

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所年報

第 25 号 (通巻 33 号)

平成 22 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—2010—

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 25 号 (通卷 33 号)

平成 22 年度



(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 平成 23 年 5 月 10 日

目 次

I. 神経研究所の概要	
1. 概要	1
2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織 (表 1)	3
3. 平成 22 年度神経研究所構成員 (表 2)	4
4. 平成 22 年度神経研究所セミナー及び講演会 (表 3)	10
5. 平成 22 年度神経研究所研究発表会 (第 32 回) (表 4)	13
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	23
2. 疾病研究第二部	37
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	65
6. 疾病研究第六部	70
7. 疾病研究第七部	72
8. 病態生化学研究部	79
9. 微細構造研究部	84
10. 代謝研究部	90
11. 免疫研究部	96
12. 神経薬理研究部	109
13. 遺伝子疾患治療研究部	113
14. モデル動物開発研究部	126
15. 実験動物管理室	131
16. ラジオアイソトープ管理室	133
III. 委員会	137
IV. 別 項	
1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領	157
2-A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所併任研究員運営要領	159
2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所客員研究員に関する内規	160
2-C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所外来研究員に関する内規	161
2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究生・研究見習生内規	162
2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所特任研究員に関する内規	164
2-F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所科研費研究員に関する内規	165
2-G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所訪問研究員に関する内規	166
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	167
4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規定	168
5. 平成 22 年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員	170
6. 平成 22 年度精神・神経疾患研究開発費課題	171

I 神経研究所の概要

1. 概 要

1. はじめに

この度の東日本大震災でお亡くなりになられた多くの方々のご冥福をお祈りいたしますとともに、ご家族に対し心から哀悼の意を表します。また、家財を失い、避難生活をしいられている皆様のご苦勞を思い、心からお見舞いを申し上げます。

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。平成 22 年 4 月には当センターが独立行政法人化され、名称も(独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所と改められた。センターのミッションは研究所と病院が一体化となり、精神・神経疾患などの克服を目指した研究開発を行い、その成果を基盤とした高度専門医療を患者さまに提供するとともに、全国への普及をはかることとされている。即ち、センターのミッションの根幹をなすものが、基盤研究、前臨床研究、臨床研究を問わず高度専門医療に結びつく優れた研究成果を挙げることであり、神経研究所の果たすべき役割がこれまでも増して重要となっている。来年度初頭には研究所と病院を機能的に結びつけるために設立されたトランスレーショナル・メディカルセンターの研究棟が完成し、更には脳病態統合イメージングセンターが設立されることになっている。病院に加え、これらの施設との連携・協力体制を強化していくことにより、センター全体のミッション達成に多いに貢献できるものと考えている。

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。また、遺伝子改変動物などを用いた前臨床研究を行なうための新小型実験動物棟と PET、サイクロトロンが配置される実験動物画像解析施設の建設が現在進められている。これにより精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を様々な研究手法を用いた学際的な研究が遂行可能となり、世界に類をみないスケールの大きい研究所への発展が期待される。

3. 研究所の組織

神経研究所は所長 1 名、研究職 48 名から成り、14 部 36 室及び実験動物管理室、霊長類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 2～3 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

け研究者，脳科学研究リサーチレジデント，科研費研究者，更に，研究生，研究見習生，併任研究者，客員研究者などを加えると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制度が開始されている．

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，フランス，イタリア，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22年度末までにこの制度により採用された室長は33名にのぼり，研究所の活性化に多いに貢献している．

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，Proc Natl Acad Sci USA, 107(50): 21731-21736, 2010(神経薬理研究部)，Ann Neurol. 68(6): 845-854, 2010(疾病研究第二部)が選ばれた．また研究成果発表会の際には，口頭発表部門の最優秀研究発表賞には「視神経脊髄炎における plasmablasts」(免疫研究部)，優秀研究発表賞には「凝集阻害分子を用いたポリグルタミン病に対する治療法開発の試み」(疾病研究第四部)，又，ポスター発表部門では「ホスファチジルコリン合成酵素 CHKB 変異により先天性筋ジストロフィーが引き起こされる」(疾病研究第一部)，「大脳皮質機能領野の発生・進化原理の解明」(病態生化学研究部)，更に，将来への期待賞には「Ptf1a 遺伝子改変マウスを用いた視床下部の発生および機能の解析」(病態生化学研究部)が選ばれた．これらの表彰制度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．これはセンター内部の企画医療研究課の知財担当部所のバックアップ体制に負うところが大きいである．

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，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23年3月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
所 長 高坂 新一

2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）



平成 22 年度の計

	職名	神経研究所
定員	所長	1
	部長	11
	管理室長	2
	室長	34
	研究員	1
	小計	49
非常勤	流動研究員	45
	その他	72
	小計	117
合計		166

※神経研究所長は理事との併任

3. 平成22年度 神経研究所構成員 (表2)

部	室	長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員	科 研 助 手	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 員 習 生	研 究 履 上
疾病研究第一部 西野 一三	林 由紀子 野口 悟	南 成祐 大矢 寧	松田 知栄 作田 亮一 平澤 恵理 水野 裕司 村上 信行 杉江 和馬 川口 頼司 五野 眞久 高橋晋一郎 (22.5.10～) 桑名 正隆 (22.5.17～) 遠藤 剛 (22.5.24～) 高野和儀 (22.5.24～) 鈴木 重明 (22.12.20～) 竹島 浩 (23.2.1～)	本田 真也 毛塚 柁子 三橋 弘明 May Christine V. Malicdan (23.2.1～)	金子 加奈子 松田 悠 May Christine V. Malicdan (～23.1.31)	岩沢 和 大西 美恵子 久禮 友里子 船渡 文子 吉川 具美 (～22.4.30) 加賀 志保 (22.2.15～) 小林 朝美 (22.4.12～) 二木 晴美 (22.8.1～) 郡 久恵 (22.8.9～) 矢島 美佳子 (22.9.1～)				○久野 かほる ○小川 恵 ○石崎 律子	大熊 彩 三橋 里美 安田 裕澄 村上 てるみ 富永 佳代 徳富 智明 石志潤 岡田 麻里 曾根 薫 鮎澤 薫 漆葉 尊典 門間 一成 北 史子 園谷 理恵 秋山 千枝子 佐藤 孝俊 服部 文子 (～22.6.30) 杉浦 智子 菅野 良子 (22.5.10～) Anna cho (22.6.1～) 宮本 滌子 (22.6.1～) 緒方 一智 (22.8.18～) 尾内 幸子 (22.10.1～) El Sherif,Rasha Mahamoud (22.10.1～ 11.30) 土居 正知 (22.10.7～) 石山 昭彦 (22.11.24～) 後藤 昌英 (22.11.24～) Waisayarat, Jariya (22.12.1～) 喜屋武 珠美 (22.12.15～) 古戎 道典 (22.12.15～) 柳 一夢 (22.12.15～) 大澤 菜摘 (23.1.1～) 竹島 美幸 (23.2.1～) 西田 真佐子 (23.2.1～) Orestes E. Solis (23.3.1～) ○百田 敏治		

部	長	室	長	研 究 員	併 任 研 究 員	客 員 研 究 員	流 動 研 究 員	科 研 費 研 究 員	科 研 助 手	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
疾病研究第二部 後藤 雄一	伊藤 雅之 井上 健			朝田 隆 久保田 健夫 中田 和人 水口 雅 松本 浩	稲垣 真澄 井上 祐紀 小牧 宏文 斎藤 義明 中川 栄二 中澤 一治 肥田 昌子 佐藤 有希子 (23.1.1.1～)	高山 英之 (22.6.1～) 和賀 央子 伊藤 亨子 (22.10.1～) 邊見 智恵子 (22.12.1～)	有馬 恵里子 加藤 万由子 (～22.10.31) 坂元 綾子 (～22.7.31) 武井 淳子 藤井 八重子 余 嘉華 (～22.9.30) 南 久美子 (～22.6.30) 熊谷 昭六 (～22.6.30) 伊藤 亨子 (～22.9.30) 大久保 宇啓 (22.9.6～)	園池 芳子		金子 勲 竹田 武弘 ○大科 京子 ○渡邊 莊子 ○恩藤由美子 ○深野 由枝	江添 仁美 陸飽 隆 刑部 真吾 北村 真文 柳原 崇文 出口 真美子 渡邊 真紀子 駒柄 小百合 大澤 麻記 喜多 俊二 斎藤 賢志 竹下 絵里 松田 芳樹 山下 典生 赤松 智久 渡辺 基子 (22.5.1～6.30) 青木目 信 (22.7.1～) 沼田 有里佳 (22.10.1～) 細川 志帆 (22.11.1～12.31)			

部	長	室	長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研究費研究員	科研究助手	センタ 研究助手	訪問研究員	外來研究員 ○補助員	研究 ○研究見習生	研究 ○研究見習生	研究 ○研究見習生
疾病研究第三部 功刀 浩	服部 功太郎 沼川 忠広 太田 深秀	尾園 祐二 樋口 重和 飯嶋 良味 長谷 都	千葉 秀一 堀 弘明 若林 千里 藤井 崇	安達 直樹 松尾 淳子 古賀 寛恵 山本 宣子	川本 由美子 木下 裕紀子 橋倉 都 田中 治子 大島 翔子 大部 駿子 (22.8.1～) (22.11.10～)								石田 一希 篠山 大明 平石 敦子 岡村 滋子 寺石 俊也 後藤 恵里 (22.4.12～) 林 響子 (22.4.12～9.30) 谷 俊輝 (22.4.12～) 武田 英彦 (22.8.1～) 佐藤 恵美 (22.8.1～) 稲井 彩 (22.10.1～) 長島 杏那 (22.10.1～) 植田 珠代 (22.10.26～) 藤井さやか (22.12.14～) PARISOT Josephir (23.1.12～) 友森 貴裕 (23.1.12～) ○野上 英 (22.7.1～)		

部	長	室	長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員	科研助手	センター 研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究 ○研究員 ○研究生	研究 ○研究員 ○研究生	研究 ○研究員 ○研究生
疾病研究第七部 本田 孝	花川 隆 森本 雅子			福井 裕輝	義一 宇川 理英子 大須 祥雅 片桐 克之 坂井 律子 宮本 順 八木 玲子 田中 悟志 森口 央基 河合 徳枝 (22.12.1～) 仁科 工三 (22.12.1～)	小俣 圭 (～22.10.31) Charles Sayo DaSalla 細田 千尋 田中 智子	上野 修 小俣 圭 (22.11.1～)	藤原 有葉 (22.6.1～)	赤迫 こずえ				藤原 有葉 (～22.5.31) 権藤 元治 吉村 奈津江 武田 湖太郎 持永 新 兒玉 直樹 笠原 和美 相原 孝次 設楽 仁 矢田端清美 (22.7.1～) 北 佳保里 (22.5.1～)	藤原 有葉 (～22.5.31) 権藤 元治 吉村 奈津江 武田 湖太郎 持永 新 兒玉 直樹 笠原 和美 相原 孝次 設楽 仁 矢田端清美 (22.7.1～) 北 佳保里 (22.5.1～)	
病態生化学研究部 星野 幹雄	増山 典久 井上 高良 田谷 真一郎				中村 俊 長岡 麻衣 (22.4.13～)	早瀬 ヨネ子 堀 啓 山田 真弓		梅田 陽子 (22.9.1～)	高山 明美			○浅見 淳子	寺川 洋平 江草 早紀 瀬戸 裕介 小柴 満美子 藤山 知之 大輪 智穂 井上 由紀子 ○西原 有紀 ○吉野 真恵 (23.3.22～)		
微生物研究部 一戸 紀孝 (22.7.1～)	藤井 秀太 鈴木 航 (22.10.1～) 須藤 文和 (23.2.1～)				有村 奈利子 (22.8.1～) 谷 利樹 (22.8.1～) 浅野 義哉 (22.8.1～) 鈴木 航 (22.8.1～9.30) 渡我部 昭哉 (22.8.1～) 須藤 文和 (23.1.1～1.31)	坂野 拓 (22.10.1～)	鈴木 真子 (22.12.1～)	糸島 靖子 (22.8.16～) 境 和久 (22.11.1～)					坂野 拓 (22.8.9～9.30) 小賀 智文 (22.10.1～)		
代謝研究部 坊刀 浩	内野 茂夫 大澤 圭子				赤澤 智宏 井上 和秀 奥野 孝枝 高松 研 中嶋 一行	和賀 央子 (～22.5.31) 佐柳 友規 浅野 弘嗣			鈴木 恵理 加藤 祐子 (～23.1.4) 土屋 明子 (23.1.17～)			○中村 泰子 ○伊崎 泰美子 (～22.7.16) ○出蔭 玲子 (22.7.20～)			
免疫研究部 山村 隆	三宅 幸子 荒浪 利昌 大木 伸司			林 幼依 佐久間 啓 (～22.6.30)	佐藤 雅一 田川 朝子 宮本 勝一 高橋 和也 尾上 祐行 (22.11.1～)	市川 大樹 (～22.5.31) 宮崎 雄生 (～22.8.31) 吉村 元 佐久間 啓 (22.7.1～) 小澤 智子 (22.11.1～)	小澤 智子 (～22.10.30) 水野 美歩 山口 広美 Gabriele Di Comite 任海 千春 佐賀 亮子 Benjamin J.E.Raveney (22.5.1～) 能登 大介 (22.7.1～9.30)	山田 久美子 (22.9.1～)			○中村 泰子 ○伊崎 泰美子 (～22.7.16) ○出蔭 玲子 (22.7.20～)	小口 翔 千原 典夫 富田 敦子 野口 真行 門脇 淳 能登 大介 (～22.6.30)			

部	長	室	長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員	科 研 助 手	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 員 習 生	研 究 履 上
神経薬理研究部 木村 英雄	北條 浩彦 渋谷 典宏						三上 義礼 大岡 貴美子 高橋 理貴			木村 由佳 小林 さゆり 厚原 陵子 (22.7.15～)		枝 亜希子		
遺伝子疾患治療 研究部 武田 伸一	今村 道博 鈴木 友子 岡田 尚巳 永田 哲也			石井 亜紀子 亀谷 修平 中村 昭則 西村 亮平 土方 真捷 森田 宗一朗 藤井 洋子 山本 邦比古 湯浅 勝敏 横田 俊文	青木 吉嗣 (～22.10.31) 岡田 浩典 小林 正典 清水 裕子 喜納 裕美 (～22.11.23) 喜納 裕美 (22.12.1～)	王 博 小野 悠介 (～22.6.30) 千代 智子 喜納 裕美 (～22.11.30) 川口 奈奈子 青木 吉嗣 (22.11.1～) 増田 智	眞嶋 寿子 (22.7.1～10.31)		若月 明香 (22.7.15～)	Urs Rüegg (22.10.17～10.30)	笠原 優子(学振) 小野 悠介 (22.7.1～) ○藤野 栄子 ○竹内 和子 ○中川 良子 ○星野 久美 ○江沼 裕子 (22.4.5～) ○中村 美穂 (23.1.12～)	伊藤 尚基 木村 直順 鈴木 公一 高橋 永幸 林地 のぞみ 弓削田 直子 有村 純暢 兼光 宏典 齊藤 崇 高野 裕史 谷端 淳 堀内 真千子 福田 正裕 ○中島 龍介 ○齊藤 圭介 (23.2.14～3.11) ○白井 エリオ (23.2.14～3.11) ○星野 優美 (23.2.14～3.11)	眞嶋 寿子 (～22.6.30)	
モデル動物開発 研究部 関 和彦	石橋 英俊 泉 明宏 (～22.8.31) 中原 潔			内田 信也 中村 武樹 (～22.3.31) 鈴木 隆文 泉 明宏 (22.9.1～) 古江 秀昌 (22.12.15～) 歌 大介 (22.12.15～)	本橋 秀之 金 祉希 丹野 順子 (～23.3.31)				荒木 明子 三村 京子 福田 百合子 (～23.3.10) 平野 綾子			大矢 知敏 佐々木 千香	正水 芳人 小倉 太郎 (22.7.1～) 矢口 博彬 (23.1.1～)	
室長兼管理室	関 和彦(併任)													
実験動物管理室	高橋 明男 (～22.9.30) 荒木 敏之 (22.10.1～12.31) 玉井 淑貴 (23.1.1～)						山本 和弘			田村 澄子 片山 幸枝				
ラジオアイソトープ 管理室	橋戸 和夫			水野 英哉 (22.6.1～)			岸 宗一郎			西村 桂子 石田 浩子 新田 悦子				
所長室	今澤 正興	小島 依子	馬場 公惠											

4. 平成22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22年			
6.23	鈴木 隆文 東京大学大学院情報理工学系 研究科 講師	神経インターフェースによる次世代義手システムの開発	モデル動物開発研究部
7.6	Professor David J. Lefer Emory University School of Medicine	Cardioprotective Actions of the Endogenous Gaseous Signaling Molecules Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide	神経薬理研究部
8.3	塚本 尚 ジョンスホプキンス大学医学部	総合失調症治療薬としてのD・アミノ酸化酵素阻害剤の創薬研究	疾病研究第四部
8.9	吉澤 匡人 メリーランド大学生物学研究科	測線系の昂進によってもたらされた洞窟魚新規行動の進化	病態生化学研究部
8.19	ジョゼフ・デュラック教授 ジャジロニアン大学	Role of Nrf2 and heme oxygenase-1 in Parkinson's disease	神経薬理研究部
9.6	ロバート・ホイカローズ博士 ワシントン大学医学部	Pattern formation in enteric nervous system development : Building a complex nervous system and human disease mechanisms. 腸管神経系の発生におけるパターン形成と疾患との関連	疾病研究第五部
9.16	Bert A. 't Hart 教授 Dept. Immunobiology Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk, The Netherlands	疾患モデル動物としてのマーマセット Modeling the pathogenesis of multiple sclerosis in marmosets	神経研究所長室
	Eberhard Fuchs 教授 Eberhard Fuchs and Kerstin plassmann, Clinical Neurobiology Laboratory, German Primate Center, Leibniz Institute for Primate Research, Göttingen, Germany	Novel approach for remote registration of EEG, core body temperature and activity in common marmoset monkeys	
	David H. Abbott 教授 Dept Obstet & Gynecol, Wisconsin National Primate Resch Ctr., Madison, WI, USA	Sexual and affiliative behavioral changes induced by flibanserin and the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT in male-female marmoset pairs	

9.29	ヨラム・フェルドン教授 スイス連邦工科大学チューリッヒ校	Studying prenatal immune activation effects on abnormal brain and behavioral development in experimental rodent models 胎生期の免疫活性化が生後脳機能発達や精神疾患発症に及ぼす影響：齧歯類での検討	疾病研究第四部
10.1	ゾハール・アルゴフ教授 ステラ・ミトラニ・ローゼンバウム教授 ハダサーヘブライ大学	封入体ミオパチーの病態解明と治療法開発	疾病研究第一部
10.8	ハンス・ゲーベル名誉教授 マインツ大学	タンパク質蓄積性ミオパチーの病態解明と治療法開発	疾病研究第一部
10.18	ケビン・フラニガン教授 オハイオ州立大学	エクソンスキッピングによるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療戦略	疾病研究第一部
10.20	ジゼル・ボン博士 フランス・マイオロジー研究所	Laminopathies affecting the striated muscles: from gene defects to possible pathophysiological mechanisms ラミノパチーによる骨格筋障害	疾病研究第一部
10.22	ウルス・ルーグ博士 スイス ジェネーブ大学	A Pharmacological Strategy to Treat Duchenne Muscular Dystrophy 筋ジストロフィーに対する薬理的治療を目指して	遺伝子疾患治療研究部
10.29	ハインツ・ユングブルート教授 ロンドン大学	RYR 関連ミオパチーの臨床型	疾病研究第一部
11.15	Julie Nigro 博士 コモンウェルス科学産業研究機構	Understanding the pathogenesis of Alzheimer's disease and designing neuro-protective therapeutic interventions by developing an in vitro model of the blood-brain barrier. 血液脳関門のインビトロモデルによるアルツハイマー病態の理解と神経保護治療の設計	疾病研究第六部
11.30	清水 義憲弁理士 創英国際特許法律事務所	精神・神経・筋疾患に関連する特許獲得戦略	遺伝子疾患治療研究部
12.15	細山 徹 博士 ウィスコンシン大学 朝倉 淳 博士 ミネソタ大学	遺伝子改変モデルマウスを用いた横紋筋肉腫治療の試み 筋衛星細胞のリプログラミングと血管ニッチー筋ジストロフィーの新しい治療展開	遺伝子疾患治療研究部

平成 23 年	サーマン M. ウィラー 博士 ロチェスター大学	Protein displacement therapy for myotonic dystrophy	
1.20	柳 茂 教授 東京薬科大学・生命科学部・分 子生化学研究室	ミトコンドリアダイナミクスと神 経疾患	疾病研究第五部
3.3	柳澤 純 博士 筑波大学生命領域学際研究セン ター	核小体の新規機能とエネルギー代 謝	疾病研究第五部
2.22	野村 淳 先生 ジュンズホプキンス大学医学 部, 精神医学・行動科学部門	遺伝子および疫学に基づく精神疾 患モデル動物の解析	疾病研究第四部

○国際セミナー 19 件

○神経研究所セミナー 6 件

5. 平成 22 年度 神経研究所研究発表会 (第 32 回) (表 4)

平成 23 年 5 月 9 日 (月) 10 日 (火)

研究所 3 号館セミナールーム

平成 22 年度研究発表会は、当初平成 23 年 3 月 15 日、16 日に予定されていたが、東日本大震災の影響により平成 23 年 5 月に延期して開催した。

<口頭発表>

平成 23 年 5 月 9 日 (月)

09:00 ~ 09:10 開会の辞 神経研究所所長 高坂 新一

09:10 ~ 09:40 病態生化学研究部

イハラてんかんラットの表現型の解析

○早瀬 ヨネ子, 山田 真弓, 西原 有紀, 境 和久¹, 一戸 紀孝¹,
増山 典久, 田谷 真一郎, 星野 幹雄

¹ 微細構造研究部

09:40 ~ 10:10 代謝研究部

自閉症関連分子 Shank3 異常に基づいた広汎性発達障害の
神経病態の解明をめざして

○内野 茂夫, 浅野 弘嗣, 和賀 央子¹, 伊藤 雅之¹, 後藤 雄一¹,
高坂 新一

¹ 疾病研究第二部

10:10 ~ 10:40 微細構造研究部

マカカ属サル大脳皮質におけるスパイン新生と刈り込みの生後発達過程

○小賀 智文¹, Guy N. Elston², 藤田 一郎¹, 一戸 紀孝

¹ 大阪大学大学院 生命機能研究科, ² Centre for Cognitive Neuroscience

10:40 ~ 11:10 疾病研究第三部

ストレスホルモンが減少させる脳由来神経栄養因子の機能を
回復させる因子

○沼川 忠広, 安達 直樹, 千葉 秀一, 大島 淑子, 橋戸 和夫¹,
功刀 浩

¹ ラジオアイソトープ管理室

11:10 ~ 11:20 休憩

11:20 ~ 11:30 実験動物管理室

小型実験動物施設 現状と今後について

○玉井 淑貴

11:30 ~ 12:00 疾病研究第五部

軸索変性は選択的なタンパク質分解を介して制御される
リン酸化シグナルにより進行する
○若月 修二, 齋藤 文典, 荒木 敏之

12:00 ~ 12:30 遺伝子疾患治療研究部

9型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔への
遺伝子導入と免疫寛容の誘導
○喜納 裕美, 弓削田 直子¹, 岡田 浩典, 笠原 優子, 千代 智子,
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

12:30 ~ 13:00 疾病研究第一部

筋疾患の病態解明を目指したメダカの利用
○三橋 弘明, 藤田 深里¹, 安田 裕隆¹, 林 由起子, 野口 悟,
埜中 征哉, 川上 厚志¹, 工藤 明¹, 西野 一三
¹東京工業大学大学院 生命理工学研究科

平成 23 年 5 月 10 日 (火)

09:00 ~ 09:30 疾病研究第七部

自発脳波の発生機構: EEG-fMRI 同時計測
○小俣 圭, 森本 雅子, 花川 隆, 本田 学

09:30 ~ 10:00 疾病研究第二部

ヒト発達脳および滑脳症の脳皮質構築: 免疫組織学的解析
齋藤 貴志¹, 榊原 崇文¹, 後藤 雄一, ○伊藤 雅之
¹国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

10:00 ~ 10:30 モデル動物開発研究部

霊長類脳への光遺伝学手法の導入へ向けて
○中原 潔, 正水 芳人, 岡田 尚巳¹, 川崎 圭祐², 石橋 英俊,
武田 伸一¹, 長谷川 功², 関 和彦
¹遺伝子疾患治療研究部, ²新潟大学医学部生理学第一教室

10:30 ~ 10:40 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

10:40 ~ 10:50 休憩

10:50 ~ 11:20 免疫研究部

視神経脊髄炎における plasmablasts の役割

○千原 典夫, 荒浪 利昌, 佐藤 和貴郎, 宮崎 雄生, 三宅 幸子,

¹岡本 智子, ¹小川 雅文, 山村 隆

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

11:20 ~ 11:50 神経薬理研究部

H₂S は網膜視細胞を光障害から保護する

○三上 義礼, 渋谷 典広, 木村 由佳, 永原則之¹, 山田 雅弘²,

木村 英雄

¹ 日本医科大学, ² 理化学研究所脳科学総合研究センター

11:50 ~ 12:20 疾病研究第四部

凝集阻害分子を用いたポリグルタミン病に対する治療法開発の試み

○ポピエル 明子, 山根 宏志, 武内 敏秀, 藤田 寛美, 山本 和弘¹,

村松 慎一², 戸田 達史³, 和田 圭司, 永井 義隆

¹ 実験動物管理室, ² 自治医科大学 神経内科学, ³ 神戸大学 神経内科学/分子脳科学

12:20 ~ 12:40 疾病研究第六部

BACE1 のパルミトイル化が脂質ラフト局在・βアミロイド産生に及ぼす影響

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

¹ 筑波大学医学部 神経内科, ² 東京都精神医学総合研究所

<ポスター発表>

研究所 3 号館 1 階ロビー, 研究所本館 第二会議室

疾病研究第一部

エレクトロポレーション法を用いた変異ミオティリンの解析

○毛塚 悦子, 林 由起子, シェリー シェラビー, 三橋 弘明, 野口 悟, 埜中 征哉, 西野 一三

ホスファチジルコリン合成酵素 CHKB 変異により先天性筋ジストロフィーが引き起こされる

○三橋 里美, 大熊 彩, Beril Talim¹, 唐橋 美奈子², 幸村 知子², 青山 智英子³,

栗原 まな⁴, Ros Quinlivan⁵, Caroline Sewry⁵, 三橋 弘明, 後藤 加奈子, Burcu Koksal¹, Gulsev Kale¹, 池田 和貴⁶, 田口 良⁶, 野口 悟, 林 由起子, 埜中 征, Roger B Sher⁷, 杉本 博之³, 中川 靖一², Gregory A Cox⁷, Haluk Topaloglu¹, 西野 一三

¹ Department of Pediatrics, Hacettepe Children's Hospital, ² 北里大学薬学部, ³ 独協医科大学学生化学講座, ⁴ 神奈川リハビリテーションセンター小児科, ⁵ Dubowitz Neuromuscular Centre, Great Ormond Street Hospital, ⁶ 東京大学医学部メタボローム寄付講座, ⁷ The Jackson Laboratory

疾病研究第二部

小胞体ストレスを標的とした Pelizaeus-Merzbacher 病に対する治療薬の確立

○守村 敏史, 沼田 有里佳, 有馬 恵里子, 後藤 雄一, 井上 健

Lon プロテアーゼの TFAM 選択的分解による mtDNA 転写安定化機構

○松島雄一, 後藤雄一, Laurie S. Kaguni¹

¹ ミシガン州立大学生化学分子生物学部

疾病研究第三部

フェンサイクリジンによる BDNF の分泌抑制は, 興奮性シナプスの減少を引き起こす

○安達 直樹¹, 沼川 忠広¹, 千葉 秀一¹, 熊丸 絵美¹, 伊丹 千晶², 仙波 りつ子³,
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

Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine

○ Chisato Wakabayashi, Tadahiro Numakawa, Midori Ninomiya, Shuichi Chiba,
Hiroshi Kunugi

統合失調症における視床下部-下垂体-副腎系機能: 低用量デキサメタゾン抑制テストによる検討

○堀 弘明, 寺石 俊也, 篠山 大明, 藤井 崇, 石川 正憲¹, 功刀 浩

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院

疾病研究第四部

扁桃体ニューロン回路の研究 —カテコールアミンによる GABA 性介在ニューロンの活性化—

○宮島 萌子, 山田 大輔, 尾崎 眞¹, 和田 圭司, 関口 正幸

¹ 東京女子医大麻酔科

神経細胞に存在する UCH-L1 の細胞外分泌

○紺谷 千穂, 畑中 悠佑, 藤原 悠紀¹, 内田 健康¹, 永井 義隆, 和田 圭司, 株田 智弘

¹ 早稲田大学理工学部

疾病研究第五部

I 型糖尿病モデルマウスの骨格筋において Sirt1 の過剰発現が与える影響の解析

○高田 仁実, 荒木 敏之

代謝型グルタミン酸受容体を介したシュワン細胞の分化制御

○齋藤 文典, 荒木 敏之

疾病研究第六部

TDP-43 の細胞内局在に対する疾患関連変異の影響

○荒木 互, 本木 和美, 織田 彰子¹, 久米 秀明, 北條 浩彦², 玉岡 晃¹

¹筑波大学神経内科, ²神経薬理研究部

疾病研究第七部

経頭蓋直流電気刺激を用いた線条体細胞外ドパミン濃度の調節

○田中 智子, 高野 裕治¹, 田中 悟志², 花川 隆, 廣中 直行¹, 小林 和人³, 本田 学

¹NTT コミュニケーション科学基礎研究所, ²生理学研究所, ³福島県立医科大学

数の認知処理に対する経頭蓋直流電気刺激の影響

○笠原 和美, 田中 悟志¹, 花川 隆, 渡邊 克巳², 本田 学

¹生理学研究所, ²東京大学先端科学技術研究センター

病態生化学研究部

大脳皮質機能領野の発生・進化原理の解明

○井上 高良, 井上 由紀子, 浅見 淳子, 寺川 洋平¹, 江草 早紀¹, 星野 幹雄

¹早稲田大学 先進理工学院研究科 電気・情報生命専攻

小脳抑制性神経細胞の生み分けを制御する分子機構の研究

○瀬戸 裕介¹, 増山 典久, 竹林 浩秀², 池中 一裕³, 石渡 信一¹, 星野 幹雄

¹早稲田大学大学院, ²熊本大学大学院, ³自然科学研究機構生理学研究所

Ptf1a 遺伝子改変マウスを用いた視床下部の発生および機能の解析

○藤山 知之, 長岡 麻衣¹, 川口 義弥², 鍋島 陽一², 星野 幹雄

¹埼玉医科大学医学部, ²京都大学医学部

微細構造研究部

神経回路形成における規則性と特異性を制御する分子機構

○須藤 文和, 大隅 典子¹, 藤澤 肇², 一戸 紀孝

¹東北大学医学研究科発生発達神経科学, ²名古屋大学

大脳皮質における情報処理過程の解明にむけて—マーモセット大脳皮質における視聴覚情報統合

○坂野 拓, 一戸 紀孝, Kathleen S. Rockland¹, 小松 英彦^{2,3}

¹RIKEN-MIT Center for Neural Circuit Genetics, Massachusetts Institute of

Technology,

² 生理学研究所感覚認知情報研究部門, ³ 総合研究大学院大学

代謝研究部

ALS モデルラットにおける顔面神経引き抜き損傷後の運動ニューロン脆弱性に関与するミクログリアの機能の解析

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

¹ 東北大学院・医・神経内科, ² 国立精神・神経医療研究センター病院

免疫研究部

多発性硬化症髄液リンパ球の特性

○富田 敦子³, 荒浪 利昌¹, 佐藤 和貴郎, 林 幼偉^{1,2}, 小川 雅文^{1,2}, 岡本 智子^{1,2},
村田美穂², 山村 隆¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 MS センター, ² 国立精神・神経医療研究センター
病院神経内科, ³ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

神経薬理研究部

Identification of triplet repeat disease-causing alleles by a novel pull-down method and disease-causing allele specific silencing by RNAi

○ Masaki Takahashi¹, Shoko Watanabe¹, Miho Murata^{2,1}, Hirokazu Furuya³,
Ichiro Kanazawa^{1,2}, Keiji Wada¹, Hirohiko Hohjoh¹

¹National Institute of Neuroscience, NCNP, ²National Center Hospital, NCNP,

³Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka

遺伝子疾患治療研究部

IL-10 欠損 mdx マウスの作出と病態解析

○笠原 優子, 喜納 裕美, 岡田 浩典, 岡田 尚巳, 武田 伸一

Impact of age on the generation and re-differentiation of iPSCs derived from mdx muscle at different ages

○ Bo Wang, Naoki Ito, Yusuke Ono, Nanako Kawaguchi, Yuko Miyagoe-Suzuki,
Shinichi Takeda

モデル動物開発研究部

マーモセット卵巣凍結保存の試み

○本橋 秀之, 石橋 英俊

随意運動の発現・制御における末梢感覚入力のゲーティング

○金 祉希, 関 和彦

実験動物管理室

遺伝子改変マーモセット作製を目的とした精巣由来精子幹細胞培養

○山本 和弘, 公文 麻美¹, 中垣 慶子¹, 和田 圭司¹, 岡田 尚巳², 岡田 浩典²
石橋 英俊³

¹ 疾病研究第四部, ² 遺伝子疾患治療研究部, ³ モデル動物開発研究部

ラジオアイソトープ管理室

筋分化時における分泌型 microRNA の量的変化とその意義

○岸 宗一郎, 永田 哲也¹, 青木 吉嗣¹, 山本 和弘², 武田 伸一¹, 橋戸 和夫

¹ 遺伝子疾患治療研究部, ² 実験動物管理室

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

(併任研究員) 大矢 寧, 南 成祐

(客員研究員) 松田知栄, 作田亮一, 杉江和馬, 平澤理恵, 水野裕司, 村上信行
川口鎮司, 五野貴久, 高橋晋一郎, 桑名正隆, 遠藤 剛, 高野和儀,
鈴木重明, 竹島 浩

(流動研究員) 本田真也, 三橋弘明, 毛塚悦子

(科研費研究員) 金子加奈子, 松田 悠

(科研費研究助手) 岩沢 和, 加賀志保, 吉川具美, 大西美恵子, 久禮友里子, 船渡文子,
小林朝美, 二木晴美, 郡 久恵, 矢島美佳子

(外来研究員) May Christine Vergara Malicdan (但し H23.2.1 より流動研究員)

(外来研究補助員) 小川 恵, 久野かほる, 石崎律子

(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, 徳富智明, 圓谷理恵, 佐藤孝俊, 北 史子, 漆葉章典,
安田裕隆, 石 志鴻, 服部文子, 杉浦智子, 管野良子, 宮本潔子, Anna Cho,
緒方一智, 尾内幸子, 土居正和, 石山昭彦, 後藤昌英, 趙一夢, 大澤菜摘,
喜屋武珠美, 古戎道典, 竹島美幸, 西田真佐子, RashaMahmoud, El Sherif,
Jariya Waisayarat, Orestes E.Solis

(研究生見習) 百田紘治

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遠位型ミオパチーの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。これまでに、我々は、GNE 遺伝子の変異による DMRV 患者細胞ではシアルル化が低下していること、この低シアルル化は 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。さらに、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、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 治療に有用であることを示してきた。この結果に基づき、本年度、東北大学病院において第 1 相試験が行われるに至った。また基礎研究レベルでは、骨髄移植によるシアル酸補充や、より高いシアル酸増強効果を示す薬剤の同定を行い学会発表を行った。

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。特に本年度は、A 型ラミンの Ser458-リン酸化特異的抗体の作成に成功し、A 型ラミンの Ig ドメインに変異のあるミオパチー患者筋で特異的に染色されることを見いだした。このことは、A 型ラミン S458 のリン酸化が病態に深く関わっていることを示唆しているとともに、現在シークエンス解析以外に有効な診断方法のないラミン病に対して、本抗体を用いることで患者スクリーニングが可能になる可能性を示唆するものである。

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、ミトコンドリア形態異常を伴う新たな先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子が CHKB であることを同定して世界筋学会で発表し、Myology of the Year 賞に選ばれた。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すとともに、国内外の研究機関との共同研究を幅広く進めている。また、新たな実験動物として、メダカを用いた研究を開始している。

