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、基盤研・JST・独立行政法人等（国庫金）からの委託研究契約において雇用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書及び履歴書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長が発令（承認）これを行う。
- 7 センター直接雇用の特任研究員の身分は、非常勤職員とする。

附 則

この内規は、平成18年1月6日から施行する。

この内規は、平成19年10月10日から改正

2-F. 国立精神・神経センター神経研究所 科研費研究員に関する内規

- 1 神経研究所に科研費研究員を置くことができる。
- 2 科研費研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 科研費研究員は、科学研究費補助金等において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と詰められた者とする。
- 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総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長がこれを行う
- 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19年10月10日から施行する。

この内規は、平成21年3月1日改正

2-G. 国立精神・神経センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

- 1 神経研究所に訪問研究員を置くことができる。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長がこれを行う
- 7 訪問研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成18年1月6日より施行する。

3. 国立精神・神経センター神経研究所 勤務心得

- 1 神経研究所の勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に勤めなければならない。
- 2 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
- 3 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休憩の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
- 4 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
- 5 勤務者は勤務時間中、自己の所定位置を明瞭にしなければならない。
- 6 庁外に対し、個人的意見の発表は良識に従って、慎重を期さなければならない。
- 7 神経研究所の研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または意匠権の対象となるときは、その権利を取得するための手続きをとるとともに、神経研究所長および総長に届出するものとする。
- 8 官物と私物の区別は慎重にし、つねに公私の混同を戒めなければならない。

4. 精神・神経疾患研究委託費取扱規程

精神・神経疾患研究委託費（以下「委託費」という。）による研究事業については、この取扱規程に定めるところによる。

（目 的）

第1条 この取扱規程は、委託費の適正な運用を行い、よって委託費に関する研究の向上を図ることを目的とする。

（研究の対象範囲等）

第2条 委託費により行う研究の対象範囲は、主として次の各号に示すとおりとする。

- 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・神経疾患研究委託費運営委員会）

第3条 委託費の適正な運営を図るため、国立精神・神経センター（以下「センター」という。）に精神・神経疾患研究委託費運営委員会（以下「運営委員会」という。）を置く。

2 運営委員会の組織、運営等に関し必要な事項は別に定める。

（精神・神経疾患研究委託費告発窓口）

第4条 委託費の適正な運営を図るため、センターに精神・神経疾患研究委託費に関する告発窓口を設ける。

2 告発窓口の運営等に関し必要な事項は別に定める。

（研究課題の区分）

第5条 委託の対象となる研究を、指定研究と公募研究に区分する。

2 センター総長（以下、「総長」という。）は、精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害医療に関する関係学会等の研究動向及び社会適用性を考慮し、指定研究の研究課題、研究者及び研究費の配分につき原案を作成し、運営委員会に諮り、厚生労働省医政局長（以下「医政局長」という。）と協議の上これを決定する。

3 総長は、公募研究の研究課題の原案を作成し、運営委員会に諮り、医政局長と協議のうえ決定し、研究者及び研究事業を公募する。

4 総長は、前項の公募に対する応募を取りまとめ、運営委員会に諮り、医政局長と協議して公募研究の研究者及び委託費の額を決定する。

5 総長は、前年度からの継続課題について、運営委員会に諮り、厚生労働省医政局長と協議して委託費の額を決定する。

6 委託費による研究の課題（以下「研究課題」という。）は、次の各号の要件を満たすものとする。

- 一 精神・神経疾患等（稀少性疾患を除く。以下同じ。）の医療にとって必要性が高いこと。
- 二 実現の可能性が高い目標を有すること。
- 三 精神・神経疾患等に直接役立つ効果が得られること。

四 成果が比較的短期間に得られること。

五 前各号に掲げる事項を実現するために適した研究体制を有すること。

(公募の方法等)

第6条 公募研究の公募の方法は、センターホームページでの公示による。

- 2 別に定める応募要領等に明記された応募資格及び「精神・神経疾患研究委託費による研究事業への参加条件」を具備しない者は応募することは出来ない。
- 3 採否の審査の結果は、応募者に通知する。ただし、採否の審査の内容は公開しない。

