

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 26 号 (通卷 34 号)

平成 23 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2011—————

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 26 号 (通卷 34 号)

平成 23 年度



国立精神・神経センター 神経研究所 平成24年3月23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23年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成23年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	11
5. 平成23年度神経研究所研究発表会（第33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	48
4. 疾病研究第四部	62
5. 疾病研究第五部	70
6. 疾病研究第六部	75
7. 疾病研究第七部	78
8. 病態生化学研究部	84
9. 微細構造研究部	89
10. 代謝研究部	96
11. 免疫研究部	103
12. 神経薬理研究部	115
13. 遺伝子疾患治療研究部	120
14. モデル動物開発研究部	132
15. 実験動物管理室	138
16. ラジオアイソトープ管理室	140

III. 委員会	143
----------	-----

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	161
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	163
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	164
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	165
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	166
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	168
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	169
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	170
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	171
4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規定	172
5. 平成23年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員	174
6. 平成23年度精神・神経疾患研究開発費課題	175

I 神経研究所の概要

1. 概 要

1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は昭和53年4月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を目ざして8部16室の構成で開所された。昭和61年10月1日、国立武蔵療養所は千葉縣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きた。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。独法化されて早くも2年が経過したが、この間の神経研究所の研究活動は独法評価委員会でも高く評価されている。本年度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(TMC)の新研究棟が完成し、また脳病態統合イメージングセンター(IBIC)も新たに組織された。神経研究所が今後、病院に加えこれらの新たな施設との連携・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㎡の本館、約4000㎡の2号館、約3000㎡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㎡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。また小型実験動物棟の老朽化に伴い、本年度末には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が建設され、更に、PET、サイクロトロンが配置される実験動物画像解析施設も完成した。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の遂行がこれまで以上に可能となり、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、霊長類管理室中型実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室から構成されている。この3～4年の間に優秀な部長と任期付研究員(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、さきかけ研究員、脳科学研究リサーチレジデント、科研費研究員、更に、研究生、研究見習い生、併任研究員、客員研究員などを加えると200余名に達しており、これらの研究者の貢献も非常に大きい。研究者を愛

け入れている外部機関として最も多い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、平成 18 年度からは東京医科歯科大学難治研究所、平成 21 年度からは山梨大学、更に平成 22 年度からは千葉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、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、ジョンズホプキンス大学、マックスプランク研究所、パスツール研究所、メルボルン大学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 35 名ののぼり、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、最優秀論文賞 Nature Cell Biology, 13: 1415-1423, 2011(疾病研究第五部), 優秀論文賞 Proc Natl Acad Sci U S A. 108(9): 3701-3706, 2011(免疫研究部) 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口演発表賞には「マウス小脳神経幹細胞の時間形質の制御機構」(病態生化学研究部), 優秀口演発表賞には「優性遺伝子に対する新規治療法としての病因対立遺伝子特異的 RNAi 誘導技術の確立と有効性評価」(神経薬理研究部), 又、ポスター発表部門では最優秀ポスター発表賞に「新規自閉症感受性遺伝子 Aut2 の分子機能の解明」(病態生化学研究部), 優秀ポスター発表賞に「モルフォリノ・アンチセンス核酸が筋形質膜から取り込まれる機序の解明」(遺伝子疾患治療研究部), 更に、Most Promising 若手賞には「網膜における H₂S の生産制御とその細胞保護作用の解析」(神経薬理研究部) 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。