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 (2010 年は 634 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

ジトリー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いき、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

日本神経学会の代議員、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・神経疾患研究開発費」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。

日経バイオテク ON-LINE (2010.5.25 掲載), Medical Tribune Pro (2010.5.25 掲載), TBS「ニュース23」(2010.8.30 放映), 日経産業新聞 日刊第 9979 号 (2010.9.6 掲載), 産経新聞 日刊第 24386 号 (2010.10.24 掲載), Medical Tribune (2010.11.11 掲載)

5) その他

国際学術誌 Neuromuscular Disorders の Associate Editor (西野)・Editorial Board (林) 及び Therapeutic Advances in Neurological Disorders の Editorial Board (西野), Experimental and Therapeutic Medicine の Editorial Board (野口) 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) Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi YK, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. Nature 464: 1313-1319, Apr, 2010
- 2) Tominaga K, 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, Apr, 2010
- 3) 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 skeletal muscle. Biochem J 427: 171-178, Apr, 2010
- 4) 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, Apr, 2010
- 5) Kim H, Cho A, Lim BC, Kim MJ, Kim KJ, Nishino I, Hwang YS, Chae JH: A 13-year-old girl with proximal weakness and hypertrophic cardiomyopathy with danon disease. *Muscle Nerve* 41: 879-882, Jun, 2010
 - 6) Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Tomiyama H, Ishikawa S, Yoshino H, Minami N, Smith DI, Lesage S, Aburatani H, Nishino I, Brice A, Hattori N, Tsuji S: Mechanisms of Genomic Instabilities Underlying Two Common Fragile-Site-Associated Loci, PARK2 and DMD, in Germ Cell and Cancer Cell Lines. *Am J Hum Genet* 87: 75-89, Jul, 2010
 - 7) Ishii K, Komaki H, Ohkuma A, Nishino I, Nonaka I, Sasaki M: Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 32: 669-672, Aug, 2010
 - 8) Crotzer VL, Glosson N, Zhou D, Nishino I, Blum JS: LAMP-2-deficient human B cells exhibit altered MHC class II presentation of exogenous antigens. *Immunology* 131: 318-330, Nov, 2010
 - 9) Mitsuhashi H, Hayashi YK, Matsuda C, Noguchi S, Nishino I: Specific phosphorylation on Ser 458 of A-type lamins in LMNA-associated myopathy patients. *J Cell Sci* 123: 3893-3900, Nov, 2010
 - 10) Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino Y, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Reversible infantile respiratory chain deficiency: A clinical and molecular study. *Ann Neurol* 68: 845-854, Dec, 2010
 - 11) Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, Yis U, Maisonobe T, Stojkovic T, Wallgren-Pettersson C, Laugel V, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, Nishino I, Laporte J: Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta Neuropathol* 121: 253-266, Feb, 2011
 - 12) 安田千春, 薬師寺祐介, 徳永 蔵, 原 英夫, 西野一三: 印環細胞癌に合併した全身性筋炎および亜急性感覚性ニューロパチーの1例. *臨床神経* 50: 246-251, Apr, 2010
 - 13) 近土善行, 森まどか, 林由起子, 大矢 寧, 佐藤典子, 西野一三, 村田美穂: 20歳代で歩行不能となった肢帯型筋ジストロフィー2M型の1症例. *臨床神経* 50: 661-665, Sep, 2010
- (2) 著書
- 1) Malicdan MC, Nishino I: Central Core Disease. *Gene Reviews* (編集: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K), University of Washington, Seattle, 5.11, 2010 改訂版.
 - 2) 徳富智明, 西野一三: ミトコンドリア病. *EBMに基づく脳神経疾患基本治療指針 後天性/先天性代謝疾患* (編集: 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫), メジカルビュー社, 東京, pp509-511, Jun, 2010
 - 3) 冨永佳代, 西野一三: 糖原病. *EBMに基づく脳神経疾患基本治療指針 後天性/先天性代謝疾患* (編集: 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫), メジカルビュー社, 東京, pp520-522, Jun, 2010
 - 4) 西野一三: 神経原性と筋原性がある筋萎縮. *病気がみえる vol.7 脳・神経*, 医療情報科学研究所, メディック・メディア社, 東京, p170, Mar, 2011

- 5) 西野一三: Bunina 小体が特徴的 病理組織所見. 病気がみえる vol.7 脳・神経, 医療情報科学研究所, メディック・メディア社, 東京, p271, Mar, 2011
- 6) 林由起子: ジストロフィンの発現の程度による Duchenne 型・Becker 型筋ジストロフィーの病態. 病気がみえる vol.7 脳・神経, 医療情報科学研究所, メディック・メディア社, 東京, p305, Mar, 2011
- 7) 林由起子: 進行性の筋力低下や腓腹筋の仮性肥大 身体所見・症状・合併症. 病気がみえる vol.7 脳・神経, 医療情報科学研究所, メディック・メディア社, 東京, p306, Mar, 2011

(3) 総説

- 1) Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I: A preclinical trial of sialic acid metabolites on distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy, a sugar-deficient myopathy: a review. Ther Adv Neurol Disord. 3: 127-135, Apr, 2010
- 2) Liang WC, Nishino I: State of the art in muscle lipid diseases. ActaMyol 29: 351-356, Oct, 2010
- 3) Liang WC, Nishino I: Lipid Storage Myopathy. CurrNeurolNeurosci Rep 11: 97-103, Feb, 2011
- 4) 徳富智明, 西野一三: ミトコンドリア病. 内科 内科疾患の診断基準病型分類重症度 神経・筋 診断メモ南江堂, 東京, pp1398, May, 2010
- 5) 野口 悟, Malicdan MC, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーのモデルマウスと糖化合物による治療. BRAIN and NERVE 62: 601-607, Jun, 2010
- 6) 三橋里美, 川井 充: 筋疾患の分類と診断. からだの科学 265: 174-179, Jun, 2010
- 7) 門間一成, 西野一三: 神経・筋 ミオパチー. 内科 105: 1387-1390, Jun, 2010
- 8) 徳富智明, 西野一三: 周期性四肢麻痺. 内科 内科疾患の診断基準病型分類重症度 神経・筋 診断メモ 105: 1395, Jun, 2010
- 9) 本田真也, 西野一三: 筋疾患とオートファジー. BIO Clinica25: 42-46, Jul, 2010
- 10) 圓谷理恵, 西野一三: 小児難病を知る 先天性ミオパチー. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION19: 687-690, Jul, 2010
- 11) 西野一三: 遠位型ミオパチーの治療法開発. 難病と在宅ケア 各種難病の最新治療情報 16: 50-53, Jul, 2010
- 12) 圓谷理恵: 封入体筋炎. リウマチ科 炎症性筋疾患に関する最近の知見 45: 175-181, Mar, 2011

(4) その他 新聞等

- 1) 西野一三: 国立精神・神経医療研究センター, 超希少疾病の遠位型ミオパチーの新規治療法の臨床研究を計画. 日経バイオテク ON-LINE 5.25, 2010
- 2) 西野一三: この1年で大きく前進, 遠位型ミオパチーの実態解明 難治性疾患克服に向けた新制度が後押し. Medical Tribune Pro 5.25, 2010
- 3) 西野一三: 医の近未来 希少疾患から救え 遺伝子導き根治へ光. 日経産業新聞 日刊第 9979 号, 9. 6, 2010
- 4) 西野一三: 【医薬最前線】第4部 命と採算の狭間で (1) 立ちはだかる経済原理の壁. 産経新聞 日刊第 24386 号, 10.24, 2010

- 5) 西野一三: 難治性疾患の今 ~臨床のピットフォール~ 遠位型ミオパチー. Medical Tribune 11.11, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Recent advance in congenital muscular dystrophy. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 4.17, 2010
- 2) Hayashi YK: Molecular diagnosis by long range PCR. Best Practice Meeting Molecular Diagnosis of FSHD, Leiden, the Netherlands, 6.9, 2010
- 3) Noguchi S: Hereditary Inclusion Myopathy; Pathogenesis And Potential Treatment. NeuroTalk-2010 From Nervous Functions to Treatment, Singapore, 6.27, 2010
- 4) Nishino I: State of the art in muscle lipid diseases. World Federation of Neurology, XIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.19, 2010
- 5) Liang WC, Hayashi YK, Park YE, Mitsuhashi H, Arimura T, Bonne G, Noguchi S, Nishino I: Characterization of Emd^{-/-}/Lmna^{H222P/H222P} mice: focus on the heart. World Federation of Neurology, XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.19, 2010
- 6) Nishino I: Sialic acid supplementation for distal myopathy with rimmed vacuoles. Satellite Meeting XII International Congress on Neuromuscular Diseases, MUSCLE FATIGUE in NEUROMUSCULAR DISORDERS: Pathogenic Mechanisms and Treatment, Pisa, Italy, 7.23, 2010
- 7) Malicdan MC: Preclinical trial in GNE associated Myopathy. 13th International Conference on Biology and Chemistry of Sialic Acids, SIALOGLYCO 2010, Potsdam, Germany, 8.22, 2010
- 8) Nishino I: Sweetening the therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.14, 2010
- 9) Nishino I: RYR1 gene mutation in congenital myopathies. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
- 10) Hayashi YK, Shalaby S, Xiao X, Goto K, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: FHL1 gene mutation in congenital myopathies. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
- 11) Tominaga K, Tsuburaya R, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Congenital myopathy with extreme muscle immaturity. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
- 12) Komaki H, Nonaka I: Muscle imaging for differential diagnosis of pediatric neuromuscular disorders. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
- 13) Ishigaki K, Mitsuhashi S, Kuwatsuru R, Murakami T, Shishikura K, Suzuki H, Hirayama

- Y, Nonaka I, Oşawa M: High-density areas on muscle CT in childhood-onset Pompe disease are caused by excess calcium accumulation. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
- 14) Mori-Yoshimura M, Ohkuma A, Tominaga K, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Nakajima H, Matsumura K, Takamura A, Hashimoto K, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I: Clinicopathological features of Japanese centronuclearmyopathy harboring Dynamin 2 mutation. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
 - 15) Saito Y, Komaki H, Mitsuhashi S, Tominaga K, Tsuburaya R, Nishino I: Extramuscular manifestations in children with severe congenital myopathy due to ACTA1 gene mutations. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
 - 16) Ogata K, Tanabe H, Suzuki M, Yatabe K, Shigeyama T, Tamura T, Tominaga K, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Kawai M: ACTA1 gene mutation results in adult-onset quadriceps myopathy: a case report. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
 - 17) Mitsuhashi H, Fujita M, Yasuta H, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Kawakami A, Kudo A, Nishino I: Filamin C is required for the maintenance of sarcomere structure in medaka. NCNP International Symposium CONGENITAL MYOPATHIES: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT, Kodaira, Japan, 10.23, 2010
 - 18) Nishino I: Sialic acid supplementation therapy for DMRV/hIBM. 10th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Auckland, New Zealand, 2.26, 2011
 - 19) 西野一三: 26 年来の緩徐進行性の筋力低下と筋委縮を示す 58 歳男性. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 4.23, 2010
 - 20) 西野一三: 封入体筋炎とは? 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム, 神戸, 4.24, 2010
 - 21) 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. 第 51 回日本神経学会総会 日本神経学会 2009 年度学会賞受賞者招待講演, 東京, 5.20, 2010
 - 22) 西野一三: 遠位型ミオパチーの実態調査. 難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会 難治性疾患克服研究の成果と今後, 東京, 5.23, 2010
 - 23) 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. 第 28 回日本神経治療学会総会 神経治療の突破口 シンポジウム 1 「神経治療学のブレークスルー: 筋疾患の新規治療」, 横浜, 7.15, 2010

(2) 国際学会

- 1) Liang WC, Hayashi YK, Park YE, Mitsuhashi H, Arimura T, Bonne G, Noguchi S, Nishino I: Characterization of EMD- \pm /LMNA^{H222P/H222P} MICE. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 4.17, 2010
- 2) Shalaby S, Quinzii CM, Hayashi YK, Goto K, Nonaka I, Noguchi S, Hirano M, Nishino I: Novel FHL1 mutations in fatal and benign reducing body myopathy, rigid spine and

- myofibrillar myopathy. 20th Meeting of the European Neurological Society, Berlin, Germany, 6.19-23, 2010
- 3) Noguchi S, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Muscle atrophy in the DMRV/hIBM mouse model. World Federation of Neurology, XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.18, 2010
 - 4) Matsuda C, Kameyama K, Takehima H, Nishino I, Hayashi YK: Dysferlin C2A domain is important for association with MG53 (TRIM72) . World Federation of Neurology, XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.18, 2010
 - 5) Hayashi YK, Matsuda C, Nonaka I, Nishino I: Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. World Federation of Neurology, XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.18, 2010
 - 6) Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Funato F, Tokutomi T, Momma K, Nishino I: Sialic acid metabolites prevent the myopathic phenotype in the DMRV/hIBM mouse model. World Federation of Neurology, XII International Congress on Neuromuscular Diseases, Naples, Italy, 7.20, 2010
 - 7) Sugie K, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I: Clinicopathological features of autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF) . 17th International Congress of Neuropathology (ICN2010) , Salzburg, Austria, 9.11-15, 2010
 - 8) Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Noguchi S, Nishino I: Expression of cavin family members in skeletal muscle. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 9) Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Late-onset limb girdle muscular dystrophy type 2D (LGMD2D) . 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 10) Noguchi S, Malicdan MC, Nonaka I, Nishino I: Dual observation of single myofibers provide clue on dynamics of protein accumulation in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)-hereditary inclusion body myopathy (hIBM) mouse model. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 11) Toussaint A, Maurer M, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, Yis U, Maisonobe T, Stojkovic T, Laugel V, Echaniz-Laguna A, Blot S, Mandel JL, Tiret L, Nishino I, Laporte J: Amphiphysin 2 (BIN1) and triad defects in several forms of centronuclear myopathies. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 12) Keduka E, Hayashi YK, Shalaby S, Mitsuhashi H, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: In vivo electroporation is an effective method to reproduce pathological changes in myofibrillar myopathy. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 13) Mitsuhashi H, Fujita M, Yasuta H, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Kawakami A, Kudo A, Nishino I: Filamin C is required for the maintenance of sarcomere structure in medaka. 15th

- International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
- 14) Honda S, Noguchi S, Malicdan MC, Hayashi YK, Saftig P, Nishino I: Lamp-1 overexpression rescues cardiomyopathy in Lamp-2 deficient cells by correcting cellular lysosomal function. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010 .
 - 15) Ikeda C, Honda R, Komaki H, Sasaki M, Munteanu I, Ramachandran N, Minassian BA, Tsuburaya R, Hayashi YK, Nishino I: Congenital form of X-linked myopathy with excessive autophagy associated with VMA21 mutation. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 16) Kurashige T, Takahashi T, Kondo K, Nakamura T, Yamawaki T, Tsuburaya R, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto M: A case of X-linked myopathy with excessive autophagy: the first case in Japan. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 17) Momma K, Noguchi S, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Accumulation of poly-ubiquitinated protein and beta-amyloid is associated with rimmed vacuoles in Becker muscular dystrophy. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 18) Suzuki N, Aoki M, Tateyama M, Izumi R, Warita H, Itoyama Y, Mori-Yoshimura M, Kusaka H, Higuchi I, Kondo T, Uchino M, Kaji R, Nishino I: Prevalence of inclusion body myosis (IBM) in Japanese population. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 19) Tsuburaya R, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: High nonspecific esterase activity may be a good marker for vascular involvement in inflammatory myopathies. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 20) Tominaga K, Hayashi YK, Goto K, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, Miki T, Nishino I: Genetic, clinical, and pathological features of congenital fiber type disproportion in Japan. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 21) Mori-Yoshimura M, Momma K, Nakamura H, Oya Y, Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, Murata M, Nishino I: Natural course of distal myopathy with rimmed vacuoles (hereditary inclusion body myopathy) in Japan. The distal myopathy functional scale (DMFS) for assessment of clinical status. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 22) Tomimitsu H, Arai A, Murayama K, Shimizu J, Suzuki N, Nagata T, Aoki M, Mizusawa H, Tanaka K, Nishino I: DMRV and GNE mutations: genotype-phenotype correlation in 100 Japanese patients. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
 - 23) Oya Y, Nishino I, Kawai MK: Long-term measurement of muscle strength in distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV) . 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010

- 24) Sakai YS, Manabe Y, Fujii D, Kono S, Narai H, Omori N, Momma K, Nishino I, Abe K: Distal myopathy with rimmed vacuoles presenting with slow progression. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
- 25) Matsumoto H, Hayashi YK, Murakami T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Cardiomyopathy form of α -dystroglycanopathy caused by FKTN mutation in Japan. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
- 26) Chen TH, Lee PL, Goto K, Nishino I, Hayashi YK, Lai YH, Jong YJ: Infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy with a very short 4q35 fragment: additional features. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.13, 2010
- 27) Malicdan MC, Noguchi S, Momma K, Funato F, Hayashi YK, Nishino I: Novel approach to sialic acid therapy in DMRV/hIBM mouse model. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.14, 2010
- 28) Tokutomi T, Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Treatment of hyposialylation in mouse model of DMRV/hIBM with novel synthetic sugar compounds. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.14, 2010
- 29) Liang WC, Mitsuhashi H, Keduka E, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I, Hayashi YK: TMEM43 mutations in Emery-Dreifuss muscular dystrophy-like patients cause dysfunctions of a nuclear membrane protein, LUMA. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.14, 2010
- 30) Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Mitsuhashi H, Goto K, Koksal B, Kale G, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I: A novel congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.14, 2010
- 31) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Nishino I, Ueno S: Asymmetry of skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a neuroimaging study. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.15, 2010
- 32) Nakamura H, Nishino I, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Motoyoshi Y, Matsumura T, Takeda S, Kawai M: REMUDY –DMD/BMD patient registry in Japan –. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.15, 2010
- 33) Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto K, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sugie H, Sasaki M, Nishino I: Muscle glycogen storage disease type 0b presenting recurrent post-exercise loss of consciousness with weakness and myalgia. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS) , Kumamoto, Japan, 10.15, 2010
- 34) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Nonaka I, Sher R, Cox G, Goto Y, Nishino I: Mitochondrial dysfunction and mitophagy in muscle cholinekinase beta defect. The 7th conference of Asian society for mitochondrial research and medicine (ASMRM) And The 10th conference of Japanese society of mitochondrial research and medicine (J-mit) . Fukuoka, Japan, 12.18, 2010

(3) 一般学会

- 1) 林由起子：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107回日本内科学会講演会，東京，4.9, 2010
- 2) 林由起子：PTRF 欠損症の臨床病態に関する研究．第51回日本神経学会総会，東京，5.20, 2010.
- 3) 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：rmd マウスにおけるミトコンドリア巨大化機構の解明．第51回日本神経学会総会，東京，5.20, 2010
- 4) 松田 悠：筋ジストロフィー患者登録センター（Remudy）遺伝子解析部門の現状報告．第51回日本神経学会総会，東京，5.20, 2010
- 5) 後藤加奈子：non-4q35FSHD 患者における臨床学的・遺伝学的検討．第51回日本神経学会総会，東京，5.20, 2010
- 6) 三橋弘明，藤田深里，安田裕隆，林由起子，野口 悟，埜中征哉，川上厚志，工藤 明，西野一三：心筋・骨格筋に異常を示すメダカ変異体 *zacro* の解析．第16回小型魚類研究会，埼玉，9.18, 2010
- 7) 林由起子：PTRF 欠損症の頻度並びに臨床病態．第55回人類遺伝学会，埼玉，10.29, 2010
- 8) 三橋弘明，林由起子，松田知栄，野口 悟，若月修二，荒木敏之，西野一三：筋ジストロフィー患者に特異的な A 型ラミン Ser458 のリン酸化．第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会，神戸，12.7, 2010
- 9) 本田真也：XMEA の分子病態の解析．第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会，神戸，12.9, 2010

(4) その他（講演等）

- 1) 西野一三：遅発型ポンペ病の診断と治療．第51回日本神経学会総会 スポンサーランチオンセミナー，東京，5.21, 2010
- 2) 西野一三：筋疾患ケーススタディー臨床にも専門医試験にも役立つ診断ポイント．第51回日本神経学会総会 スポンサーディブニングセミナー，東京，5.21, 2010
- 3) 西野一三：脂肪蓄積性ミオパチー．第27回小児神経筋疾患懇話会「Treatable Neuromuscular Disease: Update」第1部「代謝性ミオパチーの診断・治療：Update」，東京，8.21, 2010

3. 班会議発表

- 1) 西野一三，松田 悠，後藤加奈子，林由起子，中村治雅：Remudy 遺伝子解析部門の現状と課題．精神・神経疾患研究開発費「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22年度班会議，東京，12.3, 2010
- 2) 大矢 寧：筋力低下の経過観察について（埜中ミオパチーでの経験）．精神・神経疾患研究開発費「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22年度班会議，東京，12.3, 2010
- 3) 村上てるみ，石垣景子，斎藤 崇，佐藤孝俊，尾内幸子：Duchenne 型筋ジストロフィー患者における側彎へのステロイド療法の効果．精神・神経疾患研究開発費「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22年度班会議，東京，12.3, 2010
- 4) 大矢 寧，近土義行，池田謙輔，森まどか，中村治雅，西野一三，三方崇嗣，肥田あゆみ，橋本

- 明子, 清水 潤: 筋ジストロフィー疑いとされる抗 SRP 抗体陽性壊死性ミオパチーの事例検討. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
- 5) 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, 菅原 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: ジスフェルリノパチー病態の解明およびその治療に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
- 6) 杉江秀夫, 福田冬季子, 杉江陽子, 西野一三: 代謝性ミオパチーの新たな診断法の開発と病態の研究 - 解糖系, 脂肪代謝系のメタボローム解析 -. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
- 7) 林由起子, Liang WC, 三橋弘明, 毛塚悦子, 圓谷理恵, 埜中征哉, 野口 悟, 西野一三: 核膜およびサルコメアタンパク質関連筋疾患の病態解明と治療法の開発についての研究. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
- 8) 桃井 隆, 田辺祐子, 神保(藤田) 恵理子, 林由起子, 細川 浩, 松田良一, 石浦章一: 筋発達過程におけるシナプス接着タンパク Cadml の神経筋接合部 (NMJ) 形成の関与. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.4, 2010
- 9) 上住聰芳, 深田宗一郎, 山本直樹, 山田治基, 西野一三, 武田伸一, 土田邦博: 骨格筋内在性間葉系前駆細胞の筋ジストロフィー病態への関与. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010
- 10) 野口 悟, Malicdan MC, 船渡文子, 西野一三: 遺伝性筋疾患の病態研究を基盤とした治療法開発. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
- 11) Noguchi S, Malicdan MC, Momma K, Funato F, Nishino I: 遺伝性筋疾患の病態研究を基盤とした治療法開発 ~ Novel approach to sialic acid therapy in DMRV/hIBM mouse model ~. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
- 12) 西野一三: Remudy 遺伝子解析部門 ~ 3 年間の取り組み ~. 精神・神経疾患研究開発費 平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.7, 2011
- 13) 林由起子: 肢帯型筋ジストロフィー研究の進歩と今後の課題. 精神・神経疾患研究開発費 平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.7, 2011
- 14) 森まどか, 池田謙輔, 山本敏之, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂: 重篤な嚥下障害を来した抗 SRP/ 抗 RNP 抗体陽性壊死性ミオパチーの 2 症例. 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) の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究班」平成 22 年度研究班会議, 仙台, 1.29, 2011
- 15) 青木正志, 鈴木直輝, 堅山真規, 割田 仁, 井泉瑠美子, 島倉奈緒子, 安藤里紗, 新井法子, 吉田美智子, 高橋俊明, 西野一三, 森まどか, 日下博文, 樋口逸郎, 近藤智善, 内野 誠, 梶 龍児:

IBM 患者アンケート集計結果および検体収集の現状. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎 (IBM) の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究班」平成 22 年度研究班会議, 仙台, 1.29, 2011

- 16) 林由起子: 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. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合 (神経分野) 研究成果発表会, 東京, 2.3, 2011

V 競争的研究資金獲得状況・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 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野)「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療効果最大化のための研究」(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「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」(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「マリネスコ・シェーングレン症候群の実態調査と診断システムの確立」(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) の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究」(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 難治性疾患克服研究事業「メタボローム解析による筋型糖原病の画期的な診断スクリーニング法の確立と治療推進の研究」(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)

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 (創薬バイオマーカー探索研究事業)「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」(研究分担者 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)

文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 (B)「生体膜リン脂質合成保存不全による筋ジストロフィーの病態解明と治療法開発」(研究代表者 三橋里美)

精神・神経疾患研究開発費「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)

精神・神経疾患研究開発費「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)

精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(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)

財団法人 精神・神経科学振興財団 平成 22 年度研究集会等助成「第 42・43 回 筋病理セミナー」(代表者 西野一三)

独立行政法人日本学術振興会 平成 22 年度国際研究集会助成「世界筋学会第 15 回国際会議(熊本 H22.10.12-H22.10.16)」(代表者 西野一三)

■受賞

- ・ 2010 年第 15 回世界筋学会国際会議 最優秀賞 マリクダン メイ クリスティン ベルガラ
- ・ 2010 年第 15 回世界筋学会国際会議 優秀賞 本田真也
- ・ 2010 年第 15 回世界筋学会国際会議 優秀賞 徳富智明
- ・ 2010 年第 15 回世界筋学会国際会議 The President's Prize for the Young Myologist of the Year 賞 三橋里美
- ・ 平成 22 年度 NCNP 神経研究所研究発表会 ポスター部門最優秀賞 三橋里美

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、「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」、「多層的オミックス研究」、「ミトコンドリア病のiPS細胞」などである。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21年4月に再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) ミトコンドリア病に関する研究

担当者：後藤雄一、畠山英之、松島雄一、小牧宏文（併任）、中田和人（客員）

ミトコンドリア病は、脳発達障害などの中枢神経症状や筋症ばかりでなく、全身のあらゆる臓器症状を惹起しうる。当研究部は、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。ミトコンドリアDNAの全周シーケンスをルーチン化させた。また今年度から5年間の予定でCREST研究（主任研究者：吉田稔理化学研究所ケミカルゲノミクスチームリーダー）が採択され、ミトコンドリア病のiPS細胞を用いた研究を開始した。ミトコンドリアDNA上の14674変異が、自然に軽快するReversible Infantile Respiratory Chain Deficiencyの病因となっていることを報告した。

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、和賀央子、竹下絵里、久保田健夫（客員）

2007年にレット症候群の責任遺伝子であるMECP2の下流遺伝子としてinsulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)を発見した。IGFBP3のレット症候群の病態形成への関与を調べるためにIGFBP3-Tgマウスをマニトバ大学から2008年に導入し、戻し交配、Meep2-nullマウスとの交配を行なっている。また、MECP2変異例12例を詳細に遺伝学的に検討した。

3) 先天性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上健、守村敏史、伊藤亨子、有馬恵里子、沼田有里佳

Pelizaeus-Merzbacher病やPCWHなどの先天性大脳白質形成不全症に対し、培養細胞や患者検体、モデルマウスなどを用いて、病態解明と治療法開発を目指した研究を行っている。全国疫学調査や診

断基準の作成など、臨床医療に即した研究も行っている。

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），和賀央子，竹下絵里，

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 390 家系を登録し，15% 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，斎藤貴志，赤松智久，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，佐藤有希子

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，また NPO 法人「知的財産研究推進機構」のプロジェクトアドバイザーとして，ミトコンドリア病 MELAS の治療プロジェクトに関わっている。

2) 専門教育面における貢献

後藤は，東京医科歯科大学及び東邦大学医学部の客員教授として，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，第 1 回山梨大学・国立精神・神経医療研究センター合同シンポジウムで講演（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

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。平成 13 年 4 月から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，佐藤（認定遺伝カウンセラー）とともに平成 22 年度中に遺伝カウンセリング，及び，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) Honda T, Fujino K, Okuzaki D, Ohtaki N, Matsumoto Y, Horie M, Daito T, Itoh M, Tomonaga K: Upregulation of insulin-like growth factor binding protein 3 in astrocytes of transgenic 4 mice expressing Borna disease virus phosphoprotein. *J Virol* 85:4567-4571, 2011 (doi:10.1128/JVI.01817-10)
- 2) Saito T, Hanai S, Takashima S, Nakagawa E, Okazaki S, Inoue T, Miyata R, Hoshino K, Akashi T, Sasaki M, Goto Y, Hayashi M, Itoh M: Neocortical layer-formation of the human developing brains and lissencephalies: consideration of layer-specific markers expression. *Cereb Cortex*; 21:588-596, 2011
- 3) Itoh M, Takizawa Y, Hanai S, Okazaki S, Miyata R, Shu H, Inoue T, Akashi T, Goto Y, Hayashi M: Partial loss of pancreas endocrine and exocrine cells of human ARX-null mutation: consideration of pancreas differentiation. *Differentiation*; 80:118-122, 2010
- 4) 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. *Seizure*; 19: 274-279, 2010
- 5) Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K: Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 68 (2) : 250-4, 2010
- 6) Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of mitochondrial transcription factor A (TFAM) . *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 18410-18415, 2010
- 7) Mimaki H, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino Y, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Reversible infantile respiratory chain deficiency: A clinical and molecular study. *Ann Neurol* 68 (6) : 845-854, 2010
- 8) Matsuda Y, Inoue Y, Izumi H, Kaga M, Inagaki M, Goto Y: Fewer GABAergic interneurons, heightened anxiety and decreased high-frequency electroencephalogram components in Bronx waltzer mice, a model of hereditary deafness. *Brain Res* 1373: 202-210, 2011
- 9) Aizaki K, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sasaki M, Aoki Y, Matsubara Y: Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev*: 4.13, 2010 [Epub ahead of print]
- 10) Kita Y, Gunji A, Sakihara K, Inagaki M, Kaga M, Nakagawa E, Hosokawa T: Scanning Strategies Do Not Modulate Face Identification: Eye-Tracking and Near-Infrared Spectroscopy Study. *PLoS One* 2010 Volume 5: 6, 2010
- 11) Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazawa H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: Japanese Mental Retardation Consortium: Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *Journal of Human Genetics* 55 (9) :590-9, 2010
- 12) Sasaki M, Nakagawa E, Sugai K, Shimizu Y, Hattori A, Nonoda Y, Sato N: Brain perfusion SPECT and EEG findings in children with autism spectrum disorders and medically

- intractable epilepsy. Brain Dev: 6.29, 2010 [Epub ahead of print]
- 13) Nabatame S, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Uchiyama K, Kosaka M :Bromoderma in a patient with migrating partial seizures in infancy.. Epilepsy Res. 7.29, 2010 [Epub ahead of print]
 - 14) Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. Brain Dev: 8.12, 2010
 - 15) Sakuma H, Katayama A, Saito Y, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: CD4 (+) CD25 (high) regulatory T cell in childhood ocular myasthenia gravis. Brain Dev: 8.24, 2010
 - 16) Mizuno T, Nakagawa E, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T, Sakihara K, Inagaki M: Multiple band frequency analysis in a child of medial temporal lobe ganglioglioma. Childs Nerv Syst.27:479-483, 2011
 - 17) Mizuno T, Sasaki M, Komaki H, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Saito Y, Nonaka I, Sawaishi Y: A case of congenital axonal neuropathy associated with West syndrome. Brain Dev: 1.4, 2011 [Epub ahead of print]
 - 18) 齋藤 貴志, 本田尚三, 中川栄二, 花井彩江, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木 征行, 赤坂紀幸, 遠山潤, 稲澤譲治, 後藤雄一: 重度精神遅滞と難治性てんかんを呈した MECP2 重複症候群の 2 男児例. てんかん研究 28 : 24 - 31, 2010
 - 19) 中川栄二: 重症児の行動レベルからみた視覚認知機能評価. 小児科臨床ピクシス 19 ここまでわかった小児の発達 中山書店 pp. 213-217, 2010
 - 20) 服部文子, 佐々木征行, 佐久間啓, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司: 先天性白内障, 精神発達遅滞と末梢神経障害を伴う複合型痙性対麻痺の 1 例. 脳と発達 42 : 454-457, 2010
 - 21) 竹下絵里, 相崎貢一, 水野朋子, 佐久間啓, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行: α グルコシダーゼ阻害薬 (voglibose) 投与により後期ダンピング症候群が改善した経管栄養の重症心身障害児 (者) の 4 症例. 日本重症心身障害学会誌 35 : 391 - 396, 2010
 - 22) 竹下絵里, 中川栄二, 新井麻子, 齋藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 高橋章夫, 大槻泰介, 井上祐紀, 稲垣真澄, 加我牧子: 小児の難治性てんかんの外科治療による行動障害, 不安・抑うつ症状の改善: 子どもの行動チェックリストによる検討. てんかん研究 28 : 401 - 408, 2011

(2) 著書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症. 675-677 頁 (今日の診断指針, 医学書院, 東京), 2010
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 776-778 頁 (小児の治療指針, 小児科診療第 73 巻増刊号, 診断と治療社, 東京), 2010
- 3) 後藤雄一: 家族性アミロイドニューロパチ - (FAP) .2740-2741 頁, 遺伝性脊髄小脳変性症. 2741-2742 頁, 筋強直性ジストロフィー. 2742 頁, ハンチントン病. 2742-2743 頁 (家庭医学大百科, 第 6 版, 法研, 東京), 2010
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝病. 27-32 頁 (遺伝子診断学, 第 2 版, 日本臨床, 東京), 2010
- 5) 中川栄二: ポケットプラクティス 精神遅滞, 小児神経・発達診断. 中山書店 pp. 105 ~ 109, 2010
- 6) 中川栄二, 小林巖: 最重度知的障害および重複障害の理解と対応, Jillian Pawlyn / 編 Steven Carnaby / 編, 診断と治療社, 2011

(3) 総説

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病．日本医師会雑誌 139, 589-592, 2010
- 2) 井上 健：Low copy repeat とゲノム病 遺伝子診療学, 日本臨床 68 増刊号 8: 80-86, 2010
- 3) 中川栄二：子どものけいれんをみたときにどうするか．発達障害研究 第 32 巻 3 号, 212 - 221, 2010

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病の病態・診断．ワークショップ「ミトコンドリア病」, 第 113 回日本小児科学会総会, 盛岡, 4.23, 2010
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病, 教育プログラム「難治性疾患のマネージメントと新規治療法の展望」, 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 10.30, 2010
- 3) Itoh M. Synaptic dysfunction of Rett syndrome; delayed synaptic maturation is the first step of cortical dysfunction. The 2nd European Rett syndrome Symposium. Edinburgh, UK, 7-10, 10, 2010
- 4) 伊藤雅之：小児神経病理学の基礎：脳の中をのぞき見る．第 8 回鳥取大学小児神経学入門講座・第 29 回米子セミナー, 米子, 10.2, 2010
- 5) 水口 雅, 高嶋幸男, 山内秀雄, 伊藤雅之, 塩見正司, 久保田雅也：急性脳症の分子遺伝学的病態解析 教育セミナー 第 52 回日本小児神経学会, 福岡, 5.21, 2010
- 6) 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診断と治療に向けた研究 第 52 回日本小児神経学会総会, 博多, 5.21, 2010

(2) 国際学会

- 1) Goto Y. Whole mitochondrial DNA sequencing as a screening method of mitochondrial diseases. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and the 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) , Fukuoka, Japan, 12.18, 2010
- 2) Saito T, Okazaki S, Inoue T, Sasaki M, Goto Y, Hayashi M, Itoh M: Neocortical Layer-formation of Human Developing brains and lissencephalies: Consideration of layer-specific marker expression. The 17th International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, 11-15, 9, 2010
- 3) Itoh M, Okazaki S, Kuki I, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y: Aristaless-related homeobox (ARX) gene null-mutation exhibits abnormal distribution of GABAergic interneurons: immunohistochemical study of human X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. The 17th International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, 11-15, 9, 2010
- 4) Itoh M, Okazaki S, Miyata R, Inoue T, Akashi T, Hayashi M and Goto Y: Partial loss of pancreas endocrine and exocrine cells of human ARX-null mutation: consideration of pancreas differentiation. The 12th European Congress of Endocrinology, Prague, Czech