(研究班の構成員等)

第7条 主任研究者は、研究班を代表し、研究の遂行及び研究成果の取りまとめに関する責任を有する。

- 2 総長は、専門的な知識及び経験の豊富な研究者であって次の各号の要件を満たすものの中から、医政局長と協議し、かつ、運営委員会に諮って主任研究者を決定する。
 - 一 日本国内に居住する日本国籍を有する者又は研究期間を通じて次号に規定する医療若しくは研究を行う機関で常勤の研究者である日本国籍を有しない者
 - 二 独立行政法人国立病院機構、国立高度専門医療センター、厚生労働省が設置する試験研究機関、地方公共団体が設置する精神・神経疾患等の医療又は研究を行う機関、法律に基づき設立された精神・神経疾患等の医療又は研究を行う法人その他運営委員会が適当と認めた医療又は研究を行う機関に正規の職員として勤務する者
 - 三 運営委員会等の委員に属さない者
- 3 主任研究者の任期は、3年とする。ただし、3年を限り再任できる。なお、主任研究者が任命途中で交代となった場合の新任研究者の任期編成は、総長が考慮して決定する。
- 4 総長は、相当の研究能力を有すると認めた者であって次の各号の事項を考慮したものの中から、主任研究者と協議し、かつ、運営委員会に諮って分担研究者を決定する。
 - 一 居住する地域又は所属する大学による偏りが無いこと。
 - 二 主任研究者又は分担研究者は、他の研究班に重複して参加できないこと。ただし、総長が必要と認めた場合は、この限りでない。
 - 三 一の研究課題において、一の機関内の同一研究部（大学にあっては講座）に属する研究者の参加は、当該研究期間内で実質的に研究を行っている研究者を優先して、原則として1名とすること。
 - 四 研究遂行上特に必要のあるときは、日本国籍を有しない者又は外国在住の日本国籍を有する者を分担研究者とすることができる。

(研究会議)

第8条 研究会議は、研究分野毎に集中的に、研究チーム毎又は研究班毎に開催する。

(研究成果の公開等)

第9条 研究報告集は、一つの研究班が単独で、又は複数の研究班が合同で作成することができる。

- 2 研究成果を関係医学雑誌等に発表するときは、別に定める手続きをとらなければならない。
- 3 主任研究者は、研究報告集の作成、研究発表会（研究会議、ワークショップ、シンポジウム等をいう。）の開催、インターネットへの掲載、パンフレットの作成及び配布等の方法により、研究成果を他の研究者、医療関係者、患者及び家族、報道機関等に対し広く公開又は広報するように努めなければならない。

(契約の締結)

第10条 総長は、第5条第2項及び第4項、第5項の決定をしたときは、センター支出負担行為担当官に契約の締結を指示する。

(助言・指導)

第11条 総長は、運営委員会に諮り、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（委託費の経理及び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。

(経理及び管理の状況についての報告の求め、立入調査)

第12条 総長は、主任研究者に又は主任研究者を通じて分担研究者に、委託費の経理及び管理の状況について報告を求めることができる。

2 総長は、必要に応じて、主任研究者又は分担研究者並びにその委託費の経理及び管理に係る機関に対し、立入調査を行うことができる。

(事業実績等の報告)

第13条 総長は、精神・神経疾患研究委託事業を終了若しくは中止し、又は研究実施期間を満了したときは、その事業実績及び事業収支を医政局長に報告する。

2 運営委員会は、前項における事業実績及び事業収支決算報告書の内容の審査及び研究事業成果の確認をする。

(研究期間)

第14条 この委託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、研究成果の審査の結果により、これを短縮し、又は3年を限り延長することができる。

(取扱細則等)