- Republic, 24-28, 4, 2010
- 5) Inoue K, Aoyagi-Inoue N, Itoh Y, Inoue Y, Matsuda Y, Inagaki M, Inoue T, Goto Y, Kohsaka S, Akazawa C: Modeling a complex neurocristopathy, PCWH, in a Sox10 BAC transgenic mouse. 18th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience. Estoril, Portugal, 6.8, 2010
 - 6) Deguchi K, Kubo K, Armstrong DL, Nakajima K, Inoue K: Abnormal neuronal migration with ischemic brain injuries may cause cognitive dysfunction in extremely preterm infants. 18th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience. Estoril, Portugal, 6.8, 2010
 - 7) Inoue K, Aoyagi-Inoue N, Itoh Y, Inoue Y, Matsuda Y, Inagaki M, Inoue T, Goto Y, Kohsaka S, Akazawa C: Sox10 BAC transgenic mouse modeling a complex neurocristopathy, PCWH. 60th Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Washington DC, USA., 11.4, 2010
 - 8) Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of TFAM. Gordon Research Conference - Mitochondria & Chloroplast, Lucca (Italy) , 7.12, 2010
 - 9) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Nonaka I, Goto Y, Nishino. I: Mitochondrial dysfunction and mitophagy in muscle choline kinase beta defect. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Fukuoka, 12.16, 2010
 - 10) Kobayashi I, Ohashi T, Kometani H, Saeki K, Nonoda Y, Miyahara A, Ooe H, Nakagawa E: Assessment of visual function in infants with severe motor and intellectual disabilities (SMID) and epilepsies. 3rd IASSID-Europe Congress, Rome, 10. 22, 2010
 - 11) Sakakibara T, Sugai K, Nakagawa E, Kaneko Y, Kaido T, Takahashi A, Otsuki T, Sasaki M: Magnetoencephalogram change : A comparison between pre- and post- total callosotomy. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 10.28, 2010
 - 12) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Hemispherotomy for hemimegalencephaly in early infancy. The First International Workshop on Hemispherectomy Utrecht, 9.30, 2010
 - 13) Ishiyama A, Nakagawa E, Sukigara S, Okazaki T, Hiyane M, Fukumura S, Aizaki K, Takeshita E, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kobayashi I: Investigation of ictal NIRS in children with intractable epilepsy. The 8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress Melbourne, 10.22, 2010
 - 14) Sukigara S, Nakagawa E, Aizaki K, Ishiyama A, Takeshita E, Okazaki T, Hiyane M, Fukumura S, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T, Kobayashi I: Pre- and post-surgical investigation of cerebral blood flow using NIRS in patients with hemispherical cortical dysplasia. The 8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Melbourne, 10.22, 2010
 - 15) Nakagawa E, Takeshita E, Goto Y: Genetic analysis in the patients of epilepsy with mental retardation. The 8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Melbourne, 10.23, 2010
 - 16) Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Saito Y, Sakuma H, Sasaki M: Intractability of chronic non-idiopathic partial epilepsies: how many antiepileptic drugs might be tried? The 8th

Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Melbourne, 10.23, 2010

- 17) Kobayashi I, Nakagawa E, Aizaki K, Ishiyama A, Sukigara S, Takeshita E, Hiyane M, Fukumura S, Okazaki T: Assessment of visual function in infants with profound psychomotor development and epilepsy. The 10th International Conference on Low Vision, Kuala Lumpur, 2.22, 2011

(3) 一般学会

- 1) 新井ひでえ, 田辺雄三, 小俣卓, 後藤雄一, 三牧正和: 基底核病変を認めた良性乳児型チトクローム c 酸化酵素欠損症と思われる姉弟例. 第 52 回日本小児神経学会, 福岡, 5.20, 2010
- 2) 宮本雄策, 栗原八千代, 橋本修二, 山本寿子, 福田美穂, 新井奈津子, 神山紀子, 村上浩史, 瀧正志, 小牧宏文, 後藤雄一, 山本仁: Cytochrome c oxidase 欠損を伴う Leigh 脳症の兄弟例. 第 52 回日本小児神経学会, 福岡, 5.20, 2010
- 3) 永田有希, 清野透, 後藤雄一, 橋本有弘: 不死化ヒト筋細胞を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィー筋細胞の特性解析. 第 33 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8, 2010
- 4) 出口貴美子, 久保健一郎, 仲嶋一範, 井上 健: 周産期脳障害による高次脳機能障害のマウスモデル 第 52 回日本小児神経学会総会, 博多, 5.22, 2010
- 5) 井上 健, 岩城明子, 小坂 仁, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至: 先天性大脳白質形成不全症: 難治性疾患克服研究事業による希少性疾患の統合的研究の推進 第 55 回日本人類遺伝学会総会, 大宮, 10.30, 2010
- 6) 伊藤亨子, 井上直子, 井上由紀子, 松田芳樹, 稲垣真澄, 高坂新一, 後藤雄一, 井上高良, 赤澤智宏, 井上 健: 変異型 Sox10BAC トランスジェニックマウスによる複合型神経堤症候群 PCWH のモデル動物の作成 第 55 回日本人類遺伝学会総会, 大宮, 10.30, 2010
- 7) 出口貴美子, 久保健一郎, 仲嶋一範, 井上 健: 新たな超早産児の虚血性脳障害のモデルマウスの解析: 神経前駆細胞の移動障害 第 55 回日本未熟児新生児学会, 神戸, 10.10, 2010
- 8) Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of TFAM. 第 32 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12.8, 2010
- 9) 松田芳樹, 泉仁美, 井上祐紀, 加我牧子, 稲垣真澄, 後藤雄一: Bronx waltzer マウスは不安亢進と大脳皮質抑制系異常を呈する. 第 40 回日本神経精神薬理学会, 仙台, 9.15-17, 2010
- 10) 松田芳樹, 泉仁美, 井上祐紀, 加我牧子, 稲垣真澄, 後藤雄一: マウス不安状態に関連する皮質高周波活動の電気生理学的解析. 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.2-4, 2010
- 11) 折居恒治, 本田尚三, 稲澤譲治, 中川栄二, 後藤雄一, 松尾直樹, 伊藤玲子, 竹中学, 折居忠夫, 今村淳: CGH アレイにより染色体微小欠失が見つかった X 連鎖性精神発達遅滞の 1 例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 盛岡, 4.23, 2010
- 12) 須貝研司, 中川栄二, 小牧宏文, 佐久間啓, 斎藤義朗, 佐々木征行: てんかんによる群発型けいれん重積に対するフェノバルビタール静注の投与量の検討, 第 113 回日本小児科学会学術集会, 盛岡, 4.23-25, 2010
- 13) 中山東城, 青天目信, 中川栄二, 斎藤義朗, 下島圭子, 山本俊至, 奥村恵子, 藤江弘美, 植松貢, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行: Atypical benign partial epilepsy 様のでんかんを呈した 8p 欠失/重複の 2 例. 第 52 回 日本小児神経学会総会, 福岡, 5.20, 2010
- 14) 下島圭子, 遠山潤, 大津真優, 中川栄二, 後藤雄一, 大野耕策, 小国弘量, 大澤真木子, 山本俊至:

TULIP1 のハプロ不全は，発達遅滞と難治性てんかんの原因となる．第 52 回 日本小児神経学会総会，福岡，5.20, 2010

- 15) 池上弥生，中川栄二，後藤雄一：国立精神・神経医療研究センターにおける発症前診断及び出生前診断の現状と方向性．第 34 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会，東京，5.28, 2010
- 16) 竹下絵里，齋藤義朗，齋藤貴志，小牧宏文，中川栄二，須貝研司，佐々木征行，後藤雄一，根津敦夫，北村純一：11 歳時に精神運動退行をきたし変動するジストニアを呈す 1 例．第 53 回日本小児神経学会関東地方会，東京，9.11, 2010
- 17) 下島圭子，菊池勇太，遠山潤，Paez Marco T，中川栄二，後藤雄一，大野耕策，高橋苑子，大津真優，小国弘量，大澤真木子，東中川徹，山本俊至：TULIP1 のハプロ不全は精神発達遅滞とてんかんの原因になり得る．第 55 回 日本人類遺伝学会，大宮，10.27, 2010
- 18) 小林淳也，本田尚三，林 深，井本逸勢，折居恒治，今村 淳，中川栄二，後藤雄一，稲澤譲治：UBE2A を含む Xq24 のゲノム欠失により特徴的な臨床症状を呈した男児例．第 55 回日本人類遺伝学会，大宮，10.27, 2010
- 19) 本田尚三，林 深，小林淳也，井本逸勢，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) の原因遺伝子探索．第 55 回日本人類遺伝学会，大宮，10.27, 2010
- 20) Kohda M, Honda S, Nakagawa E, Hirata T, Kurosawa K, Inazawa J, Goto Y, Okazaki Y: Chromosomal abnormalities associated with mental retardation. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会，神戸，12.7, 2010
- 21) 竹下絵里，須貝研司，中川栄二，神田将和，齋藤貴志，齋藤義朗，小牧宏文，佐々木征行，岡崎康司，後藤雄一：SMEI (Severe myoclonic epilepsy in infancy) を疑い，1p35.1-p34.3 に欠失を認めた HHE (Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy) 症候群の一例．第 9 回武蔵野エPILEプシー・カンファレンス，東京，2.19, 2011
- 22) 和賀央子，浅野弘嗣，加藤怜子，伊藤雅之，後藤雄一，内野茂夫，高坂新一：マウス脳発達過程における自閉症関連遺伝子 SHANK3 のメチル化動態解析．第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会，神戸，9.2, 2010
- 23) 和賀央子，浅野弘嗣，加藤怜子，伊藤雅之，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およびその分子基盤に関する研究．第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会，仙台，9.15, 2010

(4) その他

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一，高坂新一：精神・神経疾患に関連する微量タンパク質解析技術の研究．厚生労働科学研究費補助金創薬推進基盤研究事業「疾患関連創薬バイオマーカー探索研究」（主任研究者：山西弘一）平成 22 年度第 1 回研究班会議，大阪，10.28, 2010
- 2) 後藤雄一：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．厚生労働科学研究費補助金先端的基盤開発研究事業（主任研究者：後藤雄一）平成 22 年度第 1 回研究調整会議，大阪，10.28, 2010
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア DNA 全周シーケンス法のミトコンドリア病診断における有用性の研究．厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症の調査研究」（主任研究者：北風政史）

平成 22 年度第 1 回班会議, 東京, 10.28, 2010

- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病の検査標準化と課題. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特発性心筋症の調査研究」(主任研究者: 北風政史) 平成 22 年度第 2 回班会議, 東京, 3.3, 2011
- 5) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「遺伝学的手法における診療の効果的な実施体制に関する研究」(主任研究者: 辻省次) 平成 22 年度第 2 回班会議, 東京, 2.5, 2011
- 6) 伊藤雅之, 齊藤貴志: 難治性てんかんを呈する片側巨脳症の責任遺伝子の探求. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「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」(主任研究者: 中川栄二) 平成 22 年度班会議, 小平, 7.10, 2010
- 7) 伊藤雅之, 齊藤貴志: 難治性てんかんを呈する脳形成障害の責任遺伝子の探求. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「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」(主任研究者: 中川栄二) 平成 22 年度班会議, 小平, 11.20, 2010
- 8) 伊藤雅之, 花井彩江, 榊原崇文: てんかんの神経病理学的研究: Focal cortical dysplasia の神経分化異常. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「てんかんの診断と治療に関する戦略的医療についての研究」(主任研究者: 渡辺雅子) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.1, 2010
- 9) 伊藤雅之, 齊藤貴志, 青天目信: MECP2 の機能障害がもたらすレット症候群の分子病態の解明と治療法の開発. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究」(主任研究者: 星野幹雄) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.18, 2010
- 10) 井上 健, 伊藤亨子, 井上直子, 井上由起子, 井上高良, 赤澤智宏: BAC トランスジェニックによる PCWH モデルマウスの作成 難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班, 東京, 12.2, 2010
- 11) 井上 健, 沼田有里佳, 守村敏史: 先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究の進展状況と来年度への展望 「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療に向けた研究」班, 東京, 1.9, 2011
- 12) 畠山英之, 後藤雄一: ミトコンドリア病患者由来不死化細胞は病因・病態解明の強力なツールとなりうる厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業(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・細胞バンクの利用促進に関する研究班」(主任研究者: 後藤雄一) 平成 22 年度班会議, 東京, 1.24, 2011
- 13) 稲垣真澄, 松田芳樹, 刑部仁美, 井上祐紀, 加我牧子, 後藤雄一: 不安病態の中枢神経機構解明に関する基盤研究. 精神・神経疾患研究開発費 22 - 6「発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者: 稲垣真澄) 平成 22 年度班会議, 東京, 11.20-21, 2010
- 14) 稲垣真澄, 松田芳樹, 刑部仁美, 井上祐紀, 加我牧子, 後藤雄一: 不安病態の中枢神経機構解明に関する基盤研究. 精神・神経疾患研究開発費 22 - 6「発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者: 稲垣真澄) 平成 22 年度班会議, 東京, 6.26-27, 2010
- 15) 後藤雄一, 和賀央子, 澤野由枝, 竹下絵里: X 連鎖性が疑われる発達遅滞患者の Synaptophysin (SYP) 遺伝子解析. 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の解明に関する研究」(主任研究者: 後藤雄一) 平成 22 年度班会議, 小平, 11.22, 2010

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

(部長)	功刀浩
(室長)	沼川忠広, 服部功太郎, 太田深秀
(流動研究員)	堀弘明, 若林千里, 藤井崇 (~ 3.31), 千葉秀一 (~ 3.31)
(科研費研究員)	安達直樹, 松尾淳子, 古賀賀恵, 山本宜子
(客員研究員)	古田都, 尾関祐二, 樋口重和, 飯嶋良味
(兼任研究員)	三島和夫
(科研費研究助手)	川本由実子, 木下裕紀子 (7.1 ~), 橋倉都 (7.1 ~), 田中治子 (7.1 ~), 大島淑子 (8.1 ~), 大部聡子 (11.1 ~)
(研究費雇上)	渡邊由佳 (~ 4.8), 木下裕紀子 (~ 6.30), 橋倉都 (~ 6.30), 田中治子 (~ 6.30)
(研究生/研究見習生)	寺石俊也, 野添健太, 宮崎球一, 石田一希 (~ 3.31), 岡村滋子 (~ 3.31), 篠山大明, 平石敦子 (~ 3.31), 林響子 (4.1 ~ 9.30), 後藤恵里 (4.12 ~ 3.31), 谷俊輝 (4.12 ~ 3.31), 野上英 (7.1 ~ 3.31), 佐藤恵 (8.1 ~), 武田英彦 (8.1 ~), 長島杏那 (10.1 ~), 稲井彩 (10.1 ~ 3.31), 植田珠代 (10.26 ~ 3.31), 藤井さやか (12.1 ~), ジョセフィン・パリゾット (1.6 ~ 3.31)

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精神診療部長、吉田寿美子臨床検査部長、石川正憲医長、岡本長久医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1800名からの協力を得ている。有馬邦正部長と共同で「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、うつ病や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、軸索伸長を制御するセマフォリン3D (SEMA3D) 遺伝子と統合失調症との関連を示した論文(Fujii et al, J Psychiatr Res)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、太田室長が中心になって行っているMRIを用いた構造画像や拡散テンソル画像、MRS機能的画像、病院での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、服部室長が中心になって脳脊髄液検体を収集し、およそ100検体を収集することができ、これは大変貴重なバイオリソースとなる。また、DEX/CRHテストでの非抑制が睡眠の質の低下と関連する論文が受理された (Hori et al, J Psychiatr Res)。

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。今年度はドーパミン作動薬であるカベルゴリンの抗うつ効果を示した論文 (Chiba et al, Psychopharmacology) などの成果が得られた。

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 (沼川室長ほか)。

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, 千葉)
- 3) 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) Hori H, Ozeki Y, Teraishi T, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Terada S, Higuchi T, Kunugi H. Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. *J Psychiatr Res* 44:865-873, 2010
- 2) Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascularendothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm* 117:1119-1122, 2010
- 3) Yazaki S, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Otowa T, Watanabe Y, Someya T, Iwata N, Kunugi H, Ozaki N, Arinami T. An association study between the dymeclin gene and schizophrenia in the Japanese population. *J Hum Genet* 55:631-634, 2010
- 4) Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 67:974-982, 2010
- 5) Amagane H, Watanabe Y, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T. Failure to find an association between myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9) and schizophrenia: a three-stage case-control association study. *Schizophr Res* 118:106-112, 2010
- 6) Ozeki Y, Pickard BS, Kano SI, Malloy MP, Zeledon M, Sun DQ, Fujii K, Wakui K, Shirayama Y, Fukushima Y, Kunugi H, Hashimoto K, Muir WJ, Blackwood DH, Sawa A. A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder: altered L-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression. *Neurosci Res* 69:154-160, 2011
- 7) Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Kitajima T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Naitoh H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 185:20-26, 2011
- 8) 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
- 9) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Yoon HS, Kunugi H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. *Psychopharmacology (Berl)* 211:291-301, 2010
- 10) Ninomiya M, Numakawa T, Adachi N, Furuta M, Chiba S, Richards M, Shibata S, Kunugi H. Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF. *Neurosci Lett* 476:104-109, 2010

- 11) Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Tachikawa H, Ota M, Takeda T, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T. Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 421-425, 2010
 - 12) 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
 - 13) Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H : Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 45:47-53, 2011
 - 14) Hori H, Ozeki Y, Teraishi T, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Terada S, Higuchi T, Kunugi H : Relationships between psychological distress, coping styles, and HPA axis reactivity in healthy adults. *J Psychiatr Res* 44: 865-873, 2010
 - 15) Hori H, Richards M, Kawamoto Y, Kunugi H : Attitudes toward schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: a web-based survey in Japan. *Psychiatry Res* 186: 183-189, 2011
 - 16) Furuta M, Fukushima A, Chiba S, Sano A, Akema T, Kimura F, Funabashi T. Progesterone receptor immunoreactivity in the brains of ovariectomized aged rats. *Neuroreport* 21:777-781, 2010
 - 17) Ahmed Z, Sheng H, Xu YF, Lin WL, Innes AE, Yu X, Hou H, Chiba S, Yamanouchi K, Petrucelli L, Nishihara M, Hutton ML, McGowan E, Dickson DW, Lewis J: Accelerated lipofuscinosis and ubiquitination in granulin knockout mice suggests a role for progranulin in successful aging. *Am J Pathol* 177:311-324, 2010
- (2) 著書
なし
- (3) 総説
- 1) Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64:447-459, 2010
 - 2) Fukuo Y, Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Umene-Nakano W, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 6 receptor gene and mood disorders: case-control study and meta-analysis. *Neurosci Res* 67:250-255, 2010
 - 3) Baharnoori M, Bartholomeusz C, Boucher AA, Buchy L, Chaddock C, Chiliza B, Föcking M, Fornito A, Gallego JA, Hori H, Huf G, Jabbar GA, Kang SH, El Kissi Y, Merchán-Naranjo J, Modinos G, Abdel-Fadeel NA, Neubeck AK, Ng HP, Novak G, Owolabi OO, Prata DP, Rao NP, Rieicansky I, Smith DC, Souza RP, Thienel R, Trotman HD, Uchida H, Woodberry KA, O'Shea A, DeLisi LE. The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, 10-14 April 2010, Florence, Italy: summaries of oral sessions. *Schizophr Res* 124: e1-62, 2010
 - 4) 功刀造 : うつ病におけるストレスと神経栄養因子の役割 . 鳥取臨床科学研究会誌 3:76-82, 2010
 - 5) 尾崎紀夫, 笠井清登, 加藤忠史, 神庭重信, 功刀造, 久保千春, 小山司, 白川治, 西田淳志, 野村総一郎, 福田正人, 元村直靖, 山脇 成人 : うつ病対策の総合的提言 . 日本生物学的精神医学会誌

21:155-182, 2010

- 6) 功刀浩:ドーパミンの威力と魔力 (連載:心理臨床家のための脳科学講義9). 臨床心理学 10:904-910, 2010
- 7) 功刀浩:うつ病におけるモノアミンと神経栄養因子 (連載:心理臨床家のための脳科学講義8). 臨床心理学 10:750-758, 2010
- 8) 功刀浩:うつ病におけるストレスホルモンの役割 (連載:心理臨床家のための脳科学講義7). 臨床心理学 10:583-589, 2010
- 9) 功刀浩:抗うつ薬の作用メカニズムからみたうつ病の病態. (特集 うつ病の分子メカニズム) Medical Bio 7:26-33, 2010
- 10) 功刀浩:近年注目されている統合失調症の仮説について. (特集 統合失調症) こころのりんしょう à·la·carte 29:215-220, 2010
- 11) 功刀浩:ドーパミンとその統合失調症における役割. (連載:心理臨床家のための脳科学講義6) 臨床心理学 10:429-434, 2010
- 12) 功刀浩:ストレスホルモンと恐怖記憶—トラウマの脳科学 (連載:心理臨床家のための脳科学講義11). 臨床心理学 11:247-253, 2011
- 13) 功刀浩:統合失調症と遺伝—環境相互作用. 精神科 18:19-24, 2011
- 14) 功刀浩:ストレスホルモン不足 (連載:心理臨床家のための脳科学講義10). 臨床心理学 11:93-99, 2011
- 15) 沼川忠広, 功刀浩 相互作用するストレスホルモン (グルココルチコイド) と BDNF 機能. 生化学 82:419 - 422, 2010
- 16) 功刀浩, 千葉秀一, 堀弘明, 沼川忠広. 治療抵抗性うつ病に対するドーパミン受容体作動薬の有用性に関する検討 Depression Frontier 8:85-90, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩:「気分障害におけるストレスホルモン, 神経栄養因子, ドーパミンについて」大分県精神科医会学術講演会, 大分, 1.28, 2011
- 2) 功刀浩:「うつ病におけるドーパミンの役割:ドーパミン作動薬の効果を中心に」第12回新潟不安抑うつ研究会, 新潟, 11.30, 2010
- 3) 功刀浩:「うつ病におけるグルココルチコイド, BDNF, ドーパミンについて」第8回SNRI研究会, 東京, 11.6, 2010
- 4) 功刀浩:「抗うつ薬の作用メカニズムからみたうつ病の病態と治療」第14回高知県うつ病研究会, 高知, 6.24, 2010
- 5) 功刀浩:「うつ病におけるドーパミンの役割—治療抵抗性うつ病に対するドーパミン作動薬の可能性—」つくばSNRIフォーラム (県南地区学術講演会), 筑波, 6.4, 2010
- 6) 功刀浩:「難治性うつ病におけるドーパミンアゴニスト」第2回多摩難治性うつ病研究会, 東京, 6.1, 2010
- 7) 功刀浩:統合失調症の発病仮説と動物モデル. 日本実験動物学会主催第3回疾患モデルシンポジウム「精神神経疾患のモデル動物とその応用」, 東京, 11.18, 2010
- 8) 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. (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—」招待口演) 第13回日本病態栄

養学会年次学術集会, 京都, 1.10, 2010

- 9) 沼川忠広: 精神神経障害の分子・細胞メカニズム 大正製薬 総合研究所, 8.11, 2010
- 10) 沼川忠広: 神経栄養因子の機能の多様性を培養ニューロンで研究する 第53回日本神経化学学会大会「神経化学の若手研究者育成セミナー」神戸市六甲山 YMCA, 8.31 ~ 9.1, 2010

(2) 国際学会

- 1) Uezato A, Kimura-Saito J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T: A genetic association between schizophrenia and synapse-associated protein 97 (SAP97) gene. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 8, 2010
- 2) Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Okuri Y, Saeki Y, Hori H, Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K: Risk factors for QTc interval prolongation in real-world patients receiving antidepressants. XXVII CINP Congress, Hong Kong, June 7, 2010
- 3) Sasayama D, Wakabayashi C, Uchiyama H, Iijima Y, Fujii T, Kunugi H: Plasma levels and genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, April 13, 2010
- 4) Hattori K, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Omori M, Okamoto N, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Evaluation of fyn-tyrosine kinase in the brains of psychiatric disorders, 2nd Schizophrenia International Research Conference Florence, 4.10-14, 2010
- 5) Hattori K, Tanaka H, Uchiyama H, Yamamoto N, Iijima Y, Fujii T, Hori H, Teraishi T, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Arima K, Kunugi H: Analyses of fyn-tyrosine-kinase in the genome and post-mortem brains of psychiatric disorders, XXVII Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, Hong Kong, 6.6-10, 2010
- 6) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Iijima Y, Richards M, Katoh -Semba R, and Kunugi H: Phencyclidine decreases excitatory synapses: possible involvement of dysfunction of brain-derived neurotrophic factor. The Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) ,Phuket Island, Thailand, October 17-20, 2010
- 7) Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Yagasaki Y, Izumi A, and Kunugi H: Glucocorticoid suppresses BDNF-triggered glutamate release via decreasing interaction between glucocorticoid receptor and TrkB. The Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) , Phuket Island, Thailand, October 17-20, 2010
- 8) Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Kunugi H :Interactions between Brain -derived neurotrophic factor and glucocorticoids.. BIT Life Sciences' 4th Annual Protein and Peptide Conference, Beijing, China, March 23-25, 2011
- 9) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Iijima Y, Richards M, Katoh -Semba R and Kunugi H : Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dysfunction in synaptic loss caused by phencyclidine. BIT Life Sciences' 4th Annual Protein and Peptide Conference, Beijing • China, March 23-25, 2011
- 10) Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Suto S, Higuchi T, Kunugi H: Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted HPA axis reactivity. The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, 4.12, 2010

- 11) 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 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, 4.12, 2010

(3) 一般学会

- 1) 笠原和起, 福家聡, 亀谷瑞枝, 石渡みずほ, 垣内千尋, 功刀浩, 尾崎紀夫, 岩田仲生, 三遣義雄, 中村和彦, 森則夫, 山田和男, 吉川武男, 藤井久彌子, 久住一郎, 稲田俊也, 氏家寛, 神庭重信, 加藤忠史. 双極性障害におけるミトコンドリア DNA ポリメラーゼ遺伝子のまれな点変異の網羅的解析 (Comprehensive analysis of rare variants in POLG1 gene in bipolar disorder) 第32回日本生物学的精神医学会, 小倉, 10.8, 2010
- 2) 布川綾子, 渡部雄一郎, 金子尚史, 須貝拓朗, 矢崎沙織, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 佐々木司, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 橋本亮太, 染矢俊幸. ドパミン D3 受容体遺伝子と統合失調症のリスク (The dopamine D3 receptor (DRD3) gene and risk of schizophrenia). 第32回日本生物学的精神医学会, 小倉, 10.8, 2010
- 3) 渡部雄一郎, 天金秀樹, 金子尚史, 布川綾子, 村竹辰之, 石黒浩毅, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 佐々木司, 橋本亮太, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 染矢俊幸: ミオシン重鎖9 遺伝子は統合失調症と関連しない. Watanabe Y, Amagane H, Kaneko N, Nunokawa A, Muratake T, Ishiguro H, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Sasaki T, Hashimoto R, Itokawa M, Ozaki N, Someya T: Failure to find an association between the MYH9 gene and schizophrenia. 第32回日本生物学的精神医学会, 小倉, 10.8, 2010
- 4) 飯嶋良味, 内山博文, 山本宣子, 堀弘明, 巽雅彦, 有馬邦正, 有波忠雄, 功刀浩: ChromograninB の発現調節に影響する多型と統合失調症との関連解析. 第18回日本精神・行動遺伝医学会, 仙台, 9.18, 2010
- 5) 功刀浩, 堀弘明: 治療抵抗性うつ病に対するドーパミン作動薬プラミペキソールのオープン臨床試験. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 9.16, 2010
- 6) 岡安寛明, 尾関祐二, 藤井久彌子, 大栗有美子, 佐伯吉規, 堀弘明, 樋口輝彦, 功刀浩, 下田和孝. 抗うつ薬の QT 間隔延長への影響の検討. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 9.17, 2010
- 7) 尾関祐二, 藤井久彌子, 栗本直樹, 山田尚登, 大川匡子, 青木建亮, 高橋淳, 石田展弥, 堀江稔, 功刀浩. 統合失調症を対象とした抗精神病薬と QT 間隔との関連の検討. 日本臨床精神神経薬理学会学会奨励賞受賞講演. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 9.17, 2010
- 8) 難波隆志, 服部功太郎, 功刀浩, 貝淵弘三, 内野茂夫, 高坂新一. NMDA 受容体シグナルは統合失調症脆弱性因子 DISC1 を介して成体海馬における新生ニューロンの移動を制御する. (Namba T, Hattori K, Kunugi H, Kaibuchi K, Uchino S, Kohsaka S: Administration of NMDA receptor antagonist causes down-regulation of DISC1 expression and over migration of newly generated neurons in the adult hippocampus.) Neuro2010 第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経化学学会大会, 第20回日本神経回路学会大会 合同大会, 神戸, 9.4, 2010
- 9) Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H: Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia.

- Neuro2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経化学会大会, 第20回日本神経回路学会大会合同大会), 神戸, 9.3, 2010
- 10) 服部功太郎, 田中治子, 山本宜子, 内山博文, 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, 樋口輝彦, 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29回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 6.18-19, 2010
 - 11) 服部功太郎, 田中治子, 山本宜子, 功刀浩: 統合失調症死後脳における NMDA 受容体および Fyn の解析, 第32回生物学的精神医学会, 小倉, 10.8, 2010
 - 12) Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, and Kunugi H: bFGF reversed a suppression in BDNF-stimulated glutamate release caused by glucocorticoid exposure (グルココルチコイド曝露で抑制される BDNF 誘導グルタミン酸放出における bFGF による保護効果) Neuro2010 (神戸), 9.2-4, 2010
 - 13) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 仙波りつ子, 功刀浩. Phencyclidine decreases excitatory synaptic sites through suppression of BDNF secretion in cortical neurons (フェンサイクリジンは BDNF の分泌阻害を介して大脳皮質ニューロンの興奮性シナプスを減少させる) Neuro2010 (神戸), 9.2-4, 2010
 - 14) Ninomiya M, Numakawa T, Adachi N, Furuta M, Chiba S, Richards M, Shibata S, Kunugi H, Cultured neurons from intrauterine growth retardation rats display lower response to brain-derived neurotrophic factors. (子宮内発育障害ラットの大脳皮質神経は BDNF の応答が低下する) Neuro2010 (神戸), 9.2-4, 2010
 - 15) Furuta M, Numakawa T, Ninomiya M, Chiba S, Kajiyama Y, Shibata S, Funabashi T, Akema T and Kunugi H. Possible changes in neurotrophin signalings and levels of ER α are involved in anxiety- and depressive-like behaviors in postpartum rats after weaning. Neuro2010 (神戸), 9.2-4, 2010
 - 16) 太田深秀, 藤井崇, 根本清貴, 大西隆, 守口善也, 橋本亮太, 佐藤典子, 功刀浩. 統合失調症発症リスクおよび疾患に伴う大脳形態変化と ABCA1 遺伝子多型との関連解析. 第32回日本生物学的精神医学会, 小倉, 10.8, 2010
 - 17) 太田深秀, 藤井崇, 根本清貴, 大西隆, 守口善也, 橋本亮太, 佐藤典子, 功刀浩. 統合失調症発症リスクおよび疾患に伴う大脳形態変化と ABCA1 遺伝子多型との関連解析. 第18回日本精神行動遺伝医学会, 仙台, 9.18, 2010
 - 18) 藤井崇, 内山博文, 山本宜子, 堀弘明, 巽雅彦, 有馬邦正, 石川正憲, 樋口輝彦, 功刀浩. 統合失調症とセマフォリン 3D 遺伝子 (SEMA3D) の関連解析. 第33回日本神経科学会, 神戸, 9.3, 2010
 - 19) 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 石川正憲, 功刀浩. 統合失調症における視床下部・下垂体・副腎系機能: 低用量デキサメタゾン抑制テストによる検討. 第32回日本生物学的精神医学会, 北九州, 10.9, 2010
 - 20) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Kunugi H: Antidepressant- and Anxiolytic-like Properties of Dopamine Receptor Agonist Cabergoline (P3-p15). 第33回日本神経科学大会, 神戸, 9.4, 2010
 - 21) 篠山大明, 若林千里, 内山博文, 山本宜子, 飯嶋良味, 藤井崇, 巽雅彦, 天野直二, 岡本長久, 有馬邦正, 樋口輝彦, 功刀浩. うつ病とインターロイキン-6 との関連. 第29回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 箱根, 6.19, 2010

- 22) 若林千里, 篠山大明, 功刀浩. 統合失調症患者における血中サイトカイン濃度およびサイトカイン関連遺伝子の SNP 解析 Analysis of plasma cytokine level and cytokine-related genetic polymorphism in schizophrenia 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.3, 2010
- 23) 飯嶋良味, 内山博文, 山本宣子, 荒木俊弥, 堀弘明, 巽雅彦, 有馬邦正, 有波忠雄, 功刀浩. ChromograninB 遺伝子プロモーター領域の多型と統合失調症との性特異的関連. (The sex specific association between the functional variants in the chromogranin B gene promoter motifs and Schizophrenia.) 第 55 回日本人類遺伝学会, 大宮, 10.28, 2010

(4) その他

- 1) 服部功太郎: 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. 第 43 回 精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.3, 2010
- 2) 服部功太郎: 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. 平成 22 年度障害者対策総合研究成果発表会 (精神障害分野), 東京, 1.27, 2011
- 3) 功刀浩: 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. 平成 22 年度障害者対策総合研究成果発表会 (精神障害分野), 東京, 1.27, 2011

3. 班会議発表

- 1) 太田深秀, 石川正憲, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症におけるプレパルス抑制検査の局所脳関連の検討. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度第 1 回班会議, 東京, 7.31, 2010
- 2) 功刀浩, 堀弘明, 藤井崇, 寺石俊也, 篠山大明, 橋倉都, 松尾淳子, 木下裕紀子, 川本由実子, 岡本長久, 樋口輝彦. 健常者, 統合失調症における HPA 系機能の検討. 精神・神経疾患研究, 開発費「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 22 年度第 1 回班会議, 東京, 7.31, 2010
- 3) 功刀浩: うつ病とストレス反応における遺伝と生活習慣に関する研究. 脳科学研究戦略推進プログラム課題 E「生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤, 環境要因, その失調の解明」(研究代表者 水澤英洋) キックオフミーティング, 東京, 10.19, 2010
- 4) 功刀浩: うつ病とストレス反応における遺伝と生活習慣に関する研究. 脳科学研究戦略推進プログラム課題 E「生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤, 環境要因, その失調の解明」(研究代表者 水澤英洋), 「活力ある暮らし」班 班会議, 東京, 11.15, 2010
- 5) 功刀浩, 堀弘明, 太田深秀, 服部功太郎, 篠山大明, 藤井崇, 寺石俊也, 橋倉都, 松尾淳子, 木下裕紀子, 川本由実子, 古賀賀恵, 岡本長久, 樋口輝彦: 生理学的検査等複数の指標を用いた精神疾患の診断法の開発. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度第 2 回班会議, 東京, 12.2, 2010
- 6) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部: うつ病を克服しよう (展示). 第 3 回脳プロ公開シンポジウム「未来を拓く脳科学研究」, 東京, 2.5, 2011
- 7) 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 田中治子, 山本宣子, 松尾淳子, 木下由紀子, 川本由美子, 功刀浩: 脳脊髄液を用いた精神疾患バイオマーカーの探索. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(研究代表者 功刀浩) 平成 22 年度

報告会, 東京, 1.21, 2011

- 8) 服部功太郎, 田中治子, 若林千里, 内山博文, 山本宜子, 堀弘明, 寺石俊也, 有馬邦正, 功刀浩: 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. 第43回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.3, 2010
- 9) 石川正憲, 太田深秀, 功刀浩, 佐藤典子, 岡崎光俊, 野田隆政, 大森まゆ, 中林哲夫: 統合失調症の重症度と生物学的指標についての検討. 「重症統合失調症患者の生物学的治療に関する研究」(主任研究者 安西信雄) 平成22年度第1回班会議, 東京, 12.1, 2010
- 10) 太田深秀, 藤井崇, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症発症リスクおよび疾患に伴う大脳形態変化と ABCA 1 遺伝子多量との関連解析. 精神・神経疾患研究開発費「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22年度第2回班会議, 東京, 12.2, 2010
- 11) 野田隆政, 松田太郎, 岡本長久, 坂本広太, 小川勝, 杉村有司, 石原奈保子, 横山仁史, 清水悠, 功刀浩, 鈴木伸一, 熊野宏昭, 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. 精神・神経疾患研究開発費「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22年度第2回班会議, 東京, 12.2, 2010
- 12) 服部功太郎: 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. 第43回 精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.3, 2010
- 13) 太田深秀, 佐藤典子, 石川正憲, 功刀浩: プレパルス抑制試験の局所脳関連の検討. 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22年度報告会, 東京, 12.2, 2010
- 14) 太田深秀, 石川正憲, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症の重症度と生物学的指標についての検討. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(主任研究者 功刀浩) 平成22年度報告会, 東京, 1.21, 2011

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (精神障害分野) 「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)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (精神障害分野) 「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)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (精神障害分野) 「治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究」功刀浩 (分担)
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 先端的基盤開発研究事業「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」功刀浩 (分担)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費 「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」功刀浩 (代表), 太田深秀 (分担)
- 6) 精神・神経疾患研究開発費「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の解明に関する研究」功刀浩 (分担)
- 7) 精神・神経疾患研究開発費「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」 功刀浩（分担）

- 8) 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）
- 9) 科学研究費補助金 若手研究 (A) 「うつ病におけ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）
- 10) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「抗精神病薬シグナル伝達を利用した統合失調症の新たな治療標的分子の開発」 服部功太郎（代表）
- 11) 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）
- 12) 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 「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）
- 13) 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「安定同位体を用いた呼気ガス検査とビオプテリンの精神疾患における有用性の検討」 功刀浩（代表）
- 14) 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」 功刀浩（分担）
- 15) 文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム 「生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤，環境要因，その失調の解明」 功刀浩（分担）
- 16) 武田科学振興財団 医学系研究奨励助成 「精神疾患に関連する TrkB 受容体の変動を病態マーカーとした基礎的研究—低体重出生モデル動物を用いた網羅的解析」 沼川忠広（代表）
- 17) 先進医薬研究振興財団精神薬療分野 一般研究助成 「治療抵抗性うつ病に対するドーパミン作動薬の有効性に関する研究」 功刀浩（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。

人事面に関しては新規に流動研究員が複数参加するなど研究体制がより強化された。教育面では宮島が当部での研究が認められ東京女子医大より学位を授与されるなど着実な進展が認められた。組織面では平成22年4月1日より独立行政法人化されたが、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23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, 船田正彦, 村田美穂, 山田光彦, 大和滋;流動研究員 武内敏秀, 畑中祐介, 公文麻美, ポピエルヘレナ 明子;客員研究員 金子尚弘, 高松功;科研費研究員 藤掛伸宏;外来研究員 中垣慶子, 鈴木マリ, 李珩, 和田恵津子;外来研究補助員 藤田寛美, 紙永涼子, 村上美和子, 山田大輔;研究生 青尾直也, 岩井孝志, 神谷裕子, 樽松文子, 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, 山根宏志, 三村春樹, 宮島萌子, 山田美佐, 与那嶺龍二, 富山健一, 杉山梓, 古田晶子;研究見習生 藤原悠紀, 牧野祐哉, 浅羽研亮, 向野佳奈子;センター研究助手 紺谷千穂, 志鎌昌子, 原 佳子;科研費研究助手 岡田知子, 菊地寿枝

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究開発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、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が申請・獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな研究分野の開拓も実施した。

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・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、細胞膜脆弱性の関連性を解析し、UCH-L1の細胞外分泌、パーキンソン病関連物質間の新規相互作用を見いだした。また、その機序の可能性として phosphatidic acid との結合を見

いだした。また、TDP-43, FUS 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、その病態解明を目指した研究が進行中である。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、大規模な化合物スクリーニングから得られた候補化合物について、疾患モデルマウスに対する有効性の検証を行っている。蛋白質安定化作用をもつ低分子化合物エクトインを用いた治療研究などが進展した。また、厚労科研費、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、あるいはマーモセットの生殖工学的研究などが実施された。以上、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

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脳・臓器間ネットワークを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。神経ペプチド受容体に関しては、ニューロテンシン1型受容体が恐怖記憶の再固定現象に関わることを、外的環境が疾患に及ぼす影響に関しては、デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの中樞異常が他個体との相互作用により軽減することを、それぞれ見いだした。また、PTSD モデルと考えられているストレス負荷マウスの恐怖記憶消去学習をAMPA 受容体の活性増強剤 PEPA が促進することを新たに見いだした。AMPA 受容体などグルタミン酸受容体活性制御薬に関しては、これまでの基盤研究の上に、実用化をめざした研究が進行しつつある。このほか、恐怖記憶のトラウマ化軽減に有効な食品サプリメントの開発も進行中である。さらに、研究対象を一代だけでなく二世世代に渡る現象に拡大し、母体の食環境が子の脳機能発達に影響することを見いだした。これらの研究や母体由来生理活性物質に関するこれまでの成果をまとめ、母子間バイオコミュニケーションという概念を提唱・成書化した (IV. 著書参照)。

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。具体的には、疾患モデルショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングにより、神経機能障害に関わる遺伝子の同定、分子メカニズムの解明を目指す。これまでに、マーモセット脳からのパッチクランプ記録にも成功しており、今後同法による「脳の左右差」の解析や、2光子顕微鏡を用いたグリア-ニューロン-微小血管相互作用の *in vivo* ライブイメージング導入や疾患モデルマウスのシナプス異常の解析等、先鋭的な手法の導入による斬新な神経科学的研究を進める予定である。

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、国際的貢献も大きい。また、部長・室長以外のメンバーが研究費獲得を達成するなど (新学術領域研究課題提案型、若手研究 B など) 活気溢れた雰囲気形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、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, 市民公開講座, 幼稚園教諭を対象にした特別講演, 市民男女共同参画事業講師などにより一般市民へのアウトリーチ活動を行うとともに, 脳科学研究者を対象にした公開ワークショップなどで講演した。また, 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。さらに, 科学コミュニティ全般への貢献として, 和田は文科省科研費審査員, CREST 領域アドバイザー, CREST 研究代表者, 東京薬科大学客員教授, 早稲田大学客員教授, 山形大学非常勤講師, 日本神経化学会理事, 日本病態生理学会理事, 日本神経科学学会理事, 日本神経学会評議員, Neuroscience Research の Receiving Editor, Neurochemistry International の Associate Editor, GLIA の Editorial Board Member を務めた。関口は精神・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, 永井は文科省科研費審査員, 文科省基盤研究代表者, 文科省科研費特定領域研究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, CREST 分担研究者, 神経化学会評議員, 大阪府立大学非常勤講師, 株田は精神・神経疾患研究委託費分担研究者, 文科省若手研究代表者を務めた。部長・室長・流動研究員等が個別に Nat Struct Mol Biol, PLoS ONE, GLIA, Mol Biol Cell, Brain Res Bull, Genes Cells, Clin Can Res, Neurosci Res, Neurochem Int, FEBS Lett, Neurosci Lett, Molecular Brain, Medical Science Monitor など10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, 政策に関しては, 和田が薬事・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, 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。また, 海外から2名の研究者を受け入れ, 国内外との共同研究を20件以上実施し, 海外研究者とは3報の論文を著した。職務発明については2件承認された。

(部長 和田 圭司)

Ⅳ 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mitsui T, Hirayama K, Aoki S, Nishikawa K, Uchida K, Matsumoto T, Kabuta T, Wada, K: Identification of a novel chemical potentiator and inhibitors of UCH-L1 by in silico drug screening. *Neurochem Int* 56: 679-686, 2010
- 2) Kabuta T, Hakuno F, Cho Y, Yamanaka D, Chiba K, Asano T, Wada K, Takahashi S: Insulin receptor substrate-3, interacting with Bel-3, enhances p50NF-kB activity. *Biochem Biophys Res Commun* 394: 697-702, 2010
- 3) Setsuie R, Suzuki M, Tsuchiya Y, Wada K: Skeletal muscles of Uchl3 knockout mice show polyubiquitinated protein accumulation and stress responses. *Neurochem Int* 56: 911-918, 2010
- 4) Kumon M, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K, Wada E: Maternal dietary restriction during lactation influences postnatal growth and behavior in the offspring of mice. *Neurochem Int* 57: 43-50, 2010

- 5) Nagamine S, Kabuta T, Furuta A, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K: Deficiency of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) leads to vulnerability to lipid peroxidation. *Neurochem Int* 57: 102-110, 2010
- 6) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T: A protocol for immunofluorescence staining of floating neurospheres. *Neurosci Lett* 479: 126-127, 2010
- 7) Miyajima M, Wada K, Sekiguchi M: Noradrenaline-induced spontaneous inhibitory currents in mouse basolateral nucleus of amygdala pyramidal neurons: comparison with dopamine-induced currents. *Neurosci Lett* 480: 167-172, 2010
- 8) Yamamoto K, Yamada D, Kabuta T, Takahashi A, Wada K, Sekiguchi M: Reduction of abnormal behavioral response to brief restraint by information from other mice in dystrophin-deficient mdx mice. *Neuromuscul Disord* 20: 505-511, 2010
- 9) Yamada D, Wada E, Amano T, Wada K, Sekiguchi M: Lack of neurotensin type 1 receptor facilitates contextual fear memory depending on the memory strength. *Pharmacol Biochem Behav* 96: 363-369, 2010
- 10) Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K: Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int* 57: 235-247, 2010
- 11) Higashi S, Iseki E, Minegishi M, Togo T, Kabuta T, Wada K: GIGYF2 is present in endosomal compartments in the mammalian brains and enhances IGF-1-induced ERK1/2 activation. *J Neurochem* 115: 423-437, 2010
- 12) Roussy G, Beaudry H, Lafrance M, Belleville K, Beasudet N, Wada K, Gendron L, Sarret P: Altered morphine-induced analgesia in neurotensin type 1 receptor null mice. *Neuroscience* 170: 1286-1294, 2010
- 13) Higashi S, Tsuchiya Y, Araki T, Wada K, Kabuta T: TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant CuZn superoxide dismutase. *Neurochem Int* 57: 906-913, 2010
- 14) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Facilitating actions of an AMPA receptor potentiator upon extinction of contextually conditioned fear response in stressed mice. *Neurosci Lett* 488: 242-246, 2011
- 15) Takahashi M, Watanabe S, Murata M, Furuya H, Kanazawa I, Wada K, Hohjoh H: Tailor-made RNAi knockdown against triplet repeat disease-causing alleles. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 21731-21736, 2010
- 16) Nishikawa K, Ayukawa K, Hara Y, Wada K, Aoki S: Endothelin/endothelin-B receptor signals regulate ventricle-directed interkinetic nuclear migration of cerebral cortical neural progenitors. *Neurochem Int* 58: 261-272, 2011
- 17) Mizuno H, Nakamura A, Aoki Y, Ito N, Kishi S, Yamamoto K, Sekiguchi M, Takeda S, Hashido K: Identification of muscle-specific microRNAs in serum of muscular dystrophy animal models: promising novel blood-based markers for muscular dystrophy. *PloS ONE* 6(3): e18388, 2011
- 18) Rahman MS, Nagai Y, Popiel HA, Fujikake N, Okamoto Y, Ahmed MU, Islam MA, Islam MT, Ahmed S, Rahman KM, Uddin MJ, Dey SK, Ahmed Q, Hossain MA, Jahan N, Toda T:

Genetic testing for Huntington's disease in Parkinsonism. *Mymensingh Med J* 19: 510-514, 2010

- 19) Paula GS, Souza LL, Cabanelas A, Bloise FF, Mello-Coelho V, Wada E, Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC: Female mice target deleted for the neuromedin B receptor have partial resistance to diet-induced obesity. *J Physiol* 588 (Pt 9) :1635-1645, 2010

(2) 著書

- 1) Wada E, Wada K: Bio-communication between mother and offspring. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (Eds. R.C. Gupta) , Academic Press, US, pp.33-38, 2011

(3) 総説

- 1) Mizuno H, Fujikake N, Wada K, Nagai Y: α -synuclein transgenic *Drosophila* as a model of Parkinson's disease and related synucleinopathies. *Parkinsons Dis*, 2011: 212706, 2011
- 2) 永井義隆, 藤掛伸宏: TDP-43 プロテインパチーの動物モデル. *最新医学* 65 (7) : 1603-1613 (2010)
- 3) 永井義隆: 脊髄小脳変性症. *ドクターサロン* 54 (10) : 729-732 (2010)

(4) その他

- 1) 永井義隆: 脊髄小脳変性症. *ラジオ日経「ドクターサロン」*, 5.12, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: これからの脳科学, 第 32 回新幼児教育研究大会, 大阪, 7.27, 2010
- 2) 和田圭司, 戸塚祐介, 公文麻美, 和田恵津子: 母体の生活習慣と子の脳機能: 母子間バイオコミュニケーションの視点から. 第 53 回日本神経化学学会大会, 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.4, 2010
- 3) 藤掛伸宏, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患の病態解明・治療法開発研究~新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立とその病態解析. 第 8 回 神経科学研究会, 東京, 9.11, 2010
- 4) 関口正幸: 文脈性恐怖記憶の消去学習と再固定に対する AMPA ポテンシエータの弁別修飾. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 5.19, 2010
- 5) 関口正幸: 経験と時間に依存した Fear Circuit の再構成, 第 11 回八ヶ岳シンポジウム, 長野, 9.26, 2010
- 6) 関口正幸: 経験と時間による「恐怖神経回路」の再構成, 平成 22 年度生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」, 岡崎, 9.30-10.1, 2010
- 7) 関口正幸: 経験と時間による『Fear Circuit』の再構成. 第 53 回 日本神経化学学会若手育成セミナー, 兵庫, 8.31-9.1, 2010
- 8) 永井義隆: タンパク質のミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患の治療戦略ーポリグルタミン病をモデルとして. 第 33 回 順天堂大学細胞生物学セミナー, 5.18, 2010
- 9) 永井義隆: TDP-43 を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエを用いた ALS の病態解析. 平成 22 年度 厚生省「筋萎縮性側索硬化症の画期的治療法研究班」ワークショップ, 東京, 6.18,

2010

- 10) 永井義隆:神経変性疾患の発症分子メカニズムに基づいた治療法開発-目的指向型研究の進め方. 第53回日本神経化学会若手育成セミナー, 兵庫, 8.31-9.1, 2010
- 11) 永井義隆:ショウジョウバエモデルを用いたTDP-43プロテインパチーの病態解析. 第29回日本認知症学会学術集会, 愛知, 11.5-7, 2010
- 12) 永井義隆:蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患の治療戦略-ポリグルタミン病と筋萎縮性側索硬化症をモデルとして. 京都府立医科大学セミナー, 京都, 11.8, 2010

(2) 国際学会

- 1) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Watabane Y, Uchiyama H, Ogiuchi H, Wada K, Okano T, Ando T: Degradable Poly (DL-Lactide-Co-Glycolide) (PLGA) Artificial Nerve Conduits With Dental Pulp Cells Promotes Facial Nerve Regeneration, EACMFS, 9.13, 2010
- 2) Higashi S, Iseki E, Minegishi M, Togo T, Kabuta T, Wada K: GIGYF2 is present in endosomal compartments in the mammalian brains and enhances IGF-1-induced ERK1/2 activation. 14th European Federation of Neurological Societies (EFNS) Congress. Geneva, Switzerland. 9.26, 2010
- 3) Popiel HA, Fujita H, Yamamoto K, Yamane H, Fujikake N, Muramatsu S, Wada K, Nagai Y: Molecular chaperone gene therapy ameliorates neurological phenotypes and protein aggregation in polyglutamine neurodegenerative disease mice. 3rd International Symposium on Protein Community, Nara, Japan, September 13-16, 2010
- 4) Fujikake N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Abnormal accumulation of TDP-43 proteins causes neurodegeneration in novel Drosophila models of ALS. 3rd International Symposium on Protein Community, Nara, Japan, September 13-16, 2010
- 5) Fujikake N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Expression of FALS-linked TDP-43 mutants causes severe motor dysfunction in Drosophila. Niigata University BRI International Symposium on Current Understandings and Future Directions for ALS, Niigata, Japan, November 22-23, 2010
- 6) Fujikake N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Expression of TDP-43 causes neurological phenotypes with an enhancement by FALS mutations in novel Drosophila models of ALS. 10th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD 2011), Barcelona, Spain, March 9-13, 2011

(3) 一般学会

- 1) 永井義隆, 藤掛伸宏, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司: TDP-43を発現する新規ALSモデルショウジョウバエを用いた病態解析. 第51回日本神経学会, 東京, 5.20-22, 2010
- 2) 権田裕子, 関口正幸, 田畑秀典, 難波隆志, 和田圭司, 仲嶋一範, 花嶋かりな, 内野茂夫, 高坂新一: Robo1は大脳皮質錐体細胞の形態形成を調節している. 第53回日本神経化学会大会, 第33回日本神経科学大会, 神戸, 9.2, 2010
- 3) ポピエルヘレナ・明子, 藤田寛美, 山本和弘, 藤掛伸宏, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 凝集阻害分子を用いた遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスの神経症状と封入体

- 形成の抑制. 第 53 回日本神経化学学会大会, 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.3, 2010
- 4) 藤掛伸宏, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: TDP-43 を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析. 第 53 回日本神経化学学会大会, 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.3, 2010
 - 5) 山田大輔, 和田恵津子, 天野大樹, 和田圭司, 関口正幸: ニューロテンシン 1 型受容体の欠損は記憶強度依存的に文脈性恐怖記憶の発現を促進する. 第 53 回日本神経化学学会大会, 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.4, 2010
 - 6) 吉田瑞子, 石井亜紀子, 伊達宗宏, 和田英治, 和田圭司, 松田良一: 高カルシウム食餌は筋ジストロフィーマウスの筋崩壊を抑制する. 日本動物学会 第 81 回 東京大会, 東京, 9.23, 2010
 - 7) 永井義隆, ポピエル明子, 藤田寛美, 山本和弘, 藤掛伸宏, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司: AAV5 を用いた分子シャペロンの遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスの封入体形成と神経症状の抑制効果. 第 5 回臨床ストレス応答学会, 徳島, 11.19-20, 2010
 - 8) 紺谷千穂, 藤原悠紀, 永井義隆, 内田健康, 和田圭司, 株田智弘: 家族性パーキンソン病変異による UCH-L1 の分泌減少, BMB2010, 神戸, 12.7, 2010
 - 9) Takahashi M, Watanabe S, Murata M, Furuya H, Kanazawa I, Wada K, Hojoh H: Identification of triplet repeat disease-causing alleles by a nobel pull-down method and disease-causing allele specific silencing by RNAi, BMB2010, 神戸, 12.10, 2010

(4) 班会議発表

- 1) 藤掛伸宏, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: TDP-43 の過剰発現による新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立とその病態解析. 平成 22 年度「包括脳」夏のワークショップ, 北海道, 7.27-30, 2010
- 2) 斉藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: QBP1-p62 キメラタンパク質を用いた異常ポリグルタミンタンパク質選択的分解の試み. 平成 22 年度 文部省特定領域研究「タンパク質分解」班会議, 札幌, 11.16-18, 2010
- 3) 関口正幸, 山田大輔, 和田圭司, 御子柴克彦, 坂内博子: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの中枢異常中間表現型をヒト疾患治療に役立てるための研究～ GABA 受容体側方拡散に対するジストロフィン欠損の影響検討～. 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トランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
- 4) 和田圭司: マーモセット受精卵への外来遺伝子導入に関する技術. 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 22 年度班会議, 京都, 11.11, 2010
- 5) 株田智弘, 藤原悠紀, 藤掛伸宏, 内田健康, 永井義隆, 吉澤利弘, 和田圭司: Machado-Joseph 病モデル動物を用いたエクトインによる治療効果の検討. 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 22 年度班会議, 1.13, 2010
- 6) 株田智弘, 紺谷千穂, 藤原悠紀, 内田健康, 畑中悠佑, 和田圭司: 神経細胞に存在する UCH-L1 の細胞外分泌に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(主任研究者: 功刀浩) 平成 22 年度班会議, 東京, 1.21, 2011
- 7) 永井義隆, ポピエル明子, 藤田寛美, 山本和弘, 武内敏秀, 佐伯良修, 平井宏和, 村松慎一, 戸

田達史, 和田圭司: ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害分子の遺伝子治療による治療効果. 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 22 年度班会議, 1.13, 2010

- 8) 水野英哉, 赤澤陽子, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: miRNA による α シヌクレイン発現調節機構の解明とパーキンソン病関連 SNP の関与. 平成 22 年度 厚生省精神・神経疾患研究委託費「LBD 研究班」班会議, 東京, 2.5, 2011
- 9) 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. 平成 22 年度 文部省特定領域研究「タンパク質分解」班会議, 札幌, 11.16-18, 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、更に、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 技術を用いた神経変性疾患の病因・病態ならびに治療法開発に関する研究などを行ない、神経変性メカニズムの解析を通して、疾患治療法の開発に寄与することを目指している。

神経軸索変性過程の研究をきっかけに、我々は、神経変性の病態の一部として観察される現象が、発生・分化・老化の各プロセスをはじめ、学習・記憶などの可塑性の分子機序の一部など多様な神経の活動に関与していること、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、このような研究を発展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深めたいと考えている。

幹細胞技術を用いた研究は、社会的にも注目を集めている分野であるが、神経疾患研究・治療分野での応用は極めて困難であると考えられ、世界的にも決して目覚ましい進展を遂げているとは言えない。我々は、当センターの「病院と研究所が一体となった研究センター」としての位置づけを生かし、神経疾患研究を専門とする立場から iPS 細胞技術による研究に寄与することを目指している。

平成 22 年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

2) 研究者の構成

(部長)	荒木敏之
(室長)	若月修二, 長野清一 (22.7.1 ~)
(客員研究員)	辻野精一, 村井 晋 (23.1.17 ~)
(流動研究員)	富樫和也, 山本香織 (~ 22.12.31), 萩原裕子 (22.4.1 ~), 佐々木孝寛 (22.4.1 ~)
(外来研究員)	高田仁実
(科研費研究員)	齋藤文典, 舘野美成子 (~ 22.6.30)
(研究生・見習生)	徳永慎治, 山崎昂彦 (22.4.12 ~), 渡部恭央 (22.4.12 ~), 金成広樹 (22.9.27 ~),
(センター研究助手)	島崎由美子, 荒木弥生
(科研費研究助手)	山田由紀子, 小野寺弥生 (~ 22.6.30)

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) 神経変性疾患の発症機序と治療法開発に関する研究

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、新たに着任した長野室長を中心に、TDP-43 変異による ALS の発症機序に関する研究を開始した。

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発見された、RING フィンガー領域に E3 リガーゼ活性をもつ蛋白 (ZNRF) ファミリーの機能解析を行っている。

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。本研究を通してグルタミン酸シグナルによる Schwann 細胞の分化・増殖制御機構を明らかにし、このシグナル経路の改変による末梢神経脱髄疾患の治療を目指している。

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) iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患研究

患者検体に由来する iPS 細胞を作成し、更に神経系細胞に分化させることで神経疾患のモデルを作成し、検討を行うことを目標としている。モデル動物作成を行い得ない孤発性疾患を対象とすることが最終的な目標であるが、当面の目標としては家族性疾患を対象として研究を行っている。当初ゼロからのスタートであったため、外部からの技術移転と倫理申請等の手続きの完了に時間を費やしたが、今後実際に患者検体を用いた研究に取り掛かる予定である。

6) 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。

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 4 名の学生が研究生・研究見習生として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。
- 4) 荒木は、バイオカフェにおいて神経疾患に関する一般向けの話を行い、センターの活動紹介と神経疾患に関する啓蒙活動を行った。

IV 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Saitoh F, Araki T, Proteasomal degradation of glutamine synthetase regulates Schwann cell differentiation. J. Neurosci., 30:1204-1212, 2010
- 2) Mitsuhashi H, Hayashi YK, Matsuda C, Noguchi S, Wakatsuki S, Araki T, Nishino I, Specific phosphorylation on Ser458 of A-type lamins in LMNA-associated myopathy patients. J Cell Sci., 123:3893-3900, 2010
- 3) Higashi S, Tsuchiya Y, Araki T, Wada K, Kabuta T, TDP-43 physically interacts with Amyotrophic Lateral Sclerosis-Linked mutant Cu/Zn superoxide dismutase. Neurochem International, 57:906-913, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 荒木敏之: 神経変性の研究から考える神経の発生・分化・維持・再生のメカニズム. 第31回日本神経化学会大会 (Neuro2010) 神経科学の若手研究者育成セミナー, 神戸, 8.31, 2010
- 2) 荒木敏之: 蛋白質のアセチル化制御による細胞機能の調節. 大阪大学蛋白研究所セミナー, 大阪, 11.25, 2010

(2) 国際学会

- 1) Tokunaga S, Araki T: The Wallerian degeneration slow (Wlds) gene provides neuroprotective effects against the impairment of mitochondrial electron transport chain in primary cultured mouse cortical neurons. Society of Neuroscience, San Diego, U.S.A., 11.14, 2010
- 2) Araki T, Saito F, Wakatsuki S, Tokunaga S: Proteasomal degradation of glutamine synthetase regulates Schwann cell differentiation. Society of Neuroscience, San Diego, U.S.A., 11.17, 2010
- 3) Tokunaga S, Araki T: The Wallerian degeneration slow (Wlds) protein is protective against neuronal cell death induced by hypoxia/reoxygenation and inhibition of mitochondrial respiratory chain in primary cultured mouse cortical neurons. The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) AND The 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Fukuoka, 12.16, 2010

(3) 一般学会

- 1) 荒木敏之, 館野美成子: 家族性筋委縮性側索硬化症 (FALS) 患者検体から示唆される変異型 SOD1 毒性: シナプス構造緻密化の可能性. 第 53 回日本神経化学学会大会・第 33 回日本神経科学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会 (Neuro2010), 神戸, 9.3, 2010
- 2) 三橋弘明, 林由起子, 松田知栄, 野口 悟, 若月修二, 荒木敏之, 西野一三: 筋ジストロフィー患者に特異的な A 型ラミン Ser458 のリン酸化. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会 (BMB2010), 神戸, 12.8, 2010
- 3) 若月修二, 荒木敏之: 神経系におけるユビキチンリガーゼ ZNRF1 の機能解析. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会 (BMB2010), 神戸, 12.8, 2010
- 4) 齋藤文典, 荒木敏之: 代謝型グルタミン酸受容体を介したシュワン細胞の分化制御機構. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会 (BMB2010), 神戸, 12.8, 2010
- 5) 富樫和也, 荒木敏之: Na^+/H^+ 交換輸送体の強制発現によるポリグルタミン酸凝集の抑制. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会 (BMB2010), 神戸, 12.9, 2010
- 6) 平木啓子, 加藤英政, 高田仁実, 荒木敏之, 奥田晶彦: Culturing human iPS cells under non-feeder conditions alters their basic pluripotent status. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学学会大会 (BMB2010), 神戸, 12.10, 2010

3. 班会議発表

- 1) 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 22 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法開発に向けた基盤整備のための研究班, 研究代表者 高橋正紀, 班会議, 大阪, 10.31, 2010
- 2) 荒木敏之: 幹細胞研究の神経疾患研究への応用に関する基礎的研究, 平成 22 年度 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・治療法の開発に関する戦略的研究 荒木敏之 12.4, 2010

V. 競争的研究費獲得状況

- 平成 22 年度 日本学術振興会 若手研究 B, Na^+/H^+ 交換輸送体によるオートファジーの調節機構, 研究代表者 富樫和也
- 平成 22 年度 ヒューマンサイエンス振興財団 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, 研究代表者 荒木敏之
- 平成 22 年度 ヒューマンサイエンス振興財団 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, 研究代表者 若月修二
- 平成 22 年度 自然科学研究機構生理学研究所共同利用研究 神経系特異的 Na^+/H^+ 交換輸送体 NHE5 ノックアウトマウスの行動解析, 研究代表者 荒木敏之
- 平成 22 年度 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法開発に向けた基盤整備のための研究班, 研究分担者 荒木敏之 (研究代表者 高橋正紀)
- 平成 22 年度 精神・神経疾患研究開発費 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研究, 主任研究者 荒木敏之
- 平成 22 年度 日本学術振興会 特別研究員奨励金 ミトコンドリアの機能変化が神経変性時の軸索

と髄鞘に与える影響の解析, 高田仁実

平成 22 年度 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、新しい予防・治療法を開発することを目標として、研究を行なっている。特に、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) に関する研究に力を注いでいる。平成 22 年度の研究体制は下記のようにであった。

(部 長) 山村 隆
(室 長) 荒木 互
(流動研究員) 本木和美
(研 究 生) 織田彰子, 代 紅梅, 保坂 愛

II. 研究活動及び研究紹介

1) アルツハイマー病 (AD) の研究

a. セクレターゼに関する研究

β セクレターゼ (BACE1) はアミロイド β タンパク (A β) の生成に必須な膜結合型プロテアーゼで、AD の重要な治療標的の一つと考えられている。神経細胞における BACE1 の制御機構の解明を目的とした研究を、これまでに引き続き実施した。BACE1 の脂質ラフトへの移行と A β 産生において、BACE1 の翻訳後修飾の一つであるパルミトイル化が果たす役割について、初代培養神経細胞の系を用いた解析を継続した。BACE1 のパルミトイル化が脂質ラフト移行を正に制御するが、A β 産生には影響しないことが判明し、BACE1 の脂質ラフト外での作用が A β 産生に重要であると推定された。また、LDL 受容体ファミリーに属する膜タンパクである LRP と BACE1 の関連性について、LRP ノックアウト細胞を用いた検討を行い、LRP が BACE1 及び β アミロイド前駆体タンパク (APP) の発現制御に関与することを示唆する知見が得られた。その他、BACE1 と相互作用し、その A β 生成活性を抑制する膜タンパク Reticulon 3 の A β 産生抑制効果に関する研究を継続した。

さらに、BACE1 阻害薬の開発に向けた新たな課題について、研究を開始した。BACE1 の細胞外部分の精製タンパクに結合し、かつ BACE1 活性阻害作用を有する低分子化合物の探索を、理化学研究所と共同で進めている。

b. セクレターゼ以外の研究

MEK 阻害剤が神経系細胞において、APP の C 末断片のプロテアソームによる分解促進を介して、A β 産生を抑制する効果を持つことを明らかにし、論文発表した。また、コレステロール合成阻害薬ピタバスタチンの A β 産生低下作用とそのメカニズムについて、初代培養神経細胞を用いた検討を継続している (筑波大学との共同研究)。

2) その他の研究

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration; FTLD) は、病理学的に不均一な疾患であるが、最近、異常蓄積するタンパク質 (Tau, TDP-43, FUS) により、FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS に分類されることが提唱されている。これらのうち、筋萎縮性側索硬化症の病因にも関与する TDP-43 に注目し、野生型および疾患関連変異型の TDP-43 を安定発現する神経系細胞を用いて、TDP-43 の細胞内局在異常の有無などについて解析を進めている。

その他、国内外の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) 日豪若手研究者交流促進事業の研究者を受け入れ、セミナーを開催した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Araki W, Kametani F, Oda A, Tamaoka A: MEK inhibitors suppress beta-amyloid production by altering the level of a beta-C-terminal fragment of amyloid precursor protein in neuronal cells. FEBS Letters 584: 3410-3414, 2010
- 2) Mitsuishi Y, Hasegawa H, Matsuo A, Araki W, Suzuki T, Tagami S, Okochi M, Takeda M, Roepman R, Nishimura M: Human CRB2 inhibits gamma-secretase cleavage of amyloid precursor protein by binding to the presenilin complex. J Biol Chem 285: 14920-14931, 2010

2. 学会発表

(1) 国内学会

- 1) 荒木 互, 織田彰子, 玉岡 晃: MEK 阻害剤の β アミロイド産生低下作用. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 5.20, 2010
- 2) 織田彰子, 荒木 互, 玉岡 晃: 酸化ストレスは PS1 蛋白の発現を増加させ, A β の産生を促進する. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 5.22, 2010
- 3) 荒木 互, 織田彰子, 本木和美, 服部功太郎, 伊藤雅之, 湯浅茂樹, 小西吉裕, 辛 龍雲, 玉岡 晃, 荻野晃一: アルツハイマー病モデルマウスにおける β アミロイド蓄積の Reticulon 3 による抑制. Neuro 2010, 神戸, 9.3, 2010
- 4) 荒木 互, 本木和美, 織田彰子, 篠崎綾子, 久米秀明, 北條浩彦, 玉岡 晃: ALS 関連変異が TDP-43 のリン酸化と細胞内局在に及ぼす影響. 第 29 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 11.4, 2010
- 5) 本木和美, 久米秀明, 織田彰子, 玉岡 晃, 亀谷富由樹, 荒木 互: β セクレターゼのバルミチル化が脂質ラフト局在と β アミロイド産生に及ぼす影響. BMB2010, 神戸, 12.7, 2010
- 6) 荒木 互, 玉岡 晃: Akt インヒビターによる reticulon 3 発現の亢進. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2011

Ⅴ. 競争的研究費

日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「 β セクレターゼの機能制御に基づくアルツハイマー認知症の新治療法開発に向けた研究」荒木 (代表)

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的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の病態生理の解明に迫るとともに、精神・神経疾患に関する新しい非侵襲的診断法と機能的治療法の開発を推進している。

平成22年度には、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BMI学習中の脳機能を捉える研究が軌道に乗り始めた。また、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など、統合的イメージングを駆使した成果を論文として投稿し、いくつかアクセプトされている。また、経頭蓋直流電気刺激法を用いて慢性期脳血管障害患者の下肢筋力の一過性改善を論文として報告した。

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。さらに、平成23年4月にNCNPに開設された脳病態統合イメージングセンターの設立準備委員会の中心的メンバーとして、同センターの基本構想の策定ならびに具体的な開設準備にあたった。

平成23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
(併 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, 森口央基, 仁科エミ (H22.12.1~), 河合徳枝 (H22.12.1~)
(流 動 研 究 員)	小俣圭 (~H22.10.30), Charles Sayo Dasalla, 細田千尋, 田中智子,
(科 研 費 研 究 員)	上野 修, 小俣圭 (H22.11.1~)
(科 研 費 研 究 助 手)	薩摩有葉
(セ ン タ ー 研 究 助 手)	赤迫こずえ
(研 究 生)	権藤元治, 設楽仁, 持永新, 笠原和美, 兒玉直樹, 吉村奈津江, 相原孝次, 武田湖太郎, 薩摩有葉, 北佳保里 (H22.5.1~), 矢田部清美 (H22.7.1~)

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

人間がBMI学習を行う時の脳の可塑性を調べるため、fMRI内で作動する脳波信号を用いたBMIシステムを構築し、検討を開始した。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。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—基底核間や離れた皮質間の白質神経線維路連結・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) をもちいて明らかにした。

(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すとともに、呼吸や心拍に関連する信号を除去することにより、脳波 α 波と相関する脳部位をより特異的に同定できることを示した。また、fMRI-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、論文発表した。

(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、慢性期脳血管障害により麻痺をきたした患者の下肢筋力が一過性に改善することを明らかにし、論文発表した。頭頂葉の経頭蓋直流電気刺激により、計算などの認知課題の成績が影響を受けることを明らかにし、学会発表した。また、運動野の経頭蓋直流電気刺激が、基底核のドーパミン遊離量を有意に増加させることをラットをもちいて明らかにした。

(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取り組んでおり、さまざまな精神疾患の患者を対象として外来通院により治療プロトコルの検討をおこなった。症例数は4例と少ないが、実施した全ての症例で、顕著な主観的症状の改善が認められた。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を開発し、論文発表した。

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) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T, Cohen LG: Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules. *Cereb Cortex* 20 (9) : 2114-21, 2010
- 2) 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
- 3) Aso K, Hanakawa T, Aso T, Fukuyama H: Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. *J Cogn Neurosci* 22 (12) : 2913-25, 2010
- 4) 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
- 5) Nishina E, Morimoto M, Fukushima A, Yagi R, Hypersonic sound track for Blu-ray Disc "AKIRA", *ASIAGRAPH Journal*, 4 (1) : 53-58, 2010

- 6) Hosoda C, Nariai T, Ishiwata K, Ishii K, Matsushima Y, Ohno K: Correlation between focal brain metabolism and higher brain function in patients with Moyamoya disease. *Int J Stroke* 5 (5) : 367-73, 2010

(2) 著 書

- 1) 本田 学: 脳と情報環境－脳科学から見た環境の安全・安心－. 脳の発達と育ち・環境. NPO 法人脳の世紀推進会議編, クバプロ, 東京, pp9-45, 2010
- 2) 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
- 3) 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: 歩行制御と神経可塑性. *MB Medical Rehabilitation* 118, 25-29, 2010
- 2) 花川 隆: 脳と環境の新しいインターフェイスに潜む謎. *岩波科学* 80 (4), 410-414, 2010
- 3) 井関一海, 花川 隆: 脳機能イメージングによるヒト歩行制御メカニズムの解明－大脳基底核皮質回路の役割を中心に, *BRAIN and NERVE* 62 (11) : 1157-1164, 2010
- 4) 細田千尋, 成相直, 大林茂: 脳機能イメージング. 図説脳神経外科新シリーズ 前頭葉頭頂葉, メジカルビュー社, 2010