第15条 委託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

この規程は、平成19年4月1日から施行する。

5. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員

委員名	所属及び役職	
飯沼一宇	石巻赤十字病院 院長	学識経験者
糸山泰人	東北大学大学院医学系研究科神経内科学教授	
太田昌孝	心の発達研究所 所長	
加藤進昌	昭和大学教授 昭和大学附属烏山病院長	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部精神科早期治療開発講座 特任教授	
越野好文	医療法人社団澄鈴会 粟津神経サナトリウム 特別名誉顧問	
小島卓也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長	
田代邦雄	医療法人北祐会 北祐会神経内科病院 顧問 北海道大学名誉教授	
西間三馨	独立行政法人 国立病院機構 福岡病院 名誉病院長	
松下正明	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 理事長	
山本纈子	医療法人並木会並木病院 院長	
矢島鉄也	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定
関山昌人	厚生労働省医政局政策医療課長	
岩崎康孝	厚生労働省健康局疾病対策課長	
宮寄雅則	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
福島靖正	厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課長	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター病院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
加我牧子	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

6. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会事前評価部会員

委員名	所属及び役職	
飯沼一宇	石巻赤十字病院 院長	学識経験者
太田昌孝	心の発達研究所 所長	
加藤進昌	昭和大学教授 昭和大学附属烏山病院長	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部精神科早期治療開発講座 特任教授	
小島卓也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長	
田代邦雄	医療法人北祐会 北祐会神経内科病院 顧問 北海道大学名誉教授	
山本纈子	医療法人並木会並木病院 院長	
矢島鉄也	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定
関山昌人	厚生労働省医政局政策医療課長	
岩崎康孝	厚生労働省健康局疾病対策課長	
宮寄雅則	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
福島靖正	厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課長	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター病院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
加我牧子	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

7. 精神・神経疾患研究委託費運営委員会委員中間・事後評価部会員

委員名	所属及び役職	
飯沼一字	石巻赤十字病院 院長	学識経験者
糸山泰人	東北大学大学院医学系研究科神経内科学教授	
倉知正佳	富山大学大学院医学薬学研究部精神科早期治療開発講座 特任教授	
越野好文	医療法人社団澄鈴会 栗津神経サナトリウム 特別名誉顧問	
小島卓也	医療法人社団輔仁会 大宮厚生病院副院長	
西間三馨	独立行政法人 国立病院機構 福岡病院 名誉病院長	
松下正明	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 理事長	
山本續子	医療法人並木会並木病院 院長	
矢島鉄也	厚生労働省大臣官房厚生科学課長	官職指定
関山昌人	厚生労働省医政局政策医療課長	
岩崎康孝	厚生労働省健康局疾病対策課長	
宮崎雅則	厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長	
福島靖正	厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部精神・障害保健課長	
樋口輝彦	国立精神・神経センター総長（※運営委員会委員長）	
葛原茂樹	国立精神・神経センター病院長	
高坂新一	国立精神・神経センター神経研究所長	
加我牧子	国立精神・神経センター精神保健研究所長	

8. 平成21年度 精神・神経疾患研究委託費研究課題

課題番号	研究課題名	主任研究者	H21年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
19指-1	統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究	国立国際医療センター国府台病院副院長 塚田 和美	18,000	平成22年 3月	19
19指-2	薬物依存症および中毒性精神病に対する治療法の開発・普及と診療の普及に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 和田 清	10,000	〃	12
19指-3	アルコール依存症の病態と治療法の開発に関する研究	札幌医科大学医学部神経精神医学講座 教授 齋藤 利和	6,000	〃	11
19指-4	リサーチリソース ネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源（剖検脳等）の確保と病態解明を目指した研究	国立精神・神経センター病院 部長 有馬 邦正	35,000	〃	28
19指-5	難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 准教授 有村 公良	14,000	〃	17
19指-6	てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長 井上 有史	17,000	〃	22
19指-7	筋ジストロフィーに対する治療研究を臨床に展開するための統括的研究	国立精神・神経センター神経研究所 部長 武田 伸一	73,000	〃	23
19指-8	神経学的基盤に基づく発達障害の診断・治療ガイドライン策定に関する総合的研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 稲垣 真澄	32,000	〃	17
20委-1	気分障害の治療システムの開発と検証に関する研究	九州大学大学院医学研究院精神病理学 教授 神庭 重信	18,500	平成23年 3月	18
20委-2	摂食障害の疫学、病態と診断、治療法、転帰と予後に関する総合的研究	大阪市立大学大学院医学研究科 教授 切池 信夫	9,000	〃	20
20委-3	精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立	群馬大学大学院医学系研究科 教授 三國 雅彦	17,500	〃	12
20委-4	睡眠医療における医療機関連携ガイドラインの有効性検証に関する研究	秋田大学医学部神経運動器学講座 教授 清水 徹男	9,000	〃	12
20委-5	精神科医療における発達精神医学的支援に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 神尾 陽子	10,000	〃	11
20委-6	児童思春期強迫性障害（OCD）診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究	東京大学医学部附属病院 特任准教授 金生 由紀子	12,600	〃	11
20委-7	心身症診断・治療ガイドラインの標準化とその検証に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 小牧 元	18,000	〃	19
20委-8	「地域中心の精神保健医療福祉」を推進するための精神科救急及び急性期医療のあり方に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 伊藤 順一郎	45,150	〃	7