(4) その他 (特許取得)

- 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: 振動呈示装置. 特許第 4572214 号, 8.20, 2010
- 2) 山本誠一, 大橋 力, 本田 学, 前川督雄: PET 支持装置. 特許第 4610671 号, 10.22, 2010
- 3) 山本誠一, 大橋 力, 本田 学, 前川督雄: PET 支持装置. 特許第 4642143 号, 12.10, 2010
- 4) 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. 特許第 4663034 号, 1.4, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Honda M: Neural substrates underlying cognitive experts. *JSPS-DFG sound table on 'Cooperative technology in future: Cognitive technical systems'*. Tokyo, 2.9, 2010
- 2) 本田学: 主観と客観を結ぶ新しい神経科学を支える活性. 科学研究費補助金シンポジウム「神経科学の『実力』と『衝撃力』－脳科学神話の検討」. 東京, 2.20, 2010
- 3) 本田学: 情報脳から健康脳へのアプローチ. *CNS シンポジウム 2010 特別講演*, 東京, 5.29, 2010
- 4) Osu R, Morimoto M, Honda M, Oohashi T, Hypersonic effect - Inaudible high-frequency sounds activate deep brain structure, *ASIAGRAPH 2010 in Shanghai*, Shanghai, China, 6.12, 2010
- 5) Nishina E, Morimoto M, Kawai N, Yagi R, Honda M, Oohashi T: Hypersonic Sounds a New Dimension of Digital Acoustics Indicated by Balinese Traditional Gamelan Music,

International Joint conference APCHI-ERGOFUTURE 2010, Bali, Indonesia, 8.2, 2010

- 6) Shitara S, Hanakawa T, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M: Evoked activity in the cortical and subcortical motor network during transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex, Neuro2010 Symposium, Kobe, 9.2, 2010
- 7) 本田学: 聴こえない音が生み出す音の質感: ハイパーソニック. 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」キックオフシンポジウム, 東京, 9.25, 2010
- 8) Honda M: Differential function of fronto-parietal network in mental operation. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010 Symposium: Functional and effective connectivity, Kobe, 11.1, 2010
- 9) 本田学: 言語脳から非言語脳へ. 第47回農業教育研究協議会特別講演, 東京, 12.3, 2010
- 10) 花川隆: 脳, 身体, 環境, 最先端脳科学 Brain Science Seminar, 東京, 5.16, 2010
- 11) Hanakawa T: The basal ganglia-thalamo-cortical circuits: Neuroimaging as an interface between system neuroscience and clinical neurology, 第87回日本生理学会: 企画シンポジウム, 盛岡, 5.19, 2010
- 12) 花川隆: 多次元神経イメージングによる脳内ネットワーク解析, 第51日本神経学会総会: 企画シンポジウム, 東京, 5.22, 2010
- 13) Hanakawa T: Multimodal imaging towards understanding of human intelligences, First Symposium Japanese-French Frontiers of Engineering, Grenoble, France, 10.12, 2010
- 14) 花川隆: Neurorestoration 法応用に向けた多モダリティ同時イメージング技術の開発, 第12回東京臨床画像解析研究会, 東京, 10.20, 2010
- 15) Hanakawa T: Neural control of bipedal gait, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010 Symposium: Gait disturbance, Kobe, 11.1, 2010

(2) 国際学会

- 1) Shitara S, Shinozaki T, Honda M, Takagishi K, Hanakawa T: Evoked activity in the motor network during suprathreshold TMS to the primary motor cortex, 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spain, 6.9, 2010
- 2) Hosoda C, Hanakawa T, Tanaka S, Nariai T, Ohno K, Honda M: Correlation between cortico-subcortical gray matter volume or white matter intensity and proficiency in second language, 16th Annual Meeting of the Organization for Human brain Mapping, Barcelona, Spain, 6.9, 2010
- 3) Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Kanaya K, Dei A, Takada J, Ono T, Kurabayashi T, Honda M, Moriyama K: Cortical activity during tooth tapping tasks: A preliminary study, 88th International Association for Dental Research General Session, 7.16, 2010
- 4) Morimoto M, Honda M, Nishina E, Kawai N, Oohashi T: Study on the Sound Structure of Georgian Traditional Polyphony (2) : Quantitative Analysis of Fluctuation Structure, The Fifth International Symposium of Traditional Polyphony, Tbilisi, Georgia, 10.6, 2010
- 5) Kawai N, Morimoto M, Honda M, Onodera E, Nishina E, Oohashi T: Study on the Sound Structure of Georgian Traditional Polyphony (1) : Analysis of the Temperament Structure, The Fifth International Symposium of Traditional Polyphony, Tbilisi, Georgia, 10.6, 2010

- 6) Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M: Influence of cardiac and respiratory artifacts on the relationship between EEG and fMRI signals, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010, Kobe, Japan, 10.30, 2010
 - 7) Tanaka S, Honda M, Hanakawa T, Cohen LG: Effect of Practice Schedules on Memory Stabilization of a Procedural Motor Skill. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010, Kobe, JAPAN, 10.30, 2010
 - 8) Omata K, Morimoto M, Hanakawa T, Honda M: Brain activities related to vigilance judgment based on spontaneous EEG: A simultaneous EEG-fMRI study, The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010
 - 9) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Watanabe K, Hanakawa T, Honda M, Hironaka N: Modulation of extracellular dopamine levels in the striatum by transcranial direct current stimulation, The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010
 - 10) Tanaka S, Kato R, Hanakawa T, Ikeda H, Kasahara K, Hosoda C, Mori M, Honda M, Watanabe K: Neuroanatomy of action video-game experts: a structural MRI study. The Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, San Diego, USA, 11.13-17, 2010
 - 11) 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 and Mental Function, Washington DC, 2.26, 2010 (Oral Presentation Prize Award)
 - 12) Takahashi M, Takeda K, Otaka Y, Osu R, Hanakawa T, Gouko M, Ito K: Case study of EEG-FES system for stroke rehabilitation, 4th IMEKO TC 18 Symposium: Measurement, Analysis and Modeling of Human Functions, Prague, Czech Republic, 6.14, 2010
 - 13) Yoshimura N, Omata K, DaSalla C.S, Hanakawa T, Sato MA, Koike Y: Sparse linear regression for reconstructing EMG from EEG current sources estimated using Variational Bayes, 4th IMEKO TC 18 Symposium on Measurement, Analysis and Modelling of Human Functions (ISHF2010), Prague, Czech Republic, 6.14-16, 2010
 - 14) Miyamoto JJ, Hanakawa T, Ono T, Kurabayashi T, Moriyama K: Simultaneous functional MRI-electromyographic measurement during tooth tapping, 86th Congress of the European Orthodontic Society, 6.17, 2010
 - 15) Iseki K, Hanakawa T, Oishi N, Otsuka Y, Hallett M, Fukuyama H: Freezing of gait in white matter changes: Imaging study with tract-based spatial statistics (TBSS), 29th International Congress of Clinical Neurophysiology ICCN2010, Kobe, 11.1, 2010
- (3) 一般学会
- 1) 上野修, 前川督雄, 本田学, 仁科エミ, 河合徳枝, 大橋力: プログラムされた自己解体モデル, 2010年度人工知能学会全国大会 JSAI2010, 長崎, 6.10, 2010
 - 2) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hanakawa T, Kobayashi K, Hironaka N, Watanabe K, Honda M: Modulation of extracellular dopamine levels in the striatum by transcranial direct current stimulation, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 札幌, 7.27-30, 2010

- 3) 田中智子, 高野裕治, 田中悟志, 渡邊克己, 花川隆, 本田学, 廣中直行: 経頭蓋直流電気刺激を用いた線条体細胞外ドパミンレベルの調節, Neuro2010, 神戸, 9.2-4, 2010
- 4) 仁科エミ, 八木玲子, 河合徳枝, 森本雅子, 本田学, 大橋力: ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の展望, 日本音楽知覚認知学会 2010 年秋季研究発表会, 三重, 10.3, 2010
- 5) 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 森本雅子, 上野修, 本田学, 大橋力: ハイパーソニック・エフェクト応用による音響療法の予備的検討, 日本音楽知覚認知学会 2010 年秋季研究発表会, 三重, 10.3, 2010
- 6) 設楽仁, 篠崎哲也, 花川隆, 本田学, 高岸憲二: 一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激を用いた運動ネットワークの解明, 第 25 回日本整形外科基礎学術集会, 京都, 10.15, 2010
- 7) 笠原和美, 田中悟志, 花川隆, 渡邊克己, 本田学: 数の認処理に対する経頭蓋直流電気刺激の影響, 第 40 回臨床神経生理学学会学術大会, 神戸, 11.2, 2010
- 8) 池田華子, 田中悟志, 加藤亮, 笠原和美, 花川隆, 本田学, 渡邊克己: 格闘ゲームプレイヤーにおける視覚運動系列学習. 日本基礎心理学会第 29 回大会, 神戸, 11.27-28, 2010
- 9) 吉村奈津江, 小俣圭, チャールズ・S・ダサーラ, 花川隆, 佐藤雅昭, 小池康晴: EEG 電流源を用いた筋活動再構築におけるスパス回帰モデルの有効性, 第 33 回日本神経科学大会, 第 53 回日本神経化学会大会, 第 20 回日本神経回路学会大会合同大会 (Neuro2010), 神戸, 9.3, 2010
- 10) 田中悟志, 武田湖太郎, 大高洋平, 北佳保里, 大須理英子, 花川隆, 渡邊克己, 経頭蓋直流電気刺激による慢性期脳卒中患者の下肢筋力増強, 第 40 回日本臨床神経生理学学術大会, 神戸, 11.2, 2010
- 11) 持永新, 古田島浩子, 青木和浩, 越川一紀, 花川隆, 柳原大: 走高跳選手における跳躍試技の認知・予測に関わる脳活動, 日本陸上競技学会第 9 回大会, 東京, 12.4, 2010
- 12) 森本雅子, 河合徳枝: グルジア伝統ポリフォニーの音響構造について—西欧圏の合唱音楽との比較を通して—, 民族芸術学会第 26 回大会, 東京, 4.24, 2010

(4) その他

- 1) 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 22 年度公開シンポジウム, 東京, 11.9, 2010
- 2) 細田千尋, 花川隆, 田中悟志, 本田学: 多次元イメージングによるバイリンガル研究, 第 2 回脳統合機能研究センター (CBIR) インスパイアシンポジウム, 東京, 2010
- 3) 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
- 4) 花川隆, Mark Hallett: Simultaneous electromyography and functional MRI for understanding motor and cognitive problems in patients with Parkinson's disease, 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 札幌, 7.29, 2010

3. 班会議発表

- 1) 本田学: 報酬系神経回路活性の簡便な評価法の開発. 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」領域 第 1 回質感脳情報学領域班会議, 熱海, 1.14, 2011
- 2) 森本雅子: 報酬系神経回路の活性化を導く感覚情報パラメータの同定～複雑性の定量的評価～.

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「質感認知の脳神経メカニズムと高度質感情報処理技術の融合的研究」領域 第1回質感脳情報学領域班会議, 熱海, 1.14, 2011

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 学)

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (計画研究代表者 本田 学)

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究A (研究代表者 本田 学)

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 学)

厚生労働科研費 医療技術実用化総合研究事業 (研究代表者 本田 学)

厚生労働精神・神経疾患研究開発費 (研究分担者 本田 学)

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 隆)

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 雅子)

8. 病態生化学研究部

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。病態生化学研究部は、これらの諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムを遺伝子・分子レベルで明らかにし、さらにその異常によってもたらされる疾患に関する理解を深めることを目的として、研究を行っている。

2) 研究者の構成

(部)	長)	星野幹雄
(室)	長)	増山典久, 田谷真一郎 (22.8.1 ~), 井上高良 (22.8.1 ~ 疾病研究第六部所属)
(流動研究員)		早瀬ヨネ子 (~ 23.3.31), 堀啓, 山田真弓 (22.4.1 ~ 23.3.31)
(センター研究助手)		高山明美
(研究生)		井上由紀子 (~ 23.3.31), 藤山知之, 寺川洋平, 大輪智雄, 瀬戸裕介, 江草早紀, 小柴満美子 (22.4.1 ~)
(研究見習生)		西原有紀 (~ 23.3.31), 吉野貴恵 (23.3.22 ~)
(研究雇上)		梅田陽子 (22.9.1 ~ 23.3.31)
(外来研究補助員)		浅見淳子 (~ 23.3.31)
(客員研究員)		中村俊 (22.4.1 ~), 長岡麻衣 (22.4.13 ~ 23.3.31)

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。今年度も引き続き研究を行っており、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)。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)。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 (藤山)。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, 堀, 瀬戸, 大輪)。
- 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。また、その発現様式や機能を解析した (田谷, 大輪)。
- 3) イハラてんかんラット (IER) は、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。このラットの組織形態学的、電気生理学的解析を行った。また、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, 田谷, 山田, 西原, 増山, 星野)。
- 4) 神経細胞移動は、それがうまくいかないと精神遅滞やてんかんなどが引き起こされることからわかるように、神経系形成における重要な発生段階の一つである。子宮内エレクトロポレーションを使った研究から、これまでも神経細胞移動に関与する数多くの分子カスケードを明らかにして

きた。昨年度は、Rabファミリー蛋白質が、Nカドヘリンの輸送を介して大脳皮質の神経細胞移動に関与していることを明らかにした（星野）。

- 5) ヒト大脳皮質は言語機能など高次脳機能の基盤であり、多様な機能領野に分割されている。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, 井上由, 浅見, 寺川, 江草）。
- 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。SOX10発現細胞を標識するトランスジェニックマウス系統を対照として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1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名の、田谷は東京医科歯科大学の大学院生1名と北里大学の大学生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, Cellular and Molecular Life Science, Endocrine Research 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) Kawauchi T, Sekine K, Shikanai M, Chihama K, Tomita K, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M: Rab GTPases-dependent endocytic pathways regulate neuronal migration and maturation through N-Cadherin trafficking. *Neuron* 67: 588-602, 2010
- 2) Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hikita T, Taya S, Kaibuchi K, Ozaki N. Immunohistochemical study of vesicle monoamine transporter 2 in the hippocampal region of genetic animal model of schizophrenia. *Synapse* 64: 948-953, 2010
- 3) Miyahara K, Kato Y, Koga H, Lane GJ, Inoue T, Akazawa C, Yamataka, A: Abnormal enteric innervation identified without histopathologic staining in aganglionic colorectum from a mouse model of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 45:2403-2407, 2010

- 4) Shibata S, Yasuda A, Renault-Mihara F, Suyama S, Katoh H, Inoue T, Inoue YU, Nagoshi N, Sato M, Nakamura M, Akazawa C, Okano H: Sox10-Venus mice: a new tool for real-time labeling of neural crest lineage cells and oligodendrocytes. *Mol. Brain* 3:31, 2010

(2) 特許公開

- 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), 公開日 7.22, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Neuroepithelial domain formation and neuron subtype specification in the cerebellum, *Neuro 2010*, シンポジウム "Cerebellar development: from cytotgenesis and layering to topographic circuit formation" 日本神経科学会・日本神経化学学会合同年会 *Neuro2010* 神戸, 9.4, 2010
- 2) 星野幹雄: 神経細胞の個性獲得の分子機構. 神経化学若手研究者育成セミナー 神戸, 8.31, 2010

(2) 一般学会

- 1) 田谷真一郎, 大輪智雄, 西岡朋生, 貝淵弘三, 星野幹雄: D 小脳発達制御因子 *Atoh1* および *Ptf1a* に結合する分子のプロテオミクス解析, 第 33 回日本分子生物学会, 神戸, 12.10, 2010
- 2) Yamada M, Taya S, Owa T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Spatial specification of cerebellar neuroepithelium by bHLH transcription factors, *Ptf1a* and *Atoh1*, during development, 2010 年度包括脳 夏のワークショップ, 札幌, 7.28, 2010
- 3) Yamada M, Taya S, Owa T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Function and mutual expression control of bHLH transcription factors, *Ptf1a* and *Atoh1*, in the developing cerebellum, 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会 (*Neuro2010*) 神戸, 9.3, 2010
- 4) Yamada M, Taya S, Owa T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Function and mutual expression control of bHLH transcription factors, *Ptf1a* and *Atoh1*, in the developing cerebellum, *Neuroscience 2010 40th Annual Meeting*, San Diego, Nov 13, 2010
- 5) Fujiyama T, Masuyama N, Magnuson M, Nabeshima Y, Hoshino M: Chronological transplantation study of the cerebellar primordium. *BMB2010*, 神戸, 9.12, 2010
- 6) 川内健史, 関根克敏, 鹿内弥磨, 富田憲司, 久保健一郎, 鍋島陽一, 星野幹雄, 仲嶋一範: エンドサイトーシス経路による N-カドヘリンの細胞内輸送を介した神経細胞移動の制御機構, 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (*BMB2010*) 神戸, 9.12, 2010
- 7) Kawauchi T, Sekine K, Chihama K, Tomita K, Kubo K, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M: Endocytic recycling pathways regulate cortical neuronal migration through N-cadherin trafficking. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経科学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会 (*Neuro2010*) 神戸, 9.3, 2010
- 8) 川内健史, 関根克敏, 鹿内弥磨, 仲嶋一範, 鍋島陽一, 星野幹雄: Rab ファミリー低分子量 G 蛋白質依存性エンドサイトーシス経路が大脳皮質形成に果たす役割 第 62 回日本細胞生物学会大

会 大阪, 5.19, 2010

- 9) Kawauchi T, Sekine K, Shikanai M, Chihama K, Tomita K, Kubo K, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M: Endocytic pathways by Rab-GTPases regulate cerebral cortical development through the trafficking of N-cadherin. Society for Neuroscience, Neuroscience 2010 Meeting (40th Annual Meeting) San Diego, U.S.A., 11.13-17, 2010
- 10) Kawauchi T, Sekine K, Shikanai M, Chihama K, Tomita K, Kubo K, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M: In vivo roles of Rab GTPases-dependent endocytic pathways in neuronal migration. Sapporo International Cancer Symposium 2010 "Membrane Traffic and Cancer" 北海道 (札幌), 6.28, 2010
- 11) 西村嘉晃, 関根克敏, 地濱香央里, 永田浩一, 仲嶋一範, 星野幹雄, 鍋島陽一, 川内健史: Dissecting the factors involved in the morphological changes of locomoting neurons in the developing cerebral cortex. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経科学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会 (Neuro2010) 神戸, 9.3, 2010
- 12) 江草早紀, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄, 宗田孝之, 井上高良: マウス大脳皮質聴覚野に対応して発現する Cadherin-6 遺伝子の転写調節機序解析. 第33回日本神経科学学会, 神戸, 9.2, 2010
- 13) 寺川洋平, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄, 宗田孝之, 井上高良: パレル領野の境界は生後におけるカドヘリン6 遺伝子発現によって規定される. 第33回日本神経科学学会, 神戸, 9.2, 2010

(4) その他

- 1) 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「セラベレス」の発見から展開してきた研究 - 都立神経研究所セミナー, 東京, 9.30, 2010
- 2) 星野幹雄: 脳を科学するという事 - 脳・神経系の創りかた - 第四回サイエンスカフェ中央線, 東京, 5.29, 2010
- 3) 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. 新潟大学脳研究所 脳神経研究会セミナー, 新潟市, 11.30, 2010
- 4) 井上高良: マウス大脳皮質領野形成過程の遺伝的トレーシング 新潟大学脳研究所 脳神経研究会セミナー, 新潟市, 10.8, 2010

3. 班会議発表

- 1) 堀啓, 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」平成22年度班会議, 東京, 12.18, 2010
- 2) 増山典久: 発生期と成体における幹細胞からの小脳ニューロン分化特性の解析 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費「iPS班」平成22年度班会議, 東京, 12.4, 2010

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) 内藤記念科学奨励金 (研究代表者 星野)
- 3) 厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「エピゲノム」班 (班長 星野)

- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 中富健康科学振興財団研究助成：結合組織構築と機能保持に関わる細胞接着分子の動態を制御する遺伝的機序の解明（研究代表者 井上）
- 9) 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）
- 10) 文部科学省科学研究費補助金 若手研究（B）：プロテオミクス解析を用いた小脳発達制御因子 Ptf1a 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

微細構造研究部は、7月1日付けで、一戸紀孝が弘前大学より部長として赴任し、新しい体制で始めることとなった。部内には、当初、ほとんどメンバーがおらず、各実験室や居室はひとの気配がなく、秘書もいなかったために、事務仕事全般（出張手続きや勤務表など）もすべて一人で行っていた。8月半ばに秘書の桑島が加わり、いろいろな仕事が楽にできるようになり、室長、流動研究員、研究生（大学院生）、センター研究助手、科研費研究助手、長期滞在してくれる客員研究員などが、10月ころより微細構造研究部に参加してくれることになり、徐々に活気に満ちてきた。居室もリフォームを行い、気持ちよく過ごせるようになった。

微細構造研究部は、神経回路の研究に基づき、その詳細な解剖学的研究はもちろんのこと、その回路がどのようにして機能を発現しているのか（電気生理学的研究）、またその複雑で精緻な回路がどのような発達経過をとり、どのような分子メカニズムによって形成されていくのか（分子生物学的研究）に、重点を置いて研究している。また、これらの研究と平行して、神経回路の発達異常としてとらえられると考えられる脳発達障害（自閉症等）のモデル動物の研究を通じて、これらの疾患の神経回路の異常の発見、その回路異常と症状の関連、神経回路形成異常のメカニズムの検索を開始しようとしている。研究対象として調べているのは、ヒトと同じ霊長類である社会性の高いマーモセット、現在、脳科学で最もよく用いられているほ乳類モデル動物であるげっ歯類（ラット/マウス等）である。また、研究対象の脳機能に関しては、自閉症で強く冒される社会性認知の回路的機能発現に重点をおき、回路形成メカニズムに関しては、やはり社会性に強く関わりがあると同時に、PTSDに関わる恐怖・不安などに関わる扁桃体の投射回路形成メカニズムに重きを置いている。そして、形態的な発達の研究も、上で述べたシステムに関わる脳領域に関して、研究を行っている。

（部 長）	一戸紀孝（7/1～）
（室 長）	鈴木航（10/1～）、須藤文和（2/1～）、藤井秀太
（流動研究員）	坂野拓（10/1～）
（センター研究助手）	桑島靖子（8/16～）、境和久（11/1～）
（科研費研究助手）	鈴木貴子（12/1～）
（客員研究員）	渡我部昭哉（基礎生物学研究所、8/1～）、有村奈利子（玉川大学、8/1～）、谷利樹（弘前大学、8/1～）、浅野義哉（弘前大学、8/1～）
（研 究 生）	小賀智文（大阪大学、10/1～）

II. 研究活動

1) マーモセットにおける神経回路から、社会性などの高次機能が生成されるメカニズムの解明

担当者：鈴木航、坂野拓、境和久、鈴木貴子、谷利樹（客員）、一戸紀孝

一戸が開発した蛍光トレーサーを用いて生体内で神経回路を可視化する手法を用いて、マーモセットの側頭葉における他者行動・意図・感情認知のメカニズムの研究に着手した。本年度は、特にマーモセットの上記他者認知に関わる顔（表情や鳴き声）、毛の質感、生き物の動作を少ない点で表現するバイオロジカル・モーションに、着目して実験を開始した。怒った顔、バイオロジカルモーションの提示により神経活動が惹起される細胞がマーモセットの側頭葉に存在することが示され、他のヒトを含む霊長類と同様な働きがマーモセットの側頭葉にあることが示された。また、電気記録は脳皮

質の層に垂直に刺した多点電極で行ったが、これにより視覚刺激時の各層のシナプス活動を調べる CSD 解析により、マーモセットの系でもこの手法が有効であることがわかった。とりわけ、可視化された神経回路の一方を刺激することにより、それと結合していることがわかっている部位で、生体の視覚刺激と類似のシナプス活動を記録し得たのは、生体内線維連絡可視化法が、有用であることをしめす例として、重要なステップであったと考えている。また、生体内で可視化された以外の、脳内ネットワークの検索を解剖学的手法を用いて行った。

2) マーモセットの大脳皮質の各領野の生後発達（樹状突起と遺伝子発現に着目して）

担当者：小賀智文，須藤文和，一戸紀孝

小賀智文が、マカクザルで行った大脳皮質の3層の錐体細胞の基底樹状突起とその興奮性の入力を受ける小突起である樹状突起棘の解析を、マーモセットに適用した。霊長類においては、生後最初にシナプス数の増大がおこり、種特異的にある年齢でピークに達した後、減少に転じるという現象が知られている。このシナプスの形成と刈り込みのバランスによって起こる現象のマーモセットのタイミングを知ることは、このモデル動物の脳発達の過程を知るための重要なタスクであり、脳発達障害モデルを検討する際の重要な情報と考えこれを行った。現在までのところ、確かに生直後、成体と比較すると3ヶ月でシナプス密度が樹状突起で著しく高いサンプルした諸領野で起こっていることがわかった。現在、この間のサンプリングを行い大脳皮質の各領野のシナプス形成と刈り込みのダイナミクスを検討中である。また、大日本住友製薬、住友化学との共同研究により、このシナプスのダイナミクスの研究サンプルと同時期のジーンチップ解析を行い、このシナプス変化を起こす遺伝子の候補の検討を開始している。

3) 扁桃体に関わる回路形成の分子メカニズムの研究

担当者：須藤文和，一戸紀孝

扁桃体は社会性に重要な構造であるとともに、不安・恐怖の情動にとって極めて重要な構造である。この扁桃体は、多くの脳構造と極めて規則的な線維連絡を作る。23年2月という今年度の最後に、微細構造研究部の室長として東北大学より赴任してきた須藤は、この神経結合において重要な役割をすることを考えられている分子の分布を知るための、抗体作成を始め、当研究部の分子生物学的環境を整えた。また、スライス・カルチャーのセットアップも行った。

4) ウイルスの2重感染を用いた投射特異的遺伝子発現法の開発

担当者：一戸紀孝，境和久，鈴木貴子，渡我部昭哉（客員）

2つの要素からなる Tet-off のシステムの一方を逆行性ウイルスにコードさせ、もう一つの要素を順行性のウイルスにコードさせ、これらのウイルスを結合のある2領野に同時に注入し、1領野から他領野へ投射する細胞にのみ遺伝子の発現をさせる研究を行った。今後、効率を上げる必要があるが、2重感染細胞にリポーター遺伝子である Flag の発現を見ることに成功した。

5) 中枢神経系神経前駆体細胞分化能の変遷と細胞運命決定の分子機序

担当者：藤井秀太

中枢神経系発生過程で、前駆体細胞の細胞分裂停止と神経細胞分化は連鎖している。網膜の神経前駆体細胞において、Notch 経路が細胞周期調節因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor), *p57Kip2* 遺伝子を転写制御する分子機序を解明し、前駆体分化能の変遷と多種多様な細胞運命決定との因果律

について調べている。将来的には精神・脳神経系疾患や癌の発症機構の科学的理解を通して、これら疾患の分類、診断法や新治療薬・方法の開発に繋げることを目標としている。

III. 社会的活動に関する評価

一戸は、弘前大学医学部の客員講師として、神経解剖学の講義／実習やチュートリアルを行った。また、理化学研究所・脳総合研究センター内の、Brain Science Training Courseで講師を勤め、若い神経科学者に「脳の進化」に関する講義を行った。また、生理学研究所の研究会「大脳皮質局所回路の機能原理」の世話人を行い、会のオーガナイズを行った。国立精神・神経医療研究センターにおいて、部長就任セミナーを行った。また、電顕一元化委員会主催の電顕一元化記念講演会を開催した。第88回日本生理学会大会第116回日本解剖学会総会・全国学術集会で、シンポジウム「認知、アクション、意思決定を支える大脳皮質領野間の構造・機能連関」のオーガナイズを行った。解剖学会の評議員を勤めた。

室長の鈴木は、神経研究所の部門横断セミナーで講演を行った。

一戸は、Reviewing Editorとして、Frontier in Neuroanatomy, Frontier in Physiology and NeuroscienceでのEditorial Boardとして活動した。他に、Neuroscience, Cerebral Cortex, Neuroscience Research, J Neurosci Res.等のreviewを行った。鈴木は、Eur.J.Neurosci.のreviewを行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takeuchi H, Inokuchi K, Aoki M, Suto F, Tsuboi A, Matsuda I, Suzuki M, Aiba A, Serizawa S, Yoshihara Y, Fujisawa H, Sakano H. Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb. *Cell* 141:1056-1067, 2010
- 2) Tawarayama H, Yoshida Y, Suto F, Mitchell KJ, Fujisawa H. Roles of semaphorin-6B and plexin-A2 in lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. *J Neurosci.* 30:7049-7060, 2010
- 3) Ichinohe N, Matsushita A, Ohta K, Rockland KS. Pathway-specific utilization of synaptic zinc in the macaque ventral visual cortical areas. *Cereb Cortex*20:2818-2831, 2010
- 4) Miyashita T, Wintzer M, Kurotani T, Konishi T, Ichinohe N, Rockland KS. Neurotrophin-3 is involved in the formation of apical dendritic bundles in cortical layer 2 of the rat. *Cereb Cortex* 20:229-240, 2010
- 5) Borra E, Ichinohe N, Sato T, Tanifuji M, Rockland KS. Cortical connections to area TE in monkey: hybrid modular and distributed organization. *Cereb Cortex* 20:257-270, 2010
- 6) Yasuda M, Banno T, Komatsu H. Color selectivity of neurons in the posterior inferior temporal cortex of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 20:1630-1646, 2010
- 7) Suzuki W, Tanaka K. Development of monotonic neuronal tuning in the monkey infero-temporal cortex through long-term learning of fine shape discrimination. *Eur J Neurosci.* 33:748-757, 2011

- 8) Kazato Y, Shibata N, Hanazono G, Suzuki W, Tanifuji M, Tsunoda K. Novel snapshot imaging of photoreceptor bleaching in macaque and human retinas. *Jpn J Ophthalmol.* 54:349-356, 2010
- 9) Sanagi T, Yuasa S, Nakamura Y, Suzuki E, Aoki M, Warita H, Itoyama Y, Uchino S, Kohsaka S, Ohsawa K. Appearance of phagocytic microglia adjacent to motoneurons in spinal cord tissue from a presymptomatic transgenic rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 88:2736-2746, 2010
- 10) Isosaka T, Yuasa S. Hippocampal SH2-containing protein-tyrosine phosphatases are involved in extinction of contextual fear. *Neuroreport* 21:554-558, 2010
- 11) 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 (7) :1281-1291, 2010
- 12) 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
- 13) Sinha B, Köster D, Ruez R, Gonnord P, Bastiani M, Abankwa D, Stan RV, Butler-Browne G, Védie B, Johannes L, Morone N, Parton RG, Raposo G, Sens P, Lamaze C, Nassoy P. Cells respond to mechanical stress by rapid disassembly of caveolae. *Cell* 144:402-413, 2011
- 14) Kimori Y, Baba N, Morone N. Extended morphological processing: a practical method for automatic spot detection of biological markers from microscopic images. *BMC Bioinformatics* 11:373, 2010
- 15) Morone N. Freeze-etch electron tomography for the plasma membrane interface. *Methods Mol Biol.* 657:275-286, 2010
- 16) Banno T, Ichinohe N, Rockland KS, Komatsu H. Reciprocal Connectivity of Identified Color-Processing Modules in the Monkey Inferior Temporal Cortex. *Cereb Cortex* Nov 8 [Epub ahead of print], 2010

(2) 著書

(3) 総説

- 1) 一戸紀孝：臨床に役立つニューロサイエンス「大脳皮質のカラム構造」*Clinical Neuroscience* Vol.28 9, 中外医学社, 2010

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 一戸紀孝：「生体内線維連絡可視化法と線維連絡に基づいた脳機能解明への試み」第 59 回生命

機能研究科研究交流会, 大阪, 5.28, 2010

- 2) 一戸紀孝:「脳の複雑な回路からどうやって脳の機能が現れるのか？」第4回質感研究会, 軽井沢, 9.12, 2010
- 3) 一戸紀孝:「Application of in vivo connection imaging to marmoset monkey」第3回最先端マーモセットセミナー, 和光, 2.7, 2011
- 4) 一戸紀孝:「Anatomy-based face processing system in monkey temporal cortex, examined by in vivo connection imaging」第88回日本生理学会大会／第116回日本解剖学会総会・学術集会合同大会, 横浜(紙上), 3.29, 2011

(2) 国際学会

- 1) Ichinohe N, Sato T, Tanifuji M. In vivo connection imaging and its application to monkey temporal face system. 2010 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2010
- 2) Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Kaveriis, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, Nakahara H. Emulation of other's reward prediction error in social value-based decision making. 2010 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2010
- 3) Suzuki W, Hanazono G, Nanjo T, Ito K, Nishiyama J, Tanifuji M, Tsunoda K. Intrinsic signals in different layers of macaque retina revealed by optical coherence tomography (OCT). 2010 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2010

(3) 一般学会

- 1) 一戸紀孝, 佐藤多加之, ロックランド キャサリン, 谷藤学「生体内線維連絡可視化法の顔認知サル下側頭葉システムへの適応」第33回日本神経科学大会／第53回日本神経化学学会大会／第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 9.2-4, 2010
- 2) 坂野拓, 一戸紀孝, Kathleen S. Rockland, 小松英彦「サル下側頭皮質における色処理モジュール間の解剖学的結合」第33回日本神経科学大会／第53回日本神経化学学会大会／第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 9.2-4, 2010
- 3) 鈴木真介, 原澤寛浩, 上野賢一, Sivaramakrishnan Kaveri, Justin L Gardner, 一戸紀孝, 春野雅彦, Kang Cheng, 中原裕之「価値意思決定における他者報酬予測誤差の脳情報処理」第33回日本神経科学大会／第53回日本神経化学学会大会／第20回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 9.2-4, 2010
- 4) 鈴木航, 花園元, 楠城紹生, 伊藤晃一, 西山潤平, 谷藤学, 角田和繁「光干渉断層計によるマカクサル網膜の機能的イメージング」第33回日本神経科学大会／第53回日本神経化学学会大会／第20回日本神経回路学会合同大会, 神戸, 9.2-4, 2010
- 5) 増場亜弥, 朝比奈大道, 須藤文和, 熊ノ郷淳, 平野伸二, 由利和也「神経回路形成におけるプレキシン A1 とセマフォリン 6D の役割」第33回分子生物学会年会, 神戸, 12, 2010

(4) その他

班会議発表

- 1) 一戸紀孝, 田中啓治, 肥後剛康「ウィルスベクターを用いた高次機能と生み出す脳研究」最先端研究開発支援プログラム (FIRST プログラム) RIKEN シンポジウム, 和光, 9, 2010
- 2) 一戸紀孝「新しく開発した生体内線維連絡可視化法による顔認知ダイナミクスの研究」平成 22 年 第 1 回新学術領域「顔認知」班会議, 札幌, 8, 2010
- 3) 一戸紀孝「新しく開発した生体内線維連絡可視化法による顔認知ダイナミクスの研究」平成 22 年 第 2 回新学術領域「顔認知」班会議, 那覇, 12, 2010
- 4) 一戸紀孝「生体内線維連絡可視化法による質感認知の研究」平成 22 年度 第 1 回新学術領域「質感脳情報学」班会議, 熱海, 2, 2011

V. 競争的研究資金獲得状況

文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 B (一戸, 代表)

ブレインサイエンス財団助成金 (一戸, 代表)

新学術領域「顔認知」公募研究 (一戸, 代表)

新学術領域「質感脳情報学」計画研究 (一戸, 分担), 総括班 (分担)

理化学研究所 委託研究費 (一戸, 代表)

文部科学省科学研究費補助金・若手研究 B (須藤, 代表)

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。

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)	佐柳友規, 浅野弘嗣 (22.4.1 ~), 和賀央子 (~ 22.5.31)
(センター研究助手)	鈴木恵里, 土屋明子 (23.1.17 ~), 加藤怜子 (~ 23.1.4)
(外来研究員)	中村泰子 (派遣研究助手), 馬場公恵 (研究事務補助, 所長室), 出寫玲子 (22.7.20 ~ 研究事務補助), 伊崎絵美子 (~ 22.7.16 研究事務補助)
(客員研究員)	高松 研 (東邦大学医学部), 中嶋一行 (創価大学生命科学研究所), 井上和秀 (九州大学大学院薬学研究院), 奥野孝枝 (山梨大学大学院医学工学総合研究部), 赤澤智宏 (東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科)

II. 研究活動及び研究紹介

平成22年度においては、以下の研究成果が得られた。

1) *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

自閉症をはじめとする広汎性発達障害の神経病態をシナプス形成・成熟の異常と捉え、シナプス機能分子をコードする*SHANK3* 遺伝子 (重度言語障害を主徴とする精神遅滞・自閉性疾患22q13.3欠失症候群の責任遺伝子) 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、我々が自閉症・精神遅滞患者のゲノム解析により見いだした複数の*SHANK3* 遺伝子変異がDNAメチル化に関与するCpG island内に存在することから、脳発達過程のマウス大脳皮質におけるDNAメチル化の変動ならびにメチル化に関わる分子を検討した。その結果、CpG island領域から複数の*SHANK3* バリエントが発現していること、またそれらのバリエントの発現が転写調節因子であるMeCP2 (女兒の精神遅滞・自閉性疾患であるRett症候群の責任遺伝子産物) により制御されている可能性を見いだした。今後、これらの新規*SHANK3* バリエントの機能解析を通して、広汎性発達障害の神経病態の解明を目指す。

2) 細胞外ATPによるミクログリア遊走能調節機構の研究

神経組織傷害直後に生じるミクログリアの傷害部位への突起伸長は、傷害の拡大を防ぐための重要な機能の一つで、細胞外ATPが突起伸長の誘導に必須なトリガーである。我々は作年度までに、突起伸長にはATP受容体P2Y12に加えATPの代謝産物アデノシンも関与し、アデノシン受容体サブタイプ

(A1, A2a, A2bとA3) の中のA3を介して作用することを示した。本年度は、ラット脳ミクログリアをCD11bの発現を指標にFACSで分取し、受容体サブタイプの発現をRT-PCR法で調べた。正常脳ミクログリアにはA1とA3の発現が認められ、A2aの発現はほとんど認められなかった。初代培養ミクログリアでは無刺激で同様の発現パターンを示し、LPS刺激によりA2aの発現上昇が認められた。A2aシグナルはミクログリアの突起退縮に作用することが既に報告されている (Orrら, 2009)。従って、アデノシンは神経傷害直後ではA3を介して突起伸長に関わるが、ミクログリアの活性化によるA2Aの発現に伴い突起退縮を誘導することが示唆され、アデノシンシグナルがミクログリアの運動能の制御に重要な経路になると考えられる。

3) 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) では、モデル動物の変異型SOD1トランスジェニック (mSOD1Tg) マウスの解析から、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。しかし、ミクログリアのどのような機能異常がどの時期から関与するのかはいまだ不明である。昨年度までに、我々は、発症前にmSOD1^{H46R} Tgラット脊髄で貪食能の亢進した活性化ミクログリアが運動ニューロン近傍に集合体を形成していることを示した。一方、mSOD1^{H46R} Tgラットでは顔面神経引き抜き損傷により運動ニューロン傷害が増強される (Ikedaら, 2005)。そこで本年度は、神経細胞死の亢進に関与するミクログリアの機能を明らかとするため、損傷後のmSOD1^{H46R} Tgラットにおけるミクログリアの形態や機能を野生型ラットと比較解析した。損傷後の顔面神経核では、運動ニューロン脱落前より活性化ミクログリアの集合体が出現し、集合体の数および貪食マーカーED1陽性ミクログリアの数はmSOD1^{H46R} Tgラットで有意に増加していた。以上の検討により、mSOD1^{H46R} Tgラットにおいてミクログリアの増殖及び貪食活性の亢進が運動ニューロン傷害の増悪に関与している可能性が示唆された。現在、活性化ミクログリア集合体における遺伝子発現と機能について解析中である。

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

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)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ohsawa K, Irino Y, Sanagi T, Nakamura Y, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S: P2Y₁₂ receptor-mediated integrin- β 1 activation regulates microglial process extension induced by ATP. *Glia* 58: 790-801, 2010
- 2) Namba T, Yabe T, Gonda Y, Ichikawa N, Sanagi T, Arikawa-Hirasawa E, Mochizuki H, Kohsaka S, Uchino S: Pigment epithelium-derived factor up-regulation induced by memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, is involved in increased proliferation of hippocampal progenitor cells. *Neuroscience* 167: 327-83, 2010
- 3) Uchino S, Hirasawa T, Tabata H, Gonda Y, Waga C, Ondo Y, Nakajima K, Kohsaka S: Inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor activity resulted in aberrant neuronal migration caused by delayed morphological development in the mouse neocortex. *Neuroscience* 169: 609-618, 2010
- 4) Sanagi T, Yuasa S, Nakamura Y, Suzuki E, Aoki M, Warita H, Itoyama Y, Uchino S, Kohsaka S, Ohsawa K: Appearance of phagocytic microglia adjacent to motoneurons in spinal cord tissue from a presymptomatic transgenic rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci. Res.* 88: 2736-2746, 2010
- 5) Yamamoto S, Nakajima K, Kohsaka S: Macrophage-colony stimulating factor as an inducer of microglial proliferation in axotomized rat facial nucleus. *J Neurochem.* 115: 1057-1067, 2010
- 6) Honma Y, Kawano M, Kohsaka S, Ogawa M: Axonal projections of mechanoreceptive dorsal root ganglion neurons depend on Ret. *Development* 137: 2319-2328, 2010
- 7) Hefendehl JK, Wegenast-Braun BM, Liebig C, Eicke D, Milford D, Calhoun ME, Kohsaka S, Eichner M, Jucker M: Long-term in vivo imaging of β -amyloid plaque appearance and growth in a mouse model of cerebral β -amyloidosis. *J Neurosci.* 31: 624-629, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) 高坂新一: Microglia and Neurodegenerative Disorders. 平成 22 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 札幌, 7.28, 2010
- 2) 大澤圭子, 佐柳友規, 中村泰子, 鈴木恵里, 青木正志, 割田仁, 糸山泰人, 高坂新一: 神経変性疾患におけるミクログリアの動態変化. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経神経回路学会大会, 神戸, 9.2, 2010
- 3) Kohsaka S, Sanagi T, Itoyama Y, Ohsawa K: Activation of microglia in spinal cord during presymptomatic stage in ALS model rats. The 29th Naito Conference, Glia World Dynamic Function of Glial Cells in the Brain, Kanagawa, 10.7, 2010

(2) 国際学会

- 1) Namba T, Uchino S, Kohsaka S, Kaibuchi K: NMDA receptor antagonist administration

leads down-regulation of DISC expression and over migration of newly generated neurons in the adult hippocampus. The 12th International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), 21st Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) and ComBio 2010 conferences, Melbourne, Australia, 9.30, 2010

- 2) Ohsawa K, Sanagi T, Irino Y, Nakamura Y, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S: P2Y12 receptor-mediated integrin- β 1 activation regulates microglial process extension induced by ATP. The 29th Naito Conference, Glia World Dynamic Function of Glial Cells in the Brain, Kanagawa, 10.6, 2010
- 3) Sanagi T, Ohsawa K, Nakamura Y, Suzuki E, Aoki M, Warita H, Itoyama Y, Uchino S, Kohsaka S: Involvement of phagocytic microglia in increased vulnerability of motoneurons after facial nerve avulsion in presymptomatic ALS model rats. The 29th Naito Conference, Glia World Dynamic Function of Glial Cells in the Brain, Kanagawa, 10.6, 2010

(3) 一般学会

- 1) 灘波隆志, 内野茂夫, 高坂新一, 貝淵弘三: NMDA 受容体シグナルは統合失調症脆弱性因子 DISC1 を介して成体海馬における新生ニューロンの移動を制御する. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 札幌, 7.29, 2010
- 2) 権田裕子, 関口正幸, 田畑秀典, 灘波隆志, 和田圭司, 仲嶋一範, 花嶋かりな, 内野茂夫, 高坂新一: Robo1 は大脳皮質錐体細胞の形態形成を調整している. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.2, 2010
- 3) 和賀央子, 浅野弘嗣, 加藤怜子, 伊藤雅之, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: マウス脳発達過程における自閉症関連遺伝子 *SHANK3* のメチル化動態解析. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.2, 2010
- 4) 一宮俊文, 高坂新一, 中嶋一行: ラットの顔面神経切断時におけるコリン作動性ニューロンの影響. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 5) 竹澤洋亮, 高坂新一, 中嶋一行: 脳内の糖代謝に関するグリア細胞の関与. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 6) 中嶋一行, 吉野幸久, 遠山陽子, 高坂新一: ミクログリアの TNF α 産生に関わるスーパーオキシドアニオン. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 7) 山本伸一, 中嶋一行, 高坂新一: ミクログリアにおける cFMS と PCNA の誘導に対する M-CSF の役割. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 8) 宮森弘明, 中嶋一行, 高坂新一: 神経系における抑制性サイトカインの産生について. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 9) 本田芳成, 山本伸一, 高坂新一, 中嶋一行: 神経傷害とミクログリアの応答性, 神経栄養因子作用の解析. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.3, 2010
- 10) 佐柳友規, 大澤圭子, 中村泰子, 鈴木恵里, 青木正志, 割田仁, 糸山泰人, 内野茂夫, 高坂新一: 顔

面神経軸索損傷負荷後の ALS モデルラットにおける運動ニューロン脆弱性に関するマイクログリアの機能の解析. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.4, 2010

- 11) 難波隆志, 服部功太郎, 功刀 浩, 貝淵弘三, 内野茂夫, 高坂新一: NMDA 受容体シグナルは統合失調症脆弱性因子 DISC1 を介して成体海馬における新生ニューロンの移動を抑制する. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会, 神戸, 9.4, 2010
- 12) 和賀央子, 浅野弘嗣, 加藤怜子, 伊藤雅之, 後藤雄一, 内野茂夫, 高坂新一: 自閉症関連遺伝子 *SHANK3* のマウス脳発達過程におけるメチル化動態解析およびその分子基盤に関する研究. 第 40 回日本神経精神薬理学会・第 20 回臨床精神神経薬理学会, 仙台, 9.16, 2010
- 13) 大澤圭子, 佐柳友規, 中村泰子, 鈴木恵里, 井上和秀, 高坂新一: アデノシンシグナルによるマイクログリアの遊走と突起伸長調節. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学大会, 合同年会, 神戸, 12.8, 2010
- 14) 吉田裕美, 寺岡美沙, 大澤圭子, 高坂新一, 神鳥成弘: 新規 EF ハンドタンパク質 Iba1 の 2 量体形成をともなうコンフォメーション変化に関する研究. 日本化学会第 91 春季年会, 横浜, 3.26, 2011
- 15) 石川理恵, 金亮, 奥川哲央, 難波隆志, 高坂新一, 内野茂夫, 喜田聡: NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤メマンチン投与による成体海馬神経新生促進と海馬依存性学習記憶形成能力の向上. 日本農芸化学会年次大会, 京都, 3.26, 2011

3. 班会議発表

- 1) 内野茂夫, 浅野弘嗣, 和賀央子: 精神遅滞・自閉性疾患患者における *SHANK3* 遺伝子変異の探索ならびにその機能的意義に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患開発費「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 22 年度班会議, 東京, 11.22, 2010
- 2) 内野茂夫, 浅野弘嗣, 和賀央子: 自閉症関連分子 *SHANK3* のマウス脳発達過程におけるメチル化動態解析およびその分子基盤に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.18, 2010

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)

厚生労働省精神・神経疾患研究開発費

「自閉症関連遺伝子 *SHANK3* におけるエピゲノム解析」研究分担者 (内野茂夫)

厚生労働省精神・神経疾患研究開発費

「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の解明に関する研究」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8月に国際免疫学会 (International Congress of Immunology) のサテライトシンポジウム (Neuroimmunology Kyoto Conference 2010) を主宰したことである (Chair 山村)。事務局の三宅室長らの尽力により、充実したプログラムが完成し、好評のうちに三日間のプログラムを終了し無事に閉会することができた。国際神経免疫学会の会長、副会長、前会長にも参加をしていただき、日本の研究レベルの高さをアピールできたことは幸いである。本年の特筆事項の第二は、国立精神・神経医療研究センターの独立行政法人化に伴い専門疾病センターとして「多発性硬化症センター (MSセンター)」が設立され、当部の構成員が中核を担って運営を開始したことである。MSの臨床研究を展開するためには研究所と病院の連携が重要であるが、MSセンターを活用して充実した臨床研究を進めていきたいと考えている。第三に重要なことは、「医療スーパー特区」に関連する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」のプロジェクトが順調に進展していることである。本プロジェクトは当研究部で2001年に発見したMSの治療薬候補物質OCHの実用化に向けた臨床試験を目指すものであるが、活動が研究と臨床にまたがるために、従来の人事の枠組みでは対応できない嫌いがあった。そこでセンターの幹部のご理解をいただき、「医療専門職」という新たなポストを創設した (平成23年4月着任)。

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、宮崎雄生君がカナダのモントリオール神経科学研究所へ、また市川大樹君がFox Chase Cancer Centerへ留学した。また三宅幸子室長は昭和大学医学部の客員教授として招聘され、活動を開始した。千葉麻子研究員は、JCR2010 International Workshop Awardを受賞した。

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。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トレンドに対応しきれない悩みがある。平成23年よりNCNPはMax-Planck研究所と連携を開始した。日本は明治時代にドイツ医学を取り入れたが、本家のドイツで近年どのような変化が見られるのか、この機会に正確に把握して、NCNPの発展に役立てるべきだと思われる。

当部の研究活動はセンター内外の数多くの方々を支えられている。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 (~ 5/31), 宮崎雄生 (~ 8/31), 吉村 元, 佐久間啓 (7/1 ~), 小澤智子 (11/1 ~)
(外来研究員)	Benjamin Raveney (~ 4/30), 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 (~ 10/15), 阿部典子 (~ 7/31), 新村幸仁 (8/6 ~ 9/1), 青柳千寿 (9/17 ~)
(科研費研究員)	水野美歩, 小澤智子 (~ 10/31), 山口広美, Gabriel de Comite, Benjamin Raveney (5/1 ~), 任海千春, 佐賀亮子, 能登大介 (7/1 ~ 9/30)
(科研費研究助手)	山田久美子 (9/1 ~)
(併任研究員)	林幼偉 (NCNP 病院), 佐久間啓 (NCNP 病院 ~ 6/30)
(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), 高橋和也 (医王病院), 尾上祐行 (防衛医科大学 (11/1 ~))
(研究生)	千原典夫, 能登大介 (~ 6/30), 富田敦子, 小口翔, 野口真行, 門脇淳

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. 本年度は金沢大学との共同研究で, ミクログリアの基礎研究に関する論文を発表した. 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 (論文投稿中). 三宅室長は政策創薬総合研究/ヒューマンサイエンス振興財団 (官民共同型研究) の代表として, プロジェクト研究を推進した.

2) NKT 細胞/MAIT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

「医療スーパー特区」で NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の医師主導型臨床試験を実施するために体制整備を進めた. カニクイザルを用いた前臨床試験, GMP 基準の OCH の大量合成, OCH の製剤化に関する検討などを進めた. 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た. 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, MS における MAIT 細胞の数や機能の変調について論文をまとめた (論文投稿中).

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た. 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).

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, 病院神経内科と共同して視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の発症機序に関する免疫学的解析を進め, 病原性抗体 (抗アクアポリン 4 抗体) を産生する B 細胞サブセットが CD19^{int}+CD180⁻CD27⁺CD38⁺ のプラズマブラストであることを明らかにした. 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, 既存の抗 IL-6 受容体抗体 (国内では関節リウマチの治療薬として認可) が NMO に治療効果を発揮する可能性を示唆した (PNAS108:3701-3706, 2011). 論文の内容は, 読売新聞, 日本経済新聞, 共同通信などにより報道され大きな反響があった. 現在多発性硬化症センターの活動の一環として, 抗 IL-6 受容体抗体の NMO 難治例

に対する有効性を判定する臨床研究の準備を進めている。またプラズマブラストの機能や患者体内動態についても面白い知見を得ている。なお、宮崎研究員と三宅室長は抗アクアポリン4抗体のアッセイ系を独自に開発し、本研究の推進に大きく貢献した。

5) MSの発症と消化管免疫に関する研究：

抗生物質投与によって腸内細菌叢を偏倚させることによって、MSの動物モデル実験的自己免疫性脳炎EAEの発症が抑制されることを示した他、抗生物質投与の影響はNKT細胞欠損マウスでは見られないことを報告して来た (Am.J.Pathol.2008)。Raveney研究員は、抗生物質の投与条件によってEAEの修飾効果に大きな差異を見いだした。また門脇研究員は抗生物質投与による免疫修飾のメカニズムについて詳細な解析を進めた。我々は自らのデータに基づき、MSの発症には腸管免疫が関与することを推測しているが、本年度から患者糞便腸内細菌叢の解析(16S解析およびメタゲノム解析)を開始した。来年度以降の成果が期待される。

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：

我々はオーファン核内受容体であるNR4A2が、炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であることを報告している (Doi et al. Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008)。大木室長とRaveney研究員は、このオリジナルな発見をさらに発展させ、本年度はNR4A2がEAEの脳内浸潤Th17細胞において特異的に発現する転写因子であり、NR4A2を阻害するsiRNAはIL-21, IL-17の産生やIL-23受容体の発現を強く抑制することや、EAEのエフェクター相に対して強力な治療効果を示すことを明らかにした (論文投稿中)。T細胞特異的NR4A2欠損マウスの樹立にも成功し、来年度以降の発展が大いに期待できる。

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、千葉大学医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。三宅は新たに昭和大学医学部客員教授に任命され、早稲田大学理工学院客員准教授、慶應大学薬学部非常勤講師、順天堂大学医学部非常勤講師も務めた。また第4回神経免疫サマースクールを開講した (大木他)。

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、日本経済新聞、共同通信)、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キャビンとの共催で「第7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)。「MSセンター開設記念シンポジウム」では、当研究部の山村、三宅、荒浪が講演を行った。

マスコミ関係は以下：

■共同通信：多発性硬化症の診断と治療の進歩 (2011.2.)

京都新聞ほか全国の地方紙に掲載され、NCNPで医療スーパー特区研究が展開されていることなどが報道された。

■日本経済新聞：視神経脊髄炎、発症の仕組み解明 国立精神・神経センター (2011.2.15)

■共同通信：難病の視神経脊髄炎、原因を解明 薬効く可能性、臨床試験へ

京都新聞ほか全国の新聞に掲載された。

- 読売新聞：視神経脊髄炎 リウマチ薬に治療効果（2011.2.17）
読売新聞夕刊に掲載。

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 300 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、グラチラマー酢酸、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、山村はセンター長も務めた。

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障害者対策総合研究事業「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「ピッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する調査研究」（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」後藤班：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）
- 精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」（山村班）：山村（主任）
- 精神・神経疾患研究開発費「死後脳の多施設共同研究に可能なりサーチリソースネットワークの構築に関する研究」（有馬班）：山村（分担）
- 精神・神経疾患研究委託費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」（功刀班）：山村（分担）
- 厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究事業重点研究（ヒューマンサイエンス）「神経免疫ネットワークの破綻・修復の基盤研究と評価法の確立」：三宅（代表）

■厚生労働科学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」(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14回国際免疫学会財務委員 (山村)

Chair, Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, 第14回国際免疫学会サテライトシンポジウム (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)

Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, 第14回国際免疫学会サテライトシンポジウム事務局 (三宅)

Abstract Review Committee, 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)

Review Editor. Frontiers in Immunological Tolerance (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JST 戦略的創造研究推進事業(さきがけ)研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御」で領域アドバイザーを務めた他、日本学術振興会特別研究員等審査員の専門委員を務めた。またイタリアとオーストラリアの多発性硬化症研究グラント申請の審査員を務めた。三宅は日本学術振興会の奨学金審査委員の他、基盤研究S研究評価委員を務めた。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。:

Nature (山村), J Immunol 3件 (山村), Eur J Immunol 2件 (山村), Neurology (山村), JNEN (山村), BBRC (山村), JNNP (山村), Neuropath Applied Neurobiol (山村), Ther Adv Neurol Dis (山村), Multiple Sclerosis Int (山村), Expert Opin Clin Immunol (山村), 炎症・再生 (山村), BBRC (三宅), Clin Exp Neuroimmunol (荒浪), Human Immunol (大木), J Biochem (大木), Trends Glycoscience Glycotechnology (大木)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) 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
- 2) Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Lee HH, Baumgarth N, Akira S, Savage PB, Endo S, Yamamura T, Maaskant J, Kitano N, Singh A, Bhatt A, Besra GS, van den Elzen P, Appelmek B, Franck RW, Chen G, DeKruyff RH, Shimamura M, Illarionov P, Umetsu DT : Influenza infection in suckling mice expands an NKT cell subset that protects against airway hyperreactivity. *J Clin Invest* 121:57-69, 2011
- 3) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108: 3701-3706, 2011
- 4) Raveney BJ, Copland DA, Calder CJ, Dick AD, Nicholson LB: TFFR1 signaling is a critical checkpoint for developing macrophages that control of T-cell proliferation. *Immunology* 131:340-1349, 2010
- 5) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*.121: 251-256, 2010

(2) 著 書

- 1) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T :Role of NKT cells in multiple sclerosis: In a quest to understand and overcome their highly efficient double edged swords. *Molecular Basis of Multiple Sclerosis. The Immune System Series "Results and Problems in Cell Differentiation"* Gramm U, ed, Springer-Verlag, Heidelberg, 51:127-147, 2010
- 2) 山村 隆 : 神経免疫学の基礎. 「神経内科学テキスト 改訂第3版」(江藤文夫, 飯島節編). 南江堂, pp41-58, 2011
- 3) 山村 隆 : 脱髄疾患. 「神経内科学テキスト 改訂第3版」(江藤文夫, 飯島節編). 南江堂, pp 211-217, 2011

(3) 総 説

- 1) 千原典夫, 山村 隆 : 神経疾患と炎症 - 多発性硬化症を中心に -. *最新医学* 2390-2395, 2010
- 2) 千原典夫, 山村 隆 : 神経疾患と分子マーカー : 多発性硬化症. *Clinical Neuroscience* 28 : 1396-1399, 2010
- 3) 三宅幸子 : 腸管免疫と神経免疫のクロストーク. *Clinical Neuroscience* 28 :154-155, 2010
- 4) 三宅幸子 : NKT 細胞と疾患. *臨床リウマチ* 22:154-160, 2010
- 5) 三宅幸子 : MAIT 細胞と自己免疫疾患. *リウマチ* 44:361-364, 2010
- 6) 三宅幸子, 山村隆 : NKT 細胞と多発性硬化症. *Mebio*. 27:95-101, 2010
- 7) 富田敦子, 荒浪利昌, 山村 隆 : MS の免疫病態のトピックス. *Brain Medical* 22 : 25-30, 2010
- 8) 荒浪利昌, 山村 隆 :Th17 細胞のケモカインレセプターの発現. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 4 : 28-32, 2010

- 9) 荒浪利昌, 山村 隆: 炎症と T 細胞サブセット. 治療学: 44: 11-13, 2010
- 10) 荒浪利昌, 山村 隆: 多発性硬化症における α B-crystallin と osteopontin の関与. 臨床免疫・アレルギー科: 55: 223-228, 2010
- 11) 大木伸司: 多発性硬化症の自己免疫病態と新規治療戦略. ファルマシア (日本薬学会編) 46: 745-749, 2010
- 12) 大木伸司: 核内受容体を標的とした Th17 細胞制御と自己免疫疾患. 生化学 (日本生化学会編) 第 82 巻 745-750, 2010
- 13) 吉村 元, 大木伸司: Ustekinumab の有効性と疾患. Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 4: 57-60, 2010
- 14) 佐久間啓: 小児の自己免疫性神経疾患 脳炎を中心に. 日本小児科学会雑誌, 114:1665-1672, 2010

(4) その他

- 1) 山村 隆: 話題の病気. 大脳, 脊髄や視神経に病変が起こる 多発性硬化症. 暮らしと健康. 保健同人社. 2010 年 7 月号 pp 36-39, 2010
- 2) 山村 隆: 「10 年後には医療環境が大幅に改善」. 「バナナチップス」特別号 第 6 回 MS フォーラム報告集 p 7, 2010
- 3) 山村 隆 (司会), 越智博文, 神田 隆, 高橋和也, 藤原一男: パネルディスカッション「2009 年の総括: 今年多かった質問」 「バナナチップス」特別号 第 6 回 MS フォーラム報告集 pp 21-26, 2010
- 4) 中江 進, 松下祥, 山村 隆: 座談会: ヒト Th17 細胞と免疫疾患. Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 4:137-147, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 山村 隆, 大木伸司: NR4A2 の免疫機能制御の解明と創薬. 上原記念生命科学財団特定研究. 生体制御分子科学 - 化学と生物学の融合 - 中間報告会. 下田セントラルホテル, 5.31, 2010
- 2) Yamamura T: Asian type MS versus Western type MS: immunological background. Neuroimmunology Kyoto Conference 2010 (Satellite Symposium in conjunction with ICI 2010). Kyoto, Japan, 8.21, 2010
- 3) Yamamura T: Invariant T cells as sensors and regulators of commensal flora. 14th International Congress of Immunology (ICI), Kobe, Japan, 8.24, 2010
- 4) Yamamura T: Immunological basis of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan. Max Planck Institute & National Center of Neurology and Psychiatry. Joint Symposium. Front Line of the Research on Psychiatry & Neurology. Tokyo, 10.13, 2010
- 5) Yamamura T: Keynote lecture. Immunology of NK and NKT cells in MS. Multiple Sclerosis Immunology: A foundation for Current and Future Treatments. Nottingham, UK, 10.31, 2010
- 6) Yamamura T: IL-6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica (NMO) . 2010 Neuromyelitis optica roundtable conference. A rare approach to a rare disease. The Biverly Hilton. Los Angeles, CA, 11.8,

2010

- 7) Yamamura T : Immunology of NKT cells in MS. MAIT Workshop. Santa Lucia Foundation, Rome, Italy, 2.14, 2011
- 8) Yamamura T : Progress in pathophysiology in NMO and clinical implications. The 5th Bochum-Dusseldorf MS symposium. Bochum, Germany, 2.19, 2011
- 9) Miyake S. MAIT cells in autoimmunity. Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, Kyoto, August 18, 2010
- 10) Miyake S : Immunology of MAIT cells in MS. MAIT Workshop. Santa Lucia Foundation, Rome, Italy, 2.14, 2011
- 11) Chiba A, Miyake S : The role of MR1-restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 4.22, 2010
- 12) Aranami T, Sato W, Yamamura T : T cell subsets identified with chemokine receptors in MS. MS Immunology Seminar. Nottingham, England, 10.31, 2010
- 13) Noto D., Takahashi K, Yamamura T, Miyake S: In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells and monocytes into microglia-like cells. Neuroimmunology Kyoto Conference 2010 (Satellite Symposium in conjunction with ICI 2010) . Kyoto, Japan, 8.20, 2010
- 14) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. Neuroimmunology Kyoto Conference 2010 (Satellite Symposium in conjunction with ICI 2010) . Kyoto, Japan, 8.21, 2010
- 15) 三宅幸子 : NKT 細胞と自己免疫. 第 53 回日本リウマチ学会, 横浜, 4.23, 2010

(2) 国際学会

- 1) Raveney BJ, Oki S, Yamamura T: Expression of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for IL-17 production by Th17 cells and the induction of Th17-mediated autoimmunity. 97th Annual Meeting, The American Association of Immunologists. Baltimore, 5.9, 2010
- 2) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR1-restricted MAIT cells in the pathogenesis of murine models of arthritis. EULAR Congress 2010, Rome, 6.17, 2010
- 3) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR1-restricted MAIT cells in the pathogenesis of murines models of arthritis. 10th Annual Conference of FOCIS, Boston, 6.24, 2010
- 4) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. Kyoto: Neuroimmunology Kyoto Conference 8.21, 2010
- 5) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010

- 6) Sato W, Tomita A, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Aranami T, Yamamura T: CCR2+ CCR5+ CD4+ T cells enriched in cerebrospinal fluid of relapsing multiple sclerosis patients strongly express matrix metalloproteinase-9 and osteopontin. 14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, 8.23, 2010
- 7) Oki S, Raveney BJ, Klemann C, Yamamura T : Oral administration of the synthetic retinoid Am80 ameliorates Th17-mediated autoimmunity of the eye and central nervous system. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 8.23, 2010
- 8) Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, Onoe K, Iwabuchi K: MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010
- 9) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, through induction of “armoured” regulatory T cells. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010
- 10) Chihara N, Sato W, Aranami T, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010
- 11) Aranami T, Sato W, Yamamura T: An immunodominant role of aB-crystallin in multiple sclerosis. 4th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010
- 12) Sakuma H: Infection-Associated Encephalitis/Encephalopathy in Japanese Children. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.23, 2010
- 13) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR1-restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 8.24, 2010
- 14) Noto D, Takahashi K, Yamamura T, Yamada M, Miyake S: In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells and monocyte into microglia-like cells. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, 11.15, 2010
- 15) Chiba A, Miyazaki Y, Tajima R, Murata M, Tomi C, Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandebroek K, Miyake S: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity suppresses inflammatory disorders by inhibiting inflammatory cytokines. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, 11.15, 2010
- 16) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, 11.15, 2010
- 17) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, by induction of “armoured” T regs. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, 11.15, 2010
- 18) Chiba A, Tajima R, Murata M, Tomi C, Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandebroek K, Miyake S: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity inhibits arthritis by suppressing IL-23 and inflammatory cytokines. American College of Rheumatology 73th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, 11.9, 2010
- 19) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: Mucosal associated

invariant T cells contribute to the pathogenesis of arthritis. American College of Rheumatology 73th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, 11.11, 2010

(3) 一般学会

- 1) 千葉麻子, 三宅幸子: 関節リウマチなど関節炎における MR1 拘束性 MAIT 細胞の役割, 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 4.23, 2010
- 2) 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, 戸田達史, 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 51 回日本神経学会総会, 東京, 5.20, 2010
- 3) 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. 第 51 回日本神経学会. 東京, 5.20, 2010
- 4) 佐藤和貴郎, 富田敦子, 荒浪利昌, 岡本智子, 小川雅文, 黒岩義之, 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 細胞の重要性. 第 51 回日本神経学会. 東京, 5.21, 2010
- 5) 林 幼偉, Peter Darlingron, Amit Bar-Or, Jack P. Antel. ヒトアストロサイトによる制御性 T 細胞の誘導. 第 51 回日本神経学会. 東京, 5.21, 2010
- 6) 池田謙輔, 岡本智子, 山本敏之, 山村隆, 田中裕一, 金丸裕, 大澤勲, 堀越哲, 富野康日己, 古寺理恵, 後藤淳郎, 村田美穂: インターフェロン β -1b 長期治療中にネフローゼ症候群を合併した多発性硬化症 2 例. 第 51 回日本神経学会. 東京, 5.22, 2010
- 7) 小川雅文, 岡本智子, 林 幼偉, 村田美穂, 高橋利幸, 山村隆: アクアポリン 4 抗体陽性・陰性例の臨床経過の検討. 第 51 回日本神経学会. 東京, 5.22, 2010
- 8) 林 幼偉, 古澤嘉彦, 池田謙輔, 橋本恵子, 岡本智子, 小川雅文, 登坂一眞, 山村隆: 多発性硬化症への血液浄化療法の治療成績. 多発性硬化症免疫吸着研究会, 東京, 6.12, 2010
- 9) 荒浪利昌, 岡本智子, 山村隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における MMP-9 陽性 CD28 陰性 Th1 細胞の異常増殖. 第 21 回日本末梢神経学会学術集会. 仙台, 9.3, 2010
- 10) 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 登坂一眞, 山村隆: 多発性硬化症 (MS) における血液浄化療法の種類による臨床的効果と免疫学的影響の違い. 第 31 回日本アフエレーシス学会, 千葉, 11.5, 2010
- 11) 林 幼偉, 小川雅文, 登坂一眞, 村田美穂, 山村隆: 難治性の多発性硬化症に多臓器不全を合併し広範囲な脳白質病変を呈した 37 歳女性. 第 447 回日本神経学会地方会, 東京, 11.27, 2010
- 12) 大木伸司, ベンジャミン・レイバニー, 山村隆: Th17 細胞依存性自己免疫応答に対するオーファン核内受容体 NR4A2 の機能的連関. 日本薬学会第 131 会年会, 静岡, 3.28, 2011

(4) その他

- 1) 山村隆: 多発性硬化症治療の現状: Unmet medical needs はどこにあるか? ヒューマンサイエンス財団. 東京, 4.6, 2010
- 2) 山村隆: CIDP の診断と将来の治療戦略. 全国 CIDP サポートグループ第 5 回 医療講演会. 東京, 4.25, 2010
- 3) 山村隆: 開会の辞とイントロダクション. 多発性硬化症免疫吸着療法研究会. 発足会. 東京, 6.11, 2010

- 4) 山村 隆：多発性硬化症の免疫病態と個別化医療の必要性. 第39回OSK. 大阪, 6.19, 2010
- 5) 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, 7.1, 2010
- 6) 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, 7.7, 2010
- 7) 山村 隆：多発性硬化症の治療戦略を考える. 第7回静岡神経免疫フォーラム. ホテルセンチュリー静岡, 7.9, 2010
- 8) 山村 隆：多発性硬化症の治療標的を探る. 第6回リウマチヤングアカデミー. 北広島, 北海道, 7.17, 2010
- 9) 山村 隆：多発性硬化症の治療戦略を考える. 千葉MS懇話会. 京成ホテルミラマール, 千葉, 7.21, 2010
- 10) 山村 隆：神経免疫学序論. 第4回神経免疫サマースクール. NCNP, 小平, 7.27, 2010
- 11) 山村 隆：多発性硬化症の発症要因を考察する. 第9回MSワークショップ. 仙台, 7.31, 2010
- 12) (司会) 松井真, 中島一郎 (パネリスト) 田中正美, 吉良潤一, 齋田孝彦, 山村 隆, 藤原一男. 第9回MSワークショップ. 仙台, 8.1, 2010
- 13) 山村 隆：多発性硬化症の研究最前線. 第53回神経内科懇話会. 東京, 8.7, 2010
- 14) 山村 隆：多発性硬化症の治療：現在と未来. 医療法人畏敬会 井野辺病院創立10周年記念多発性硬化症の集い. 大分, 9.10, 2010
- 15) 山村 隆：多発性硬化症の病態と治療標的. 第9回リウマチ膠原病・よつやセミナー, ベルサール八重洲, 東京, 9.18, 2010
- 16) 山村 隆：多発性硬化症：臨床・基礎研究の進歩と治療薬の期待. 「難病への挑戦—治療薬の期待—」平成22年度厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究推進事業. 第36回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー. 灘尾ホール, 11.17, 2010
- 17) 山村 隆：多発性硬化症医療講演. MS友の会東京支部. 第35回総会. 東京, 11.23, 2010
- 18) 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, 11.25, 2010
- 19) 山村 隆：MSの予防と治療. MSセンター開設シンポジウム. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 20) 山村 隆, 大橋高志, 深浦彦彰, 藤原一男, 宮本勝一：パネルディスカッション『2010年の総括』第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 21) 山村 隆：神経免疫分野からのアプローチ. 恒常性の維持メカニズムの解明に関する研究推進ワークショップ. 東京, 1.29, 2011
- 22) Yamamura, T. : NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. ゲノムテクノロジー第164委員会第36回研究会. (独)日本学術振興会. 東京大学 山上会館, 3.31, 2011
- 23) 林 幼偉, 古澤嘉彦, 池田謙輔, 橋本恵子, 岡本智子, 小川雅文, 登坂一眞, 山村 隆：多発性硬化症への血液浄化療法の治療成績. 多発性硬化症免疫吸着研究会. 東京, 6.12, 2010
- 24) 三宅幸子：自己免疫疾患の病態研究と治療薬の進歩. 慶應大学薬学部大学院特別講義. 東京, 6.17, 2010
- 25) 三宅幸子：多発性硬化症などの自己免疫疾患の病態研究と治療薬の進歩 Neuroimmunology Seminar in Kansai, 大阪, 8.23, 2010