課題番号	研究課題名	主任研究者	H21年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
20委-9	発達期における骨格系と脳脊髄液循環動態の発生的特性に基づく高次脳脊髄機能障害の治療および総合医療に関する研究	東京慈恵会医科大学脳神経外科教授 大井 静雄	18,000	平成23年 3月	22
20委-10	精神神経疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究	京都大学霊長類研究所 教授 中村 克樹	26,000	"	5
20委-11	筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究	国立病院機構刀根山病院 院長 神野 進	37,000	"	32
20委-12	筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究	国立病院機構東埼玉病院 副院長 川井 充	72,000	"	37
20委-13	筋ジストロフィーおよびその関連疾患の分子病態解明、診断法確立と薬物治療の開発に関する研究	川崎医科大学 教授 砂田 芳秀	55,000	"	37
20委-14	重症心身障害児(者)の病因・病態解明、治療・療育、および施設のあり方に関する研究	国立精神・神経センター病院 部長 佐々木 征行	33,000	"	22
21委-1	統合失調症の診断、治療法の開発に関する研究	国立精神・神経センター病院 副院長 安西 信雄	18,000	平成24年 3月	7
21委-2	気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究	国立精神・神経センター 精神保健研究所 部長 山田 光彦	20,000	"	7
21委-3	精神・神経疾患のiPS細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究	国立精神・神経センター 神経研究所 部長 荒木 敏之	20,000	"	9
21委-4	レビー小体病関連疾患の診断・治療法の開発に関する研究	国立精神・神経センター病院 部長 村田 美穂	32,000	"	10
21委-5	脳形成異常の成立機序の解明と治療法確立のための融合的研究	国立精神・神経センター病院 医長 中川 栄二	30,000	"	15
21委-6	精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの構築及び病因病態の解明に関する研究	国立精神・神経センター神経研 究所 部長 後藤 雄一	31,000	"	9
21委-7	精神・神経疾患の画像リファレンスの構築に関する研究	国立精神・神経センター病院 部長 佐藤 典子	30,000	"	7
21委-8	精神・神経疾患に係る大規模コホートスタディの構築に関する研究	国立精神・神経センター精神保 健研究所 部長 竹島 正	20,000	"	9
21委-9	精神・神経疾患に関するバイオマーカーの探索及び診断・治療法の開発に関する研究	国立精神・神経センター神経研 究所 部長 和田 圭司	30,000	"	10
21委-10	精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究	国立精神・神経センター神経研 究所 部長 星野 幹雄	20,000	"	7
21委-11	国立精神・神経センターの役割と評価に関する研究	国立精神・神経センター精神保 健研究所 部長 伊藤 弘人	15,000	"	6
21委-12	難治性神経疾患・精神疾患のADL・QOLの向上を目指した開発的研究	国立精神・神経センター病院 医長 小林 庸子	5,000	"	6
(34) 研究課題			856,750		516

国立^{精神}神経センター神経研究所年報
第24号 (通号32号) 平成21年度

発行 平成22年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 星野幹雄
本田学
印刷 ナカバヤシ株式会社

国立^{精神}神経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