- 26) 三宅幸子：Innate lymphocytes in multiple sclerosis. 関東MS研究会, 東京, 10.11, 2010
- 27) 山村 隆：MSの予防と治療. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 28) 三宅幸子：生物製剤のインパクトとこれからの免疫療法. 東京, 12.12, 2010
- 29) 荒浪利昌：ヒト免疫機能解析技術の進歩. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 30) 富田敦子：MSの病態に関係するリンパ球の特徴. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 31) 千原典夫：IL-6阻害薬がNMOの治療となる可能性. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 32) 林 幼偉：カナダの医療・研究事情見聞. 第7回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.12, 2010
- 33) 三宅幸子：自然リンパ球と自己免疫. 第31回兵庫県リウマチ登録医の会, 兵庫, 1.29, 2011
- 34) 大木伸司：多発性硬化症とサイトカインネットワーク. 第7回多発性硬化症フォーラム, 東京, 12.12, 2010

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 千原典夫, 富田敦子, 山口広美, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 小川雅文, 岡本智子, 荒浪利昌：慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）におけるT細胞ケモカインの解析. 東京：平成22年度難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療開発班会議. 東京, 12.2, 2010
- 2) 山村 隆, 富田敦子, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 小川雅文, 荒浪利昌：ケモカイン受容体プロフィールを用いた多発性硬化症再発時髄液T細胞の解析. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「死後脳の多施設共同研究に使用可能なリサーチリソースネットワークの構築に関する研究」班平成22年度班会議, 東京, 12.10, 2010
- 3) 山村 隆, 荒浪利昌, 岡本智子：慢性炎症性脱髄性多発神経炎におけるMMP-9陽性CD28陰性Th1細胞の異常増殖：厚生労働省難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究班平成22年度班会議, 東京, 12.2, 2010
- 4) 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手法の開発」班平成22年度班会議. 東京, 12.16, 2010
- 5) 山村 隆, 富田敦子, 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 林幼偉, 小川雅文, 岡本智子, 村田美穂：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. 平成21年度厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」班会議, 東京, 12.17, 2010
- 6) 村田美穂, 岡本智子, 荒浪利昌, 山村 隆：パーキンソン病のバイオマーカーに関する研究. 平成21年度厚生労働省精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」班会議, 東京, 12.17, 2010
- 7) 千原典夫, 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 三宅幸子, 林幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 山村 隆：視神経脊髄炎（NMO）におけるplasmablastsの役割. 東京：平成22年度免疫性神経疾患に関する調査研究班会議, 1.26, 2011
- 8) 山村 隆, 千原典夫, 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 三宅幸子, 林幼偉, 小川雅文, 岡本智子：視神経脊髄炎（NMO）におけるplasmablastsの役割. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成22年度班会議, 東京, 1.26, 2011
- 9) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 富田敦子, 荒浪利昌, 岡本智子, 小川雅文：多発性硬化症髄液リンパ球の

特性. 厚生労働省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, 1.26, 2011

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)
- 厚生労働科学障害者対策総合研究事業 (山村)
- 厚生労働科学難治性疾患克服研究事業 (山村)
- 精神・神経疾患研究開発費／国立精神神経医療研究センター (山村)
- 上原記念生命科学財団第 7 回特定研究助成 (山村)
- 文部科学省科学研究費補助金・基盤研究 B (三宅)
- 政策創薬総合研究／ヒューマンサイエンス振興財団 (官民共同型研究) (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)
- 文部科学省科学研究費補助金・若手研究 B (千葉)
- 文部科学省科学研究費補助金・若手研究 B (林)
- 平成 21 年度 財団法人日本リウマチ財団調査・研究助成 (千葉)
- 厚労科研費補助金難治性疾患克服研究事業／厚生労働省 (佐久間)
- 研究助成／公益財団法人てんかん治療研究振興財団 (佐久間)
- 研究活動スタート支援／日本学術振興会 (Gabriele de Comitè)

部員の受賞：

千葉麻子：JCR2010 International Workshop Award

12. 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

神経薬理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。本年度、渋谷典広室長は遺伝子疾患治療研究部から本研究部に配置換えとなった。厚原陵子が研究助手として加わった。流動研究員の大隅貴美子と外来研究員の枝垂希子は退職した。

[研究体制]

(部 長)	木村英雄
(室 長)	北條浩彦, 渋谷典広
(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
(研究助手)	木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子

II. 研究活動及び研究紹介

1. 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。昨年度は、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と提案した。本論文は日本生化学会より 2010 年度 JB 論文賞を受賞した。本年度は、疾病研究第二部との共同研究により、 H_2S の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報告した。

2. 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。その成果は、国際誌、国内外の学会で発表を行った。

III. 社会活動

1. The Open Journal of Nitric Oxide, Bentham Science Publisher, Editorial Advisory Board

Member (木村部長)

2. Medical Gas Research, Springer, Editonal Aduisory Board Member. (木村部長)
3. 日本薬理学会 学術評議員 (木村部長)
4. 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
5. 学術誌の投稿論文の査読 (北條浩彦)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kimura, Y., Goto, Y., and Kimura, H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid. Red. Signal.* 12, 1-13, 2010. *Antioxid, Red, Signal*, の High Impact original Research に選出.
- 2) Namekata, K., Harada, C., Taya, C., Guo, X., Kimura, H., Parada, L.F., and Harada, T. Dock3 induces axonal outgrowth by stimulating membrane recruitment of the WAVE complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107, 7586-7591, 2010
- 3) Takahashi M., Watanabe S., Murata M., Furuya H., Kanazawa I., Wada K., and Hohjoh H.: Tailor-made RNAi knockdown against triplet repeat disease-causing alleles. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 107: 21731-21736, 2010. 日本経済新聞朝刊, 朝日新聞朝刊, 西日本新聞朝刊, 共同通信社, その他地方紙の Web ニュース版で掲載.
- 4) Ohnishi Y., Totoki Y., Toyoda A., Watanabe T., Yamamoto Y., Tokunaga K., Sakaki Y., Sasaki H., and Hohjoh H.: Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development. *Nucl. Acids Res.*, 38: 5141-5151, 2010
- 5) Hohjoh H.: Allele-specific silencing by RNA interference. In *RNA interference. Methods Mol. Biol.*, 623: 67-79, 2010

(2) 著 書

北條浩彦: フォーカストアレイによるマイクロ RNA 発現解析. バイオチップ実用化ハンドブック (監修: 金子周一, 堀池靖浩), エヌ・ティー・エス, 東京, pp251-256, 2010

(3) 総説

- 1) Kimura, H. Hydrogen sulfide: from brain to gut. *Antioxid. Red. Signal.* 12, 1111-1123, 2010
- 2) 木村英雄. 硫化水素 (H₂S) - 機能と医療応用 - 日薬理誌. 136, 335-339, 2010

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 木村英雄: 硫化水素の機能と医療応用. 分子状水素医学シンポジウム, 名古屋, 2.19, 2010. 招待講演
- 2) Hideo Kimura.: Producton, release and function of hydrogen Sulfide. Gas-Sensor Proteins/ Enzymes: Molecular Mechanisms of Gas Sensing and Intra-Molecular Signal Transduction 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, 12.15, 2010. 招待講演

(2) 国際学会

- 1) Takahashi M., Watanabe S., Murata M., Furuya H., Kanazawa I., Wada K., and Hohjoh H.: Identification of triplet repeat disease-causing alleles by a novel pull-down method and disease-causing allele-specific silencing by RNAi. 60th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Washington DC, DC, USA. November 2-6 (November 3), 2010

(3) 一般学会

- 1) 渋谷典弘, 三上義礼, 木村由佳, 永原則之, 木村英雄: 内皮細胞内 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素による硫化水素生産. 第 83 回日本薬理学会, 大阪, 3.16, 2010
- 2) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素の神経細胞保護作用とミトコンドリア. 第 83 回日本薬理学会, 大阪, 3.16, 2010
- 3) 渋谷典弘, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 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 83 回日本薬理学会, 大阪, 3.18, 2010
- 4) 石上磨里, 平木啓子, 梅村賢, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: 脳における硫化水素放出機構. 第 83 回日本薬理学会, 大阪, 3.18, 2010
- 5) 三上義礼, 渋谷典弘, 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 83 回日本薬理学会, 大阪, 3.18, 2010
- 6) 渋谷典弘, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 木村英雄: 脳内硫化水素の生産酵素の探索. Neuro2010, 神戸, 9.2, 2010
- 7) 大隅貴美子, 津金麻実子, 石上磨里, 永井康雄, 岩井孝志, 岡淳一郎, 木村英雄: ポリサルファイドによるアストロサイト TRP チャネルの活性化. Neuro2010, 神戸, 9.2, 2010
- 8) 木村英雄, 渋谷典弘, 三上義礼, 木村由佳, 永原則之: 血管内皮から放出される血管平滑筋弛緩因子 H₂S. Neuro2010, 神戸, 9.2, 2010
- 9) 三上義礼, 渋谷典弘, 木村由佳, 小笠原裕樹, 石井一行, 木村英雄: H₂S 生産酵素である 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素の補因子ジヒドロリボ酸. Neuro2010, 神戸, 9.2, 2010
- 10) 渋谷典弘, 三上義礼, 木村由佳, 永原則之, 木村英雄: Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.9, 2010
- 11) 大隅貴美子, 津金麻実子, 石上磨里, 永井康雄, 岩井孝志, 岡淳一郎: アストロサイトにおける硫化水素感受性分子の検索. 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.9, 2010
- 12) Takahashi M., Watanabe S., Murata M., Furuya H., Kanazawa I., Wada K., and Hohjoh H.: Identification of triplet repeat disease-causing alleles by a novel pull-down method and disease-causing allele-specific silencing by RNAi. 第 33 回日本分子生物学会大会, 神戸, 12.10, 2010
- 13) 枝垂希子, 福島達伸, 北條浩彦: 加齢に伴うマウス脳組織で発現するマイクロ RNA (miRNA) の発現プロファイル解析. 第 33 回日本分子生物学会大会, 神戸, 12.9, 2010

(4) その他:

- 1) 北條浩彦: 疾患原因遺伝子特異的 RNAi ノックダウン技術の基礎と応用, H22 年度 ALS ネットワー

ク研究ミーティング, 九州大学大学院生体防御医学研究所遺伝情報実験センター, 福岡, 11.20, 2010

- 2) 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, 卒後教育委員会後援学術集会, 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター, 埼玉, 4.16, 2010

特許成立:

北條浩彦: 改良された siRNA 分子およびこれを用いた遺伝子発現の抑制法, 日本 (特許番号: 4572299), オーストラリア (特許番号: 2004264481)

特許出願:

- 1) 北條浩彦, 高橋理貴: 優性アレル発現抑制剤, 特願 2010-139925, (国内) 2010 年 6 月 18 日
- 2) 北條浩彦, 高橋理貴: 優性変異遺伝子発現抑制剤, 特願 2010-222847, (国内) 2010 年 9 月 30 日:
特許出願

受賞:

Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., Nagahara, N., & Kimura, H.

Vascular Endothelium Expresses 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase and Produces Hydrogen Sulfide, J. Biochem. 146, 623-629.2009 が 2010 年日本生化学会 JB 論文賞を受賞.

JB commentary. Production of H₂S by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. Katsuyuki Tanizawa. J. Biochem. 149. 357-359. 2011 にも紹介された.

V. 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)

日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 (C) (主任: 木村由佳)

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、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、幹細胞移植治療を中心として研究を進めてきたが、最も臨床に近いのは、アンチセンス・モルフォリノを用いたエクソン・スキッピングである。本年度の最も大きな成果は、我々がモデル動物を用いて進めてきた前臨床試験が評価され、また、DMD 患者レジストリー (REMUDY) 並びに CINRG による臨床評価系の導入が進められた結果として、世界的な製薬企業であるグラクソ・スミスクライン (GSK) 社による国際共同治験を我が国でも開始できたことに尽きるだろう。

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。青木吉嗣は博士課程を修了し、医学博士の称号を受けた。また、熊本で開催された世界筋学会の折に来日されたスイスの Urs T. Rüegg 教授が2週間にわたって研究部に滞在された。滞在時、有益な discussion ができたことが、その後の大きな研究の進展につながったことが特筆される。

- | | |
|-------------------|---|
| (部 長) | 武田伸一 |
| (室 長) | 今村道博, 鈴木友子, 岡田尚巳, 永田哲也 |
| (併 任 研 究 員) | 尾方克久, 森まどか |
| (客 員 研 究 員) | 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 |
| (流 動 研 究 員) | 岡田浩典, 小林正典, 青木吉嗣 (~ 22.10), 清水裕子 (~ 22.11), 喜納裕美 (22.12 ~) |
| (科 研 費 研 究 員) | 王 博, 川口奈奈子, 増田 智, 千代智子, 小野悠介 (~ 22.6), 喜納裕美 (~ 22.11), 青木吉嗣 (22.11 ~) |
| (科 研 費 研 究 助 手) | 具嶋寿子 (22.7 ~ 10) |
| (訪 問 研 究 員) | Urs T. Rüegg (22.10) |
| (学 振 研 究 員) | 笠原優子 |
| (外 来 研 究 員) | 小野悠介 (22.7 ~) |
| (外 来 研 究 補 助 員) | 湯野栄子, 竹内和子, 中川良子, 星野久美, 江沼裕子, 中村美穂 (23.1 ~) |
| (セ ン タ ー 研 究 助 手) | 若月明香 |
| (研 究 生) | 伊藤尚基, 兼先宏典, 木村公一, 齊藤 崇, 鈴木直輝, 高野裕史, 高橋永幸, 谷端 淳, 林地のぞみ, 堀内真千子, 弓削田直子, 有村純暢, 福田正裕, (以上, 研究生) 中島龍介, 齊藤圭介 (23.2 ~ 3), 白井エリオ (22.2 ~ 3), 星野優美 (22.2 ~ 3) (以上, 研究見習生) |
| (研 究 雇 上) | 具嶋寿子 (~ 22.6) |

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、GSK 社との連携により、筋ジストロフィーに対しては国内で 20 年振りとなる人工核酸として 2'-O-メチルを用いたエクソン 51 スキップの治験を開始できたことが特筆される。人工核酸としてモルフォリノを用いたエクソン 51 スキップについては、先端医療開発特区の支援を受けて、臨床応用を推進した。更に、国内の企業との提携によりエクソン 53 スキップの臨床治験の準備を開始することができた。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、筋ジストロフィー犬（筋ジス犬）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

疾患特異的幹細胞を樹立することが可能な induced Pluripotent Stem (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、筋細胞を誘導する方法を確立する必要がある。我々の研究部はこの問題について低分子化合物によるスクリーニングの戦略に基づき研究を進めているが、その道は平坦ではない。

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が、センターの独法化により研究開発費に移行したことを背景として、筋ジストロフィーに対して治療を開発するための 5 度目の研究班である「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」班を組織することができた。極めて異例のことであり、重責と認識している。

(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」の全国大会並びに全国筋ジストロフィー東京浅草大会に出席し、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。特に部長の武田は、幹細胞に関する国際学会 International Society of Stem Cell Research (ISSCR) ではプログラム委員を勤めた他、米国遺伝子細胞治療学会 (ASGCT) では、筋分科会のメンバーに就任した。

3. 国際共同研究

前年度に引き続き、TREAT-NMD並びにCINRGのメンバーとして活動した。特に後者については、2011年3月にWashington D.C.で開催された年次総会に出席した他、武田がTherapy subcommitteeの一員として医師主導型国際共同治験の開始に向けて準備を重ねた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Fukada S, Morikawa D, Yamamoto Y, Yoshida T, Sumie N, Yamaguchi M, Ito T, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Yamamoto H : Genetic background affects properties of satellite cells and mdx phenotypes. *Am J Pathol.* 176: 2414-2424, 2010
- 2) Yajima H, Motohashi N, Ono Y, Sato S, Ikeda K, Masuda S, Yada E, Kanesaki H, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Kawakami K: Six family genes control the proliferation and differentiation of muscle satellite cells. *Exp Cell Res.* 316: 2932-2944, 2010
- 3) 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
- 4) Saito T, Nakamura A, Aoki Y, Yokota T, Okada T, Osawa M, Takeda S: Antisense PMO Found in Dystrophic Dog Model Was Effective in Cells from Exon 7-Deleted DMD Patient. *PLoS One.* 5(8): e12239, 2010
- 5) Sugita H, Takeda S: Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 86:748-56, 2010
- 6) Suzuki N, Mizuno H, Warita H, Takeda S, Itoyama Y, Aoki M : Neuronal NOS is dislocated during muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 294: 95-101, 2010
- 7) Kanagawa M, Omori Y , Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T : Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. *J Biol Chem.* 285:31208-31216, 2010
- 8) Aoki Y, Nakamura A, Yokota T, Saito T, Okazawa H, Nagata T, Takeda S : In-frame dystrophin following exon 51-skipping improves muscle pathology and function in the exon 52-deficient mdx mouse. *Mol Ther.* 18, 1995-2005, 2010
- 9) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Gene therapy for muscle disease. *Exp Cell Res.* 316: 3087-3092, 2010
- 10) Yokota T, Hoffman E, Takeda S : Antisense oligo-mediated multiple exon skipping in a dog model of duchenne muscular dystrophy. *Methods Mol Biol.* 709:299-312, 2011
- 11) Lu QL, Yokota T, Takeda S, Garcia L, Muntoni F, Partridge T : The status of exon skipping as a therapeutic approach to duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther.* 19:9-15, 2011
- 12) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H : Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle.

Cell Metab. 13:170-182, 2011

- 13) Fukaya M, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Katsumata O, Ito N, Takeda S, Hata Y, Suzuki T, Watanabe M, Harvey RJ, Sakagami H: SynArfGEF is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 and localizes preferentially at post-synaptic specializations of inhibitory synapses. J Neurochem. 116:1122-1137, 2011
- 14) Nakamura A, Takeda S: Mammalian models of duchenne muscular dystrophy: pathological characteristics and therapeutic applications. J Biomed Biotechnol. doi: 10.1155/2011:184393.

(2) 著 書

- 1) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Mechanobiology in skeletal muscle: conversion of mechanical information into molecular signal. Mechanosensing Biology (ed. Masaki Noda), Springer Japan, pp1-219, 2010
- 2) Okada T, Takeda S: Advances in molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy. In, Gene Therapy and Regulation (ed. by Roger. Bertolotti), World Scientific, NJ, 5(1), pp113-123, 2010
- 3) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデルマウス. 完全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック, 株式会社羊土社, pp378-393, 2011
- 4) 鈴木友子, 遠藤玉夫: 第 11 節 POMGnT1. モデル動物利用マニュアル 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール, 株式会社エル・アイ・シー, pp368-374, 2011
- 5) 青木吉嗣, 本橋裕子, 中村治雄, 小牧宏文, 永田哲也, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド (監修: 武田伸一). 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター研究グループ, 東京, pp1-54, 2011

(3) 総 説

- 1) 清水裕子, 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子治療. - 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 -, 遺伝子診療学 (第 2 版), 68:8, 650-653, 2010
- 2) 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキッピング療法. 神経難病の最新治療法 [第 1 部], 難病と在宅ケア, 16:6, 6-9, 2010
- 3) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィー. 総合リハビリテーション, 39:1, 25-29, 2011
- 4) 小林正典, 武田伸一: 筋ジストロフィーのエクソン・スキップによる分子治療. 医学のあゆみ, 237:3, 251-257, 2011
- 5) 岡田尚巳: 筋疾患の遺伝子治療. BIO Clinica, 26:4, 28-32, 2011
- 6) 武田伸一: 筋ジストロフィーの新しい治療戦略. 神経治療学, 27:6, 788-790, 2010
- 7) Nagata T, Takeda S: Antisense Oligos for Muscular Dystrophy. Rinsho Shinkeigaku, 50:843-843, 2010

(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. 社団法人日本筋ジストロフィー協会会報「一日も早く」7月号, 2010
- 2) 武田伸一: トランスレーショナル・メディカルセンターの戦略, 厚労 weekly

- 3) 武田伸一：近未来に迫った筋ジストロフィー治療。第30回全国筋ジストロフィー東京浅草大会報告書，社団法人筋ジストロフィー協会，2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一：筋萎縮と筋肥大の分子機構を巡って Molecular mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy. 第3回上肢の神経機能回復セミナー，秋田，5.14, 2010
- 2) 武田伸一：Duchenne型筋ジストロフィーに対する分子治療学の進歩。第52回日本小児神経学会総会，福岡，5.21, 2010
- 3) 永田哲也，武田伸一：Antisense Oligos for Muscular Dystrophy アンチセンスオリゴを用いた筋ジストロフィーの治療。第51回日本神経学会総会，東京，5.21, 2010
- 4) 武田伸一：Advances of molecular therapy research on dystrophin-deficient muscular dystrophy. 第16回日本遺伝子治療学会，栃木，7.1, 2010
- 5) 武田伸一：筋ジストロフィーの新しい治療戦略。第28回日本神経治療学会総会，神奈川，7.15, 2010
- 6) Takeda S: Molecular and cellular control of muscle satellite cells, 2010 FASEB Summer Research Conference Skeletal Muscle Satellite & Stem Cells, Arizona, USA, 7.19, 2010
- 7) 武田伸一：独立行政法人国立精神・神経医療研究センターと筋ジストロフィーの治療法開発，精神・神経疾患研究開発費「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班」（主任研究者：川井充）平成22年度ワークショップ，東京，8.7, 2010
- 8) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療の展開。愛媛大学プロテオ医学研究センター学術講演会，松山，8.30, 2010
- 9) 武田伸一：The significance of exons skipping therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Japan-Canada Joint Mini-Symposium; "Translational Neurosciences; current topics and future perspectives", Neuro 2010 (第33回日本神経科学大会，第53回日本神経化学学会大会，第20回日本神経回路学会大会合同大会)，神戸，9.2, 2010
- 10) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新しい治療戦略。第121回信州小児臨床談話会，松本，10.2, 2010
- 11) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療は，どこまで近づいているのか。世界筋学会熊本開催記念・筋ジストロフィー治療市民公開講座，熊本，10.11, 2010
- 12) 武田伸一：筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療。厚生労働科学研究費 成果発表シンポジウム，埼玉，10.23, 2010
- 13) Takeda S：Molecular Characterization of Stem Cells in Skeletal Muscle. 8th RCGM International Symposium of Academic Frontier, Saitama, 11.3, 2010
- 14) 武田伸一，伊藤尚基，鈴木友子：nNOSは筋萎縮と筋肥大を制御するメカノセンサーである。第33回日本分子生物学会年会，第83回日本生化学会大会合同大会，神戸，12.7, 2010
- 15) Takeda S: Antisense oligos therapy for muscular dystrophy. Lecture at the Symposium of the Rehabilitation, Yansei University College of Medicine, Soul, Korea, 2.7, 2011
- 16) Takeda S: Advances in Molecular Therapy Research for Muscular Dystrophy. Lecture for Neurologists in Gangnam Severance Hospital, Yansei University College of Medicine, Soul, Korea, 2.8, 2011

- 17) Takeda S: Treatment in Muscular Dystrophy: Exon Skipping. 10th Annual Meeting of the Asian Oceanian Myology Center (AOMC), Auckland, New Zealand, 2.26, 2011
- 18) 鈴木友子: 遺伝性筋疾患への幹細胞移植治療の基礎研究. 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都, 10.15, 2010
- 19) 岡田尚巳: Scalable purification of AAV1 and AAV8 vectors using dual ion-exchange adsorptive membranes. 遺伝子治療研究奨励賞講演, 第 16 回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.1, 2010
- 20) 岡田尚巳: Attractive features of AAV vectors and methods for efficient production. 第 16 回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.2, 2010

(2) 国際学会

- 1) Ono Y, Boldrin L, Knopp P, Morgan JE, Zammit PS, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Functional heterogeneity of muscle satellite cells in both somite-derived and branchiomeric muscles. Experimental Biology Meeting 2010, CA, USA, 4.27, 2010
- 2) Hoffman E, Yokota T, Lu QL, Partridge T, Takeda S: Systemic anti-sense in DMD: Progress, and hurdles facing clinical implementation of exon-skipping. The Ottawa conference on new directions in biology & disease of skeletal muscle, Ottawa, Canada, 5.6, 2010
- 3) Yokota T, Saito T, Urasawa N, Nagata T, Nakamura A, Kole R, Sazani P, Partridge T, Takeda S, Hoffman E: Multiple exon-skipping using cell-penetrating morpholinos for dystrophic dogs. American society of gene & cell therapy 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.20, 2010
- 4) Kasahara Y, Kinoh H, Okada H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama S, Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Cell therapeutic approach to Duchenne muscular dystrophy using myogenic differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells. American society of gene & cell therapy 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.20, 2010
- 5) Aoki Y, Yokota T, Saito T, Nakamura A, Nagata T, Okazawa H, Takeda S: Feasibility and effectiveness of exon 51 skipping in human-like mdx mutation. American society of gene & cell therapy, 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2010
- 6) Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Induction of oral immunotolerance to rAAV9-microdystrophin in canine X-linked muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy, 13th Annual Meeting, Washington DC, USA, 5.22, 2010
- 7) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K: rAAV8-mediated protein-anchoring therapy for targeting collagen Q-tailed acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. American society of gene & cell therapy, 13th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.22, 2010
- 8) Wang B, Segawa M, Hrano C, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Impact of age on generation of iPSCs from mdx mouse fibroblast cells, ISSCR 8th Annual Meeting, CA, USA, 6.19, 2010
- 9) Kanagawa M, Omori Y, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T: Disruption of dystroglycan-pikachurin interaction underlies the molecular pathogenesis of eye abnormalities in dystroglycanopathy. 15th International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.13, 2010
- 10) Shimizu Y, Saito T, Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Osawa M, Takeda S: Skip-

ping 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. 15th International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.15, 2010

- 11) Nakamura H, Nishino I, Komaki H, Mori M, Ooya Y, Motoyoshi Y, Matsumura T, Takeda S, Kawai M: REMUDY-DMD/BMD patient registry in Japan. 15th International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.15, 2010
- 12) Ono Y, Boldrin L, Knopp P, Morgan JE, Zammit PS, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Molecular aspects of functional heterogeneity in muscle satellite cells. BIT Life Sciences' 3rd Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells. Shanghai, China, 12.5, 2010
- 13) Imamura M, Matsumoto H, Inaba Y, Mannen H, Takeda S: Generation of transgenic mouse expressing mutated wwp1 gene responsible for chicken muscular dystrophy. The American Society for Cell Biology, 50th Annual meeting, Philadelphia, USA, 12.14, 2010
- 14) Uezumi A, Fukada S, Yamada H, Takeda S, Tsuchida K: Mesenchymal progenitors distinct from muscle satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle, Keystone Symposia, Santa Fe, USA, 2.1, 2011
- 15) Tomimitsu H, Arai A, Murayama K, Shimizu J, Suzuki N, Nagata T, Aoki M, Mizusawa H, Tanaka K, Nishino I. DMRV and GNE mutations: genotype-phenotype correlation in 100 Japanese patients. The 15th International Congress of World Muscle Society (WMS), Kumamoto, 10.13, 2010
- 16) Kawaguchi N: Differentiation of adult rat left atrium-derived pluripotent cells (La-Bcs) into adipocytes or myocytes is controlled by a switch regulated by the TGF- β superfamily. The American Society for Cell Biology, 50th Annual meeting, Philadelphia, USA, 12.13, 2010
- 17) Kawaguchi N, Andrew J. Smith, Cheryl D. Waring, Georgina M. Ellison: c-kit^{pos} GATA-4 high rat cardiac stem cells foster adult cardiomyocyte survival through IGF-1 paracrine signalling, Keystone Symposia, Santa Fe, USA, 2.1, 2011

(3) 一般学会

- 1) Wang B, Segawa M, Harano C, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Impact of age on generation of iPSCs from mdx mouse fibroblast cells. The 8th Stem cell research symposium, Awaji, 5.14, 2010
- 2) Kasahara Y, Kinoh H, Okada H, Shin JH, Nishiyama A, Ohshima S, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Long-term engraftment and survival of allogeneic transplanted multipotent mesenchymal stromal cells in Duchenne muscular dystrophy dog without immunosuppressant. 第16回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.1, 2010
- 3) Ishii A, Okada H, Kinoh H, Shin JH, Katakai Y, Ono F, Okada T, Takeda S: Feasibility study of adeno-associated virus (AAV) vector-mediated gene therapy for muscular dystrophy: Efficacy and safety of AAV serotype 2, 8, and in normal primate. 第16回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.1, 2010
- 4) Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Kasahara Y, Okada T, Takeda S: rAAV9-microdystrophin-

- mediated oral immunotolerance induction in canine X-linked muscular dystrophy. 第16回日本遺伝子治療学会, 栃木, 7.3, 2010
- 5) 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回日本炎症・再生医学会, 東京, 8.5, 2010
 - 6) 王博, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: Impact of age on generation of iPSCs from mdx mouse fibroblast cells, 第31回日本炎症・再生医学会, 東京, 8.5, 2010
 - 7) 正水 芳人, 岡田 尚巳, 川寄 圭祐, 石橋 英俊, 武田 伸一, 湯浅 茂樹, 長谷川 功, 中原 潔: 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. Neuro 2010 (第33回日本神経科学大会, 第53回日本神経化学学会大会, 第20回日本神経回路学会大会合同大会), 神戸, 9.2, 2010
 - 8) 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) は過負荷によって活性化され, タンパク質合成の制御を介して筋肥大を促進する. 第65回日本体力医学会大会, 千葉, 9.16, 2010
 - 9) 小野悠介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 筋衛星細胞集団から自己複製細胞を予期的に同定分離する方法. 第65回日本体力医学会大会, 千葉, 9.17, 2010
 - 10) 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 田形勇輔, 竹鼻健司, 伊藤尚基, 武田伸一, 佐野元昭, 福田恵一, 森本幾夫, 田中廣壽: グルココルチコイドによる転写因子 KLF15 の骨格筋特異的発現活性化の意義. 第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12.7, 2010
 - 11) 矢島浩, 小野悠介, 鈴木友子, 武田伸一: Six 遺伝子群による筋衛星細胞の増殖・分化制御. 第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12.8, 2010
 - 12) 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 (nNOS) 過負荷によって活性化され, タンパク質合成の活性化を介して筋肥大の進行を制御している. 第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12.8, 2010
 - 13) 兼先宏典, 高橋永幸, 亀谷修平, 高橋浩, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸一: POMGnT1 欠損型マウスではアストロサイトの増殖に伴って網膜剥離が生ずる. 第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12.10, 2010
 - 14) 伊藤尊仁, 米田智廣, 清水菜津子, 上住聡芳, 土田邦博, 鈴木友子, 武田伸一, 山元弘, 辻川和丈, 深田宗一朗: PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は病態形成・再生促進の2つの作用を有する. 第10回日本再生医療学会総会, 東京, 3.2, 2011
 - 15) Ono Y, Calbaheu F, Amthor H, Katagiri T, Zammit PS: BMP signaling permits population expansion by preventing premature myogenic differentiation in muscle satellite cells: The 8th Stem cell research symposium, Awaji, 5.15, 2010
 - 16) Kawaguchi N: TGF- β superfamily regulates a switch that mediates differentiation of adult rat left atrium-derived pluripotent cells (LA-BCs) into either adipocytes or myocytes. 第33回日本分子生物学会年会, 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 12.8, 2010

(4) その他

- 1) 武田伸一: TMC (トランスレーショナル・メディカルセンター) について. 平成22年度国立精神・神経医療研究センター病院 新採用者オリエンテーション, 東京, 4.1, 2010
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法の開発を目指して. 鍋島陽一教授退職記念シンポ

ジウム, 京都, 5.9, 2010

- 3) 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. 社団法人日本筋ジストロフィー協会 第47回全国大会, 東京, 5.16, 2010
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィー研究の最前線. 第6回国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー, 東京, 7.14, 2010
- 5) 武田伸一: 近未来に迫った筋ジストロフィー治療, 第30回全国筋ジストロフィー東京浅草大会～平成22年度患者と家族の研修会～, 東京, 10.8, 2010
- 6) 王 博, 伊藤尚基, 兼先宏典, 川口奈奈子, 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデルマウスからのiPS細胞の誘導. 第5回筋ジストロフィー治療研究発表会, 宮城, 10.30, 2010
- 7) 青木吉嗣, 清水裕子, 横田俊文, 永田哲也, 武田伸一: モルフォリノが筋線維に取り込まれる分子機構の解明. 第5回筋ジストロフィー治療研究発表会, 宮城, 10.30, 2010
- 8) 喜納裕美, 岡田浩典, 笠原優子, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一: AAVベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎児遺伝子導入と機能解析. 第5回筋ジストロフィー治療研究発表会, 宮城, 10.30, 2010
- 9) 武田伸一: 単一遺伝子病に対する分子治療法の開発. 北里大学理学部特別講義, 神奈川, 11.3, 2010
- 10) 武田伸一: 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. 平成23年度臨床研究推進研究中間・事後評価委員会, 東京, 2.16, 2011
- 11) 武田伸一: 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. 平成23年度臨床研究推進研究中間・事後評価委員会, 東京, 2.16, 2011
- 12) 中村治雅, 森まどか, 大矢寧, 小牧宏文, 西野一三, 武田伸一, 村田美穂, 川井充: 希少疾病の治療法開発に向けて-Remudy筋ジストロフィー患者登録データベース. 平成22年度国立精神・神経医療研究センター病院研究発表会, 東京, 3.8, 2011
- 13) 岡田尚巳: 遺伝性筋疾患に対する幹細胞治療の現状とこれから ～幹細胞で何ができるのか～. 世界脳週間2010 公開講座, 東京, 5.22, 2010
- 14) 岡田尚巳: 遺伝子治療基盤技術の開発と神経筋疾患治療への応用. 国立精神・神経医療研究センター病院ニューロサイエンスセミナー, 東京, 1.31, 2011

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: 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. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (主任研究者:砂田芳秀), 平成22年度リサーチミーティング, 岡山, 6.4, 2010
- 2) 武田伸一: DMD筋ジストロフィーの最新治療. 第7回筋ジストロフィーのピアカウンセラー養成講座—デュシェンヌ型を中心として—, 東京, 10.31, 2010
- 3) 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. 再生医療の実現化プロジェクト平成22年度成果報告会, 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 (研究代表者 武田伸一), 東京, 12.3, 2010
- 4) 青木正志, 高橋俊明, 鈴木直輝, 壺山真規, 割田仁, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 菅原瞳, 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: ジスフェルリノパチー病態の解明およびその治療に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
- 5) 遠藤玉夫, 萬谷博, 赤阪啓子, 鈴木友子, 武田伸一: α -ジストログリカノパチーの病態解明に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
 - 6) 松村喜一郎, 斉藤史明, 萩原宏毅, 金川基, 兼先宏典, 大熊文美, 池田美樹, 真先敏弘, 鈴木友子, 武田伸一, 戸田達史, 清水輝夫: Large に関連する α -dystroglycan のプロセッシングとその効用. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
 - 7) 土田邦博, 中谷直史, 常陸圭介, 上住聡芳, 上田洋司, 武田伸一, 大澤裕, 砂田芳秀: 骨格筋の増殖分化調節因子の生理作用を基にした筋ジストロフィーの病態解明と治療法の開発. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.3, 2010
 - 8) 川上潔, 矢嶋浩, 佐藤滋, 池田啓子, 小野悠介, 鈴木友子, 武田伸一: Six 遺伝子群による筋衛星細胞の増殖・分化の制御および筋再生へのかかわり. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 東京, 12.4, 2010
 - 9) 二川 健, 河野尚平, 原田晃子, 松尾侑季, 中屋 豊, 東端 晃, 奥村裕司, 武田伸一: SPORTS ラット(自発性高運動ラット)の筋肉特性と宇宙実験(MyoLab)の途中経過. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010
 - 10) 深田宗一郎, 山口賢彦, 小久保博樹, 小川 遼, 上住聡芳, 伊藤尊仁, 辻川和丈, 山元 弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞移植実現を目指した基盤的研究~ Hesr1/3 は骨格筋幹細胞の成立・維持に必須である~ 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010
 - 11) 上住聡芳, 深田宗一郎, 山本直樹, 山田治基, 西野一三, 武田伸一, 土田邦博: 骨格筋内在性間葉系前駆細胞の筋ジストロフィー病態への関与. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010
 - 12) 武田伸一, 王 博, 伊藤尚基, 小野悠介, 川口奈奈子, 兼先宏典, 鈴木友子: Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from muscle-derived fibroblasts at different ages of mdx mice. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010
 - 13) 武田伸一, 小林正典, 中村昭則, 湯浅勝敏, 弓削田直子, 岡田尚巳, 永田哲也, 高橋明男: 筋ジストロフィー犬新生仔の蘇生前後の分子病態に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
 - 14) 裏出良博, 有竹浩介, 鎌内慎也, 永田奈々恵, 小林正典, 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(PG) D2 情報伝達制御による筋ジストロフィーの 2 次炎症

軽減と尿中PGD2代謝物を対象とした病態進行マーカーの開発～. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010

- 15) 武田伸一, 喜納裕美, 弓削田直子, 岡田浩典, 笠原優子, 千代智子, 岡田尚巳: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔遺伝子導入と機能解析. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
- 16) 武田伸一, 青木吉嗣, 清水裕子, 横田俊文, 中村昭則, 永田哲也: モルフォリノが筋線維に取り込まれる分子機構の解明. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.14, 2010
- 17) 武田伸一: 病態解析に基づく新規筋ジストロフィー治療薬の開発. 精神・神経疾患研究開発費平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.7, 2011
- 18) 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法ー臨床治験への歩みー, 精神・神経疾患研究開発費平成 22 年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.7, 2011
- 19) 岡田尚巳: ウイルスベクターを用いたコモンマーマセット筋ジストロフィーモデル動物の開発. 精神・神経疾患研究開発費「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 22 年度班会議, 京都, 11.11, 2010
- 20) 玉博, 川口奈奈子, 鈴木友子: ヒト iPS 細胞誘導およびその分化プラットフォームの共有化. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法に関する戦略的研究」(主任研究者 荒木敏之) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.4, 2010
- 21) 橋戸和夫, 岸 宗一郎, 青木吉嗣, 永田哲也: 筋分化における分泌型 microRNA の量的変化. 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者 武田伸一) 平成 22 年度班会議, 東京, 12.13, 2010

4. 特許

- 1) 岡田尚巳, 小澤敬也: 遺伝子導入効率増強剤および商業的パッケージ. 特許番号: 4588634 9. 17, 2010 成立
- 2) 武田伸一, 永田哲也 外 2 名: アンチセンス核酸. 特願 2010-196032, 9.1, 2010 出願

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・神経疾患研究開発費

研究課題名「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」

分担研究課題名「ジストロフィン遺伝子を標的とした治療法の開発」(主任研究者 武田伸一)

・精神・神経疾患研究開発費

研究課題名「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法に関する戦略的研究」

分担研究課題名「筋ジストロフィー患者由来 iPS 細胞の樹立と筋分化誘導法の確立」(分担研究者 鈴木友子)

・精神・神経疾患研究開発費

研究課題名「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」

- 分担研究課題名「ウイルスベクターを用いたコモンマーモセット筋ジストロフィーモデル動物の開発」
(分担研究者 岡田尚巳)
- ・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 (臨床研究推進研究事業))
研究課題名「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)」
分担研究課題名「DMD 遺伝子変異集積領域におけるブロック・スキップ治療法の開発」(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 (臨床研究推進研究事業))
研究課題名「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)」
分担研究課題名「エクソン 51 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)
「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 (障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野))
研究課題名「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」
分担研究課題名「筋ジストロフィー犬での治療効果と安全性の解析 - 筋ジストロフィー犬における側頭筋障害の分子メカニズムに関する研究 -」(研究分担者 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)
研究課題名「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」
分担研究課題名「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)
 - ・厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野))
研究課題名「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と病態解明」
分担研究課題名「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)
 - ・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
研究課題名「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)
 - ・医薬基盤研究所 委託研究
総括研究課題名「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」
研究課題名「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)
 - ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)
研究課題名「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)
研究課題名「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」(研究分担者 武田伸一)
 - ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)

- 研究課題名「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)(研究分担者 喜納裕美)(研究分担者 岡田浩典)
- ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)
研究課題名「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)
 - ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)
研究課題名「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)
 - ・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(C)
研究課題名「筋ジストロフィー犬による機械刺激チャンネルの動態解析とそれに基づいた治療法の開発」(研究代表者 永田哲也)(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(A)
研究課題名「成体由来幹細胞からの三次元心筋組織作製法の開発と臨床応用」(研究代表者 川口奈奈子)
 - ・文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費
研究課題名「骨髄間葉系幹細胞の骨格筋分化誘導を利用した細胞遺伝子治療法の開発」(研究代表者 笠原優子)

14. モデル動物開発研究部

I. 研究部の概要

モデル動物開発研究部では、感覚運動系の制御機構とその病態の解明と精神神経疾患モデル霊長類の開発の2本柱で研究活動を推進してきた。関の赴任によって、新体制によってスタートしてきた研究プロジェクトも徐々に軌道に乗りつつある。

(部長)	関 和彦
(室長)	石橋英俊, 泉 明宏 (~ 8.31), 中原 潔
(研究員)	武井智彦
(流動研究員)	本橋秀之, 金 祉希, 丹野順子 (~ 3.31)
(外来研究員)	大屋知徹, 佐々木千香
(センター研究助手)	荒木明子, 三村京子, 福田百合子 (~ 3.10), 平野綾子
(客員研究員)	内田信也, 古江秀昌(12.15 ~), 歌大介(12.15 ~), 泉 明宏(9.1 ~ 3.31), 中村克樹 (~ 3.31)
(研究生)	矢口博彬 (1.1 ~), 小倉太郎 (7.1 ~), 正水芳人,

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域、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、霊長類の頸髄に存在する興奮性介在ニューロンが複数の手指筋に投射しており、それらが把握運動時の筋活動制御に用いられていることを証明した論文を発表した事が挙げられる。(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。本年度の成果としては、これまでの実験データを用いた解析から、脊髄介在ニューロンの活動がそれに対する末梢入力パターンによって異なることを見いだした。この事は、随意運動時の末梢求心神経活動が脊髄介在ニューロンをドライブしている事を示唆している。(担当:関)

3) 随意運動時に下行路入力は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(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。本年度は赤核脊髄路細胞の起始核で

ある赤核巨大細胞群への刺激電極の慢性留置に成功した。(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。本年度の成果としては、シナプス前抑制による末梢入力の修飾パターンが皮膚神経と筋神経で異なることを明らかにした。(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、脳梁完全欠損者に加えて脳梁後半部欠損者において安静時の自発的脳活動を計測し、脳梁に依存しない左右脳半球の間の同期的活動を見出した。(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

他研究部, 研究機関との連携により, 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とその応用を進めている。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 AVV9 を用いてチャンネル・ロドプシン遺伝子をマカクザルおよびマーモセットの一次運動野に導入し, 光照射によって運動野ニューロンの神経活動及び筋電を誘発することに成功した。(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的および繁殖生理学的な手法の開発を行う。昨年度までに開発した非外科的胚回収・胚移植の技術を用いて, H22 年度は胚移植による 5 件の出産に成功した。(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・認知機能測定装置を用い, その有用性を確認した。(担当：関, 土田)

9) マーモセットの細胞機能評価方法の確立

マーモセットの脊髄神経細胞を対象とした, パッチクランプ技術の確立を行う。本年度は, 実験セットアップを整備し, マーモセットを対象としたスライス・in vivo パッチクランプが可能な事を確認した。(担当：関, 古江, 歌)

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

Neuro2010 市民公開講座において, 社会に広がる脳科学という開催趣旨のもと, 社会活動の一環として講演を行った。

2) 専門教育面に対する貢献

関は第 65 回日本体力学会大会にて教育講演「随意運動と脊髄機能」を行った他, 第 176 回つくばブレインサイエンス・セミナー, Neuro2010 連携レクチャーにおいてセミナー講演を行った。

3) 教育活動

中原は, 第 17 回「New Horizon for Neurosciences」にて講演を行った。

4) その他

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Takei T, Seki K: Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys. *The Journal of Neuroscience*; 巻 30 (号 50) :17041-50, 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

(2) 著書

(3) 総説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦：随意運動と脊髄機能. 第 65 回日本体力医学会大会, 千葉, 9.17, 2010
- 2) 関和彦：随意運動の制御における脊髄の役割：反射や歩行を越えて. 第 176 回つくばブレインサイエンス・セミナー, つくば, 10.12, 2010

(2) 国際学会

- 1) Uchida S, Nakahara K, Midorikawa A, Kuraoka K, Saito A, Takemoto A, Kawamura M, Nakamura K: Interhemispheric functional connectivity in a subject with complete agenesis of the corpus callosum. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. 1387 MT-AM, 6.7, 2010
- 2) Masamizu Y, Okada T, Kawasaki K, Ishibashi H, Takeda S, Yuasa S, Hasegawa I, Nakahara K: Efficient gene transfer into neurons in the primate brain via antero- and retrograde infections by adeno-associated virus serotype 8 and 9. The 40th annual meeting of the Society for the Neuroscience, Sandiego, USA, Abstr. 614. 4/NNN42, 11.16, 2010
- 3) Matsuo T, Kawasaki K, Sawahata H, Masahiro S, Miyakawa N, Kawai N, Sato N, Saito N, Nakahara K, Suzuki T, Hasegawa I: Minimally invasive surgical procedures for intrasulcal electrocorticography in macaques. The 40th annual meeting of the Society for the Neuroscience, Sandiego, USA, 675. 14/MM10, 11.16, 2010
- 4) Seki K, E. E. Fetz: Modulation of sensory responses at spinal and cortical levels during preparation and execution of voluntary movement. The 40th annual meeting of the Society for the Neuroscience, Sandiego, USA, 494. 22/HHH12, 11.15, 2010
- 5) Umeda T, Sakatani T, Yamashita O, Saitoh M, Morimoto J, Seki K, Kawato M, Isa T: How motion is encoded by sensory afferent ensembles in monkeys? The 40th annual meeting of the Society for the Neuroscience, Sandiego, USA, 295. 14/III3, 11.14, 2010

(3) 一般学会

- 1) 高草木薫, 関和彦：脳科学の臨床医学応用への展望. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 5.19, 2010
- 2) 関和彦：随意運動の制御における脊髄ニューロン系の役割とその臨床的意義. 第 87 回日本生理

学会大会, 盛岡, 5.19, 2010

- 3) 金祉希, 関和彦: 覚醒行動サルにおける筋求心性神経に対するシナプス前抑制評価法の開発. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 5.19, 2010
- 4) 内田信也, 中原潔, 緑川晶, 倉岡康治, 齋藤慈子, 河村満, 中村克樹: 脳梁完全欠損者における半球間機能的結合性. 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.2, 2010
- 5) 正水芳人, 岡田尚巳, 川寄圭祐, 石橋英俊, 武田伸一, 湯浅茂樹, 長谷川功, 中原潔: 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. 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.2, 2010
- 6) 金祉希, 関和彦: 覚醒行動サルにおける筋求心性神経に対するシナプス前抑制. 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.2, 2010
- 7) 小柴満美子, 油井邦夫, 山内秀雄, 田中いく子, 本多芳子, 児玉亨, 徳野博信, 白井節夫, 石橋英俊, 青木伊知男, 田中聡久, 田中あかね, 松田浩珍, 中村俊: 非接触ストレスフリー生理・行動計測による客観的・精神疾患診断法の提案・モデル動物と臨床をつなぐ試み. 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9.3, 2010
- 8) 松尾健, 川寄圭祐, 長田貴宏, 澤畑博人, 宮川尚久, 柴田昌宏, 佐藤昇, 川合謙介, 中原潔, 鈴木隆文, 齋藤延人, 宮下保司, 長谷川功: マカクザルにおける脳溝内皮質脳波のための低侵襲手術. 社団法人日本脳神経外科学会第 69 回学術総会, 福岡, 10.27, 2010

(4) その他

- 1) 関和彦: 感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用. さきがけ「脳情報の解読と制御」第 4 回領域会議プログラム, 夕張, 6.5, 2010
- 2) 武井智彦, 関和彦: 脊髄介在ニューロンは把握運動におけるシナジーの形成に貢献しているか. 第 4 回 MC 研究会, 岡崎, 5.29, 2010
- 3) 金祉希, 関和彦: 覚醒行動下のサルにおける筋求心性神経へのシナプス前抑制. 第 4 回 MC 研究会, 岡崎, 5.29, 2010
- 4) 中原潔: 脳機能イメージング研究でできること, できないこと. Neuro2010 連携レクチャー In vivo 細胞機能計測・操作技術, 岡崎, 8.30, 2010
- 5) 関和彦: 無意識をあやつる脳. Neuro2010 市民講座「社会にひろがる脳科学」, 京都, 8.28, 2010
- 6) 関和彦: 運動系の機能紹介. Neuro2010 連携レクチャー In vivo 細胞機能計測・操作技術, 岡崎, 8.30, 2010
- 7) 関和彦: 感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用. さきがけ「脳情報の解読と制御」第 5 回領域会議プログラム, 沖縄, 11.6, 2010
- 8) 中原潔: 霊長類における光遺伝学的手法の導入に向けて, 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 9 回領域会議, 東京, 12.18-19, 2010
- 9) 関和彦: 脊髄と感覚運動皮質の連関による運動時の感覚情報処理機構. 生理学研究所研究会「行動制御における脳領域間の機能連関」, 岡崎, 1.8, 2011

3. 班会議発表

- 1) 関和彦: コモンマーマウスにおける行動機能の発達異常のスクリーニングとその遺伝的背景の

- 同定. 平成 22 年度第 1 回班会議, 東京, 6.27, 2010
- 2) 関和彦: コモンマーモセットにおける行動機能の発達異常のスクリーニングとその遺伝的背景の同定. 平成 22 年度第 2 回班会議, 東京, 11.20, 2010
- 3) 石橋英俊: マーモセット体外受精胚の移植による産仔作出. 平成 22 年度第 1 回班会議, 愛知, 11.11, 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 (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
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 (挑戦的萌芽研究) ニホンザル精密把握の神経制御機構: 筋骨格モデルによるアプローチ 研究分担者 関和彦
- 3) 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費 発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究 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 研究代表者 関和彦
- 5) 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費 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) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) 光による霊長類側頭葉記憶ニューロンのリアルタイム操作 研究代表者 中原潔
- 7) 文部科学省科学研究費補助金 (若手研究 (B)) 霊長類の音声変化における時間的規則性の研究 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) 日本学術振興会 (特別研究員奨励費) 到達一把握運動における直接下行路と間接下行路の機能的役割分担 研究代表者 大屋知徹

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及び総合実験動物棟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及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流動研究員の山本和弘がコモンマーマ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22年度の人員構成は以下の通り。

- (管理室長) 玉井 淑貴 (2011.1.1 着任), 荒木 敏之 (2010.10.1 ~ 12.31),
高橋 明男 (~ 2010.9.30)
- (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。

- 1) 管理業務：平成20年度から22年度まで、神経研究所における動物実験データの信頼性確保、動物愛護に配慮した適切な動物の飼育、及び、遺伝子組換え動物の適切な管理を行うために、小型動物飼育施設(小型実験動物棟及び総合実験動物棟3階)の適正な運用に必要な管理業務を行った。平成23年1月より、新たに玉井室長が着任し、平成23年度完成予定の新施設への動物移動計画の策定、及び、動物管理に必要な計画の立案を行った。これにより、神経研究所における円滑な実験動物飼育及び動物実験に貢献した。
- 2) 胚操作委託業務：動物実験を行うにあたって必要となる胚操作作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、飼育匹数の軽減を目的とした凍結胚の作製作業、及び、微生物感染が確認された飼育マウスコロニーを胚操作にてクリーンアップする作業の委託も請け負った。
- 3) 研究面：デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデル動物である *mdx* マウスで観察された情動行動異常に関して、山本流動研究員が疾病4部との共同研究に従事した。また、山本流動研究員が、マーマセットの遺伝子改変技術開発を目的とした研究に従事した。

高橋前室長は平成22年度、厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」の分担研究者として、研究に従事した。

山本流動研究員は平成22年度、厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」の協力研究者として、研究に従事した。また、平成21年度から23年度に厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「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」の協力研究者として、研究に従事した。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 平成 22 年度：高橋前室長が，厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」の分担研究者として，研究に従事した。
- 2) 平成 22 年度：山本流動研究員が，厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」の協力研究者として，研究に従事した。
- 3) 平成 21 年度～ 23 年度：山本流動研究員が，厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「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」の協力研究者として，研究に従事した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kumon M, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K, Wada E. “Maternal dietary restriction during lactation influences postnatal growth and behavior in the offspring of mice” *Neurochem Int.* (2010) 57, 43-50
- 2) Nagamine S, Kabuta T, Furuta A, Yamamoto K, Takahashi A, Wada K. “Deficiency of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) leads to vulnerability to lipid peroxidation” *Neurochem Int.* (2010) 57, 102-10
- 3) Yamamoto K, Yamada D, Kabuta T, Takahashi A, Wada K, Sekiguchi M. “Reduction of abnormal behavioral response to brief restraint by information from other mice in dystrophin-deficient *mdx* mice” *Neuromuscul Disord.* (2010) 20, 505-511
- 4) Mizuno H, Nakamura A, Aoki Y, Ito N, Kishi S, Yamamoto K, Sekiguchi M, Takeda S, Hashido K. “Identification of muscle-specific microRNAs in sserum of muscular dystrophy animal models: Promising novel blood-based markers for muscular dystrophy” *PLoS one* (2011) 6, e18388 on WEB
- 5) Kinouchi K, Ichihara A, Sano M, S. Wada GH, Wada Y, K. Mito A, Bokuda K, Narita T, Oshima Y, Sakoda M, Tamai Y, Sato H, Fukuda K, Itoh H. The (Pro) rennin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H⁺-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. *Circulation Research* (2010) 107, 30-34

2. 学会発表

一般学会

高橋明男, 山本和弘, 松本勇輝, 岩佐由佳, 前田憲孝, 古本佳代, 古川敏紀：IC-Tag を応用した行動解析システムの開発と検証. 第 57 回日本実験動物学会総会, 京都, 5.12, 2010

Ⅴ. 競争的研究費獲得状況

平成 22 年度：厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」調達資金：2,500,000 円

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、岸宗一郎が新たに流動研究員として採用され、microRNA に関する研究を行っている。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、財務経理部財務経理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 22 年 7 月変更申請を提出し、8 月末受理された。

この変更申請は、旧病院 PET/CT 棟を生体分子イメージングを行うための動物画像解析施設として神経研究所が使用可能にすることを目的としたもので、変更内容には以下の項目が含まれている。

- ① 神経研究所 RI 施設（許可番号 3119）を病院 RI（許可番号 3950）へ併合し、神経研究所 RI 施設は廃止する。
- ② 管理区域境界を従来の事業所境界全体から神経研究所 + PET/CT 棟を含む領域に縮小。
- ③ サイクロトロンの廃止および解体
- ④ 施設を動物飼育等に対応するため、間取り等の一部変更のための改修工事。
- ⑤ 密封線源の核種・数量の変更。
- ⑥ 事業所名称を病院から神経研究所に変更。
- ⑦ それぞれの施設の主任者の解任および選任。橋戸を解任し 3 部沼川室長を新たに選任、神経研究所 RI 施設の廃止作業の措置報告を行う。病院 RI 管理区域の主任者を解任し、橋戸を選任する。

申請書の受理後、サイクロトロンの解体・ドラム缶詰め作業と旧 PET/CT 棟の改修工事を開始した。解体したサイクロトロンは 200 リットルドラム缶 13 本と 50 リットルドラム缶 1 本に封入し、廃棄物保管庫で管理している。改修工事は 23 年 3 月で完了した。

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) Mizuno H, Nakamura A, Aoki Y, Ito N, Kishi S, Yamamoto K, Sekiguchi M, Takeda S, Hashido K, : Identification of Muscle-Specific MicroRNAs in Serum of Muscular Dystro-

phy Animal Models: Promising Novel Blood-Based Markers for Muscular Dystrophy. PLoS One. 2011 Mar 30;6(3) :e18388.

2. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 岸宗一郎, 青木吉嗣, 永田哲也: 筋分化における分泌型 microRNA の量的変化, 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トランスレーショナル・リサーチ」班(主任研究者: 武田伸一) 平成 22 年度研究班会議. 東京, 12. 3, 2010

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。動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、厚生労働省の所管する実施機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」等に基づいて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22年11月11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。樋口理事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、事務部門から集まった多数の参列者によって献花が心を込めて行われた。平成23年3月現在委員は、井上高良、功刀浩、後藤雄一、星野幹雄、三宅幸子、田中剛、山村隆と荒木である。

(小型実験動物倫理問題検討委員会委員長 荒木 敏之)

小型実験動物研究施設管理委員会

当委員会は国立精神・神経医療研究センター神経研究所実験動物研究施設管理運営規則（平成元年4月発効）並びに小型実験動物研究施設の運営に関する規則（平成元年9月発効）に則って小型実験動物研究施設の円滑な管理運営を審議する委員会として発足した。平成22年度は各月に委員会が開催され、小型実験動物棟、総合実験動物棟3階における微生物学的清浄度管理をはじめとする小型実験動物の飼育管理上の諸問題に関する協議を行い、また施設内の実験室・研究設備使用に関する研究部間の調整を行うことによって、小型実験動物研究施設における実験・研究の円滑な進展に寄与した。設備面では、老朽化の進んだ小型実験動物棟に代わる、新小型実験動物研究施設の建設が進んでいる。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 荒木 敏之)

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総合実験動物棟中型実験動物研究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、独立行政法人化を受け、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」等に基づいて従来の中型実験動物倫理指針を改訂し「独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所中型実験動物倫理指針」を作成した。また併せて中型実験動物倫理問題検討委員会運営規則および各種申請書の改訂をおこなった。平成23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2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22年11月11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23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、荒木敏之、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。平成22年度は独法化に伴うセンターの名称変更を受け、各種申請書の様式の軽微な変更を行った。平成22年11月18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、狂犬病の届出および新規に導入された機器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がなされた。平成22年度中に実施された研究課題は8題であり、実験期間が終了した2題については実験終了報告書が提出された。平成23年3月現在、委員は林由起子、若林千里、関口正幸、大澤圭子、増山典久、岡田尚巳、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。本年度は9月30日、および平成23年度の計画の審査を2月16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ったが、採択可と判断した課題に対して総長が承認した。平成23年3月現在の委員は、神経研究所部長から3名(関和彦、功刀浩、本田学)、事務部門より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)であった。

(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、6月1日、9月13日、12月9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、関口疾病研究第四室長、一戸微細構造研究部長(第二・三回)、内野代謝研究部室長、岡田遺伝子疾患治療研究部室長)、管理部代表者(石橋室長)、委員長(関部長)であった。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

R I 委員会

登録人数: 84人(昨年度: 117人) 約30人の減少であるが、これは使用予定のない登録者について終了届を提出して頂いたためである。

使用R I量: 各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約7.5倍に増加した。これは³²Pと

^{35}S の使用量の増加によるものである（別表参照）。今年度より、 ^{32}P の許可使用数量を前年度比 40% に減量しての運用となったが、 ^{32}P に関しては年間許可使用量に対して 15% 弱の使用量であった。

定期検査等：本年度は法令に基づく定期検査・定期確認は行われなかった。また、文部科学省による立入検査も実施されなかった。

変更申請等：2011 年 7 月、以下の項目について変更申請を行い、承認された。

- (1) 神経研究所 RI 施設の廃止，病院 RI 施設へ合併
- (2) 事業所境界の変更
- (3) サイクロトロンの使用廃止および解体
- (4) 建物の改修工事
- (5) PET/CT カメラ校正用密封線源の核種・数量の変更
- (6) 事業所名称の変更
- (7) 主任者の選任および解任

この申請は旧病院 PET/CT 棟を神経研究所が動物画像解析施設として運用することを目的とするものである。

施設の運用等について：22 年度 3 月末をもって、使用者による輪番制の月末の管理区域の汚染検査・清掃を廃止した。新年度からは RI 管理室が担当することにより、使用者の負担減を図ることとなった。

神経研究所 RI 年間使用量

(単位 MBq)

核種	平成 21 年度	平成 22 年度	増減
^{32}P	102.9	1318.3	1215.4
^3H	317	470.0	153.0
^{35}S	11.5	1554	1542.5
^{14}C	15.2	0	- 15.2
^{51}Cr	0	0	0.0
^{125}I	0.24	0.037	- 0.2
^{45}Ca	0	0	0.0
^{33}P	0	0	0.0
年間総使用量	446.84	3342.34	2895.5

(RI 委員会委員長 功刀 浩・RI 管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

電顕委員会は、神経研究所 2 号棟にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。年度の前半は西野一三疾病第一部部長が、委員長をしていたが、半ばより 7 月に着任した微細構造研究部部長一戸が、委員長を引き継ぐことになった。この他、本年度は、この神経研究所の電子顕微鏡管理システムに大きな変化が起こった。神経研究所 2 号棟にある電子顕微鏡施設と、病院の電子顕微鏡施設管理に関する一元化を行う NCNP 電子顕微鏡一元管理委員会が立ち上がり、病院の齊藤祐子病院臨床検査部臨床検査科医長が委員長、電顕委員長である一戸が副委員長となった。また、両方の電子顕微鏡の管理、教育、維持、電顕資料作成・写真撮影・データ収集に関わる小島依子流動研究員が、雇用されることとなった。この新しいシステムにより、これまで 2 カ所で管理されていた放射性物質であるウランの管理が一元化さ

れ、病院に移されることとなった。また、電顕の使用経験のない利用者への試料作成・電子顕微鏡データの取得の教育およびサービスが一元化されて行われることとなった。また、電顕施設の利用に関しても、一元化され、基本は一元化委員長が日程をオーガナイズする以外に、十分に習熟したと見なされた利用者は独立ユーザーの権利が与えられ、DeskNet's に直接、利用希望を書き込めるシステムが始まった。今後も、電子顕微鏡の利用の利便性を上げる方向へ向かって行きたいと考えている。

(電顕委員会委員長 一戸 紀孝)

感染実験安全委員会

平成 22 年度に申請のあった病原体は、EB ウィルスであり、申請が承認された。また、平成 23 年度の申請された課題は 2 (ともに継続) 件であり、承認された。

(感染実験安全委員会委員長 星野 幹雄)

図書委員会

購入雑誌の選定に関する議論が重ねられた。インパクトファクターが低いものは、既に購入中止となっているために意見が噴出したが、オンライン版の購入を増やすなどの方向性が見えて来たように思われる。

国立精神・神経医療研究センターにおける図書管理について、センター図書委員会が開催され、平成 22 年 7 月には藤崎図書館長が就任し、図書館規定の整備に向けた調整が進んだ。業績評価や引用数調査などに有用な Web of science の試行が始まった。

(図書委員会委員長 山村 隆)

情報委員会

平成 22 年度には、NCNP 全体の情報ネットワーク基盤整備が実施され、新しいネットワークシステムが稼動した。ネットワーク機器および幹線が強化され、幹線 10GB、支線 1GB 対応になるとともに、ID 統合認証管理システム、入退室管理システム、接続端末・メールアカウントのオンライン登録システム、グループウェア・デスクネット、SSL-VPN を利用した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などが導入された。それに伴い、各システム運用のサポートを行った。また、バイオリソース・データベースおよび研究用データウェアハウスの構築に向けた各種検討をおこなった。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った。

(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則による生物の多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法)」、神経研究所組換え DNA 実験安全規定および組換え DNA 実験内部規則を根拠に運営を行っている。平成 22 年度については、平成 22 年 8 月 5 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。また、国立精神・神経医療研究センターに名称変更のため、全ての書式の改訂を行い、部長会にて承認を得た。平成 22 年度申請され承認を受けた課題は 38 (うち継続 34, 新規 4) 件であり、審議を行った委員は次の通りである。

星野幹雄, 永井義隆, 木村英雄, 大木伸司, 岡田尚巳, 田中剛, 赤澤智宏 (東京医科歯科大学)

(組換え DNA 実験安全委員会委員長 星野 幹雄)

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。ホルマリンを含む特定化学物質と有機溶剤の使用量について年に 2 度環境測定および取扱者に対する特殊健康診断を行い、環境が適正に管理されていることを確認している。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)

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 (2008 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
24. Annals of Neurology 1977 ~
25. Archives of Biochemistry and Biophysics 1968 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より onlineのみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010
233. Journal of Intellectual Disability Research 1992 ~ 2010
234. Journal of Leukocyte Biology 2008 ~
235. Journal of Lipid Research 1985 ~ 2007
236. Journal of Magnetic Resonance 1985 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010
268. Journal of the American Chemical Society 1985 ~ 2007
269. Journal of the National Cancer Institute 1987 ~ 2010
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
306. Molecular Pharmacology 1985 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010
369. Proteomics 2002, 2004 ~ 2010
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010 (2011 より online のみ)
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 ~ 2010
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 ~ 2007
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・神経医療研究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・神経医療研究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

非常勤職員とする。

7 服 務

その任期内において、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター非常勤就業規則第2章第1節（服 務）各条の適用者となる。

8 勤務時間

週31時間とする。

9 給 与

非常勤職員給与規定の定めるところにより支給する。

附 則

この要領は、平成 22 年 4 月 1 日から適用する。

2-A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領

1 目的

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

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

2 受け入れ手続き

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

3 任命及び併任期間

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

4 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規

1. 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
2. 客員研究員は、各研究部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、大学に所属する者は教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
4. 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
5. 客員研究員を受け入れようとする部長は、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

この内規は、平成22年4月1日から適用する。

2-C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 外来研究員に関する内規

1. 神経研究所に外来研究員を置くことができる。
2. 外来研究員は、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. 外来研究員は、官民共同の一環として、派遣された研究者とし、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. 外来研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来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. 外来研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目 的

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

2 資 格

研究生は，大学卒業または国立精神・神経医療研究センター総長（以下「総長」という。）が同等以上の力を有すると認められた者で，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られた者で，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，センターから一切の給与を支給しない。

7 責任と義務

(1) 研究生及び研究見習生の服務規律及び特許権については，神経研究所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センターに損害を与えたときは、その弁済の責を負わなければならない。

附 則

この内規は、平成 22 年 4 月 1 日から施行する。

2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことができる。
- 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、独立行政法人等からの委託研究契約において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書を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 特任研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

2-F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 科研費研究員に関する内規

- 1 神経研究所に科研費研究員を置くことができる。
- 2 科研費研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 科研費研究員は、科学研究費補助金等において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 科研費研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所科研費研究員申請書及び履歴書を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22年4月1日から施行する。

2-G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

- 1 神経研究所に訪問研究員を置くことができる。
- 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神経研究所部長会議に提出し、承認を得た後、総長が任命する。
- 6 訪問研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

3. 国立精神・神経医療研究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・神経疾患研究開発費取扱規程

精神・神経疾患研究開発費（以下「研究開発費」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、研究開発費の適正な運用を行い、もって独立行政法人国立精神・神経医療研究センター中期目標及び中期計画（以下、「中期目標・計画」という。）に規定された精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害に関する研究・開発の向上を図り、あわせて精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害の効果的かつ効率的な推進に資することを目的とする。

（研究の対象範囲等）

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

- 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・神経疾患研究開発費評価委員会）

第3条 研究開発費による研究・開発の質の向上と順調な成果の達成を確保するため独立行政法人国立精神・神経医療研究センター（以下、「センター」という。）に、研究課題の必要な評価を行う精神・神経疾患研究開発費評価委員会（以下、「評価委員会」という。）を置く。

2 評価委員会の組織、運営等に関し必要な事項は別に定める。

（精神・神経疾患研究開発費告発窓口）

第4条 研究開発費の適正な運営を図るため、センターに研究開発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。

（研究班）

第5条 研究開発費による研究課題は研究班を単位として行う。

- 2 研究班は、研究開発費による研究課題を総括する主任研究者、分担する分担研究者並びに主任研究者に協力して研究を行う研究協力者で編成する。
- 3 主任研究者はセンターの役職員とする。分担研究者は必要と認められる場合には、センター役職員以外の研究者の参加を得ることが出来るものとする。
- 4 主任研究者若しくは分担研究者でない者が研究開発費を受給することはできない。

（研究課題の決定）

第6条 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター総長（以下、「総長」という。）は、中期目標・計画に基づき精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害に関する関係学会等の研究動向及び社会的要請を考慮し、研究開発費で行う研究課題、研究者及び研究開発費の配分につき原案を作成し、評価委員会の意見を聴取した上でこれを決定する。

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

(委託契約の締結)

第7条 総長は、第6条第1項及び第2項の決定において、センターの役職員以外の者を分担研究者とする場合には、委託契約の締結を行う。

(助言・指導)

第8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研究計画（研究開発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9条 総長は、主任研究者を通じて、センターの役職員以外の者である研究者に、研究開発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、センターの役職員以外の者である研究者又はその研究開発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。

(研究成果の帰属)

第10条 この研究開発費による研究成果等はセンターに帰属するものとする。

(研究期間)

第11条 この研究開発費による研究事業の期間は、原則として3年以内で計画するものとする。ただし、研究課題に応じて、必要とされる場合には、総長が定める期間とすることができる。

(取扱細則等)

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

附 則

- 1 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。
- 2 この取扱規程施行前からの継続課題において、引き続きセンターの役職員以外の者が主任研究者である場合には、第5条第3号の規定は適用しない。また、第7条に規定する「分担研究者」を「主任研究者」に読みかえるものとする。

5. 平成 22 年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員

委員名	所属及び役職
清水 輝 夫	帝京大学医学部 教授
水澤 英 洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授
高橋 良 輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授
加藤 進 昌	昭和大学附属烏山病院 病院長
井上 新 平	高知大学 副学長
橋本 俊 顕	徳島赤十字ひのみね総合療育センター 園長
高嶋 幸 男	柳川療育センター 施設長
三浦 公 嗣	厚生労働省大臣官房厚生科学課長
武田 俊 彦	厚生労働省医政局政策医療課長
難波 吉 雄	厚生労働省健康局疾病対策課長
福田 祐 典	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

6. 平成22年度 精神・神経疾患研究開発費課題

課題番号	研究課題名	主任研究者	H22年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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 精神病態医学 教授 神庭 重信	17,000	平成23年 3月	19
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	7,000	”	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	17,000	”	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	8,000	”	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・神経医療研究セン ター精神保健研究所 部長 神尾 陽子	9,000	”	10
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	東京大学大学院医学系研究科 准教授 金生 由紀子	10,000	”	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・神経医療研究セン ター精神保健研究所 部長 小牧 元	17,000	”	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・神経医療研究セン ター精神保健研究所 部長 伊藤 順一郎	40,000	”	8
20委-9	発達期における骨格系と脳脊髄液 循環動態の発生学的特性に基づく 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	17,000	”	19
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	25,000	”	4
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 名誉院長 神野 進	31,000	”	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	54,000	”	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・神経医療研究セン ター病院 部長 佐々木 征行	31,000	”	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・神経医療研究セン ター病院 副院長 安西 信雄	27,000	平成24年 3月	8
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・神経医療研究セン ター精神保健研究所 部長 山田 光彦	19,000	”	9
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・神経医療研究セン ター神経研究所 部長 荒木 敏之	19,000	”	10

課題番号	研究課題名	主任研究者	H22年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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・神経医療研究センター病院 部長 村田 美穂	28,000	平成24年 3月	12
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・神経医療研究センター病院 医長 中川 栄二	25,000	〃	15
21委-6	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	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 後藤 雄一	30,000	〃	10
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・神経医療研究センター病院 部長 佐藤 典子	29,000	〃	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・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 竹島 正	9,000	平成23年 3月	4
21委-9	精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 功刀 浩	29,000	平成24年 3月	11
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・神経医療研究センター神経研究所 部長 星野 幹雄	19,000	〃	10
22-1	精神医療における認知行動療法の効果的な均てん化と技能評価に関する研究	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 金 吉晴	3,000	平成25年 3月	2
22-2	アルコールを含めた物質依存に対する病態解明及び心理社会的治療法の開発に関する研究	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 和田 清	14,000	〃	16
22-3	てんかんの診断と治療に関する戦略的医療についての研究	国立精神・神経医療研究センター病院 医長 渡辺 雅子	16,000	〃	9
22-4	難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 山村 隆	14,000	〃	15
22-5	筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 武田 伸一	71,000	〃	23
22-6	発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 稲垣 真澄	28,000	〃	12
22-7	死後脳の多施設共同研究に使用可能なリサーチリソースネットワークの構築に関する研究	国立精神・神経医療研究センター病院 部長 有馬 邦正	35,000	〃	28
22-8	経営戦略企画に係る研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 伊藤 弘人	2,000	〃	1
22-9	精神神経領域における大規模臨床研究実施基盤の構築に関する検討	国立精神・神経センター精神保健研究所 部長 山田 光彦	10,000	〃	3
(33) 研究課題			782,000		467

(独)国立^{精神}神経医療研究センター神経研究所年報
第25号(通号33号)平成22年度

発行 平成23年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 一戸紀孝
星野幹雄
印刷 ナカバヤシ株式会社

(独)国立^{精神}神経医療研究センター神経研究所
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1
電話 042(341)2711