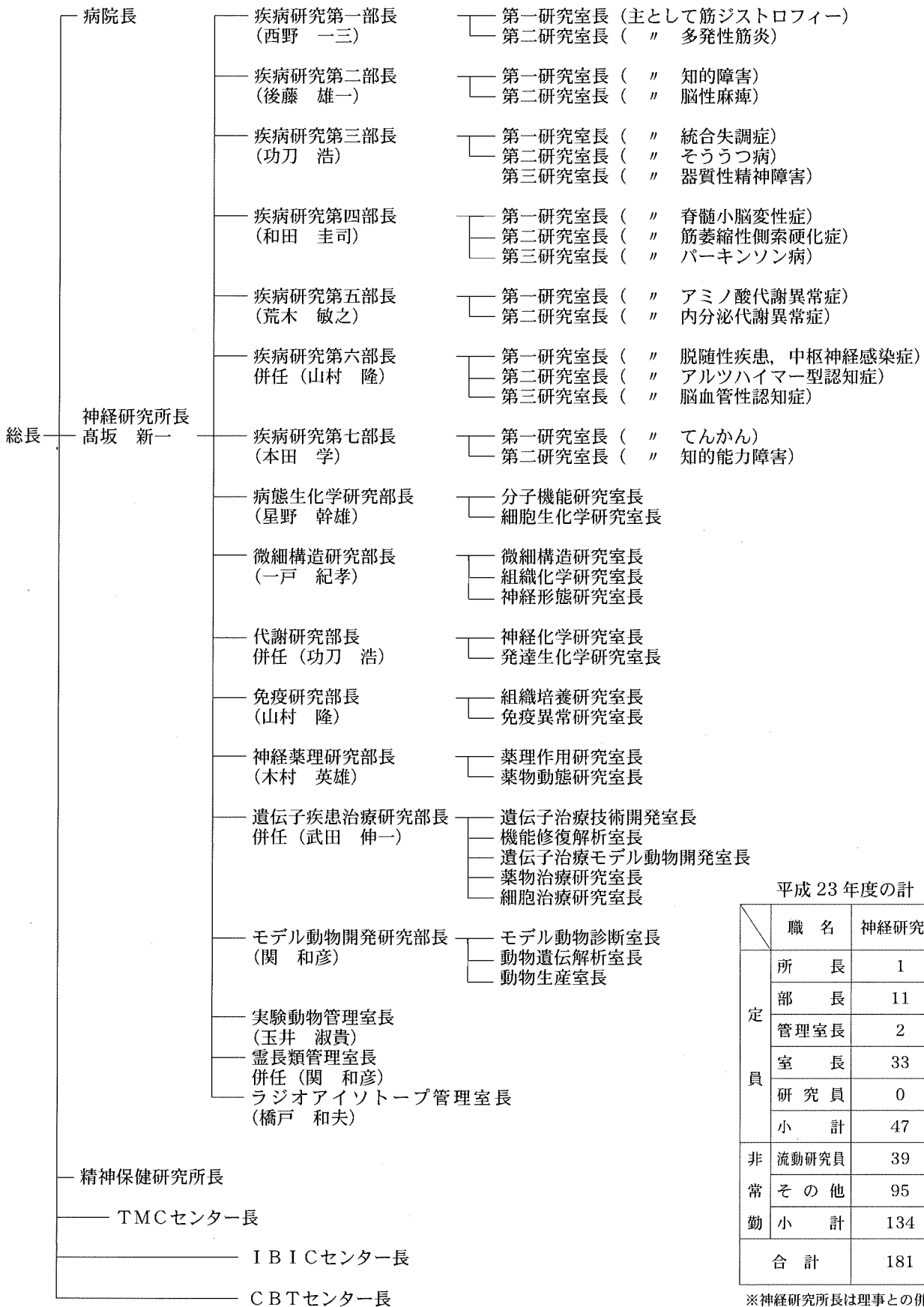
最近では、学術論文に加えて特許の取得も研究所の業績の一つである。神経研究所からの特許申請の数は年々増加傾向にある。これは TMC の知財担当部所のバックアップ体制に負うところが大きい。

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 24 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 23 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	33
	研 究 員	0
	小 計	47
非 常 勤	流動研究員	39
	そ の 他	95
	小 計	134
	合 計	181

※神経研究所長は理事との併任

3. 平成23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	科研費研究補助手	○センター研究補助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第一 西野 一三	林 由起子 野口 悟		南 成祐 大矢 寧	松田 知栄 作田 亮一 平澤 感理 水野 裕司 村上 信行 村上 和馬 杉江 鎮司 川口 貴久 五野 和儀 高野 正隆 桑名 重明 鈴木 浩 竹島 てるみ 村上 翠 曾根	金子 加奈子 莊司 悠 (~23.12.28) 田村 美子 (24.3.1~)	三橋 弘明 (~23.8.31) 毛塚 柁子 大久 敬 Anna Cho (23.6.1~)	岩沢 和 加賀 志保 大西 美恵子 小林 朝美 久藤 友理子 緒方 一智 郡 久恵 (~23.4.30) 海老澤 洋子 (~23.4.30) 矢島 美佳子 (~23.5.31) 船渡 文子 (~23.11.30)	○科研費研究補助手	○センター研究補助手		○小川 恵 ○久野 かほる ○石崎 律子 ○鈴木 茂文 (23.7.1~) ○高見 真希 (23.7.1~) ○船渡 文子 (23.12.1~) ○内浦 貴夫 (24.1.16~) ○松山 望未 (24.2.1~)	○研究見習生 秋山 千枝子 大熊 彩 岡田 麻里 北 史子 佐藤 孝俊 船澤 薫 理恵 榎野 幸子 三橋 里美 Anna Cho (~23.5.31) 菅野 良子 杉浦 智子 土居 正知 石山 昭彦 後藤 昌英 越 一夢 大澤 奈摘 古沢 道典 竹島 美幸 西田 真佐子 Orestes E. Solis (~23.5.31) 百田 敏治 米川 眞博 高橋 晋一郎 Wen-chen Liang (23.5.15~6.15) 和田 英治 (23.8.22~) 遠藤 妙かり (23.9.20~) 平良 摩紀子 (23.10.3~) 石浦 浩之 (23.10.3~) 齋藤 理恵 (23.11.1~)

部 長	室 長	研 究 員	併 任 研 究 員	各 員 研 究 員	流 動 研 究 員	科 研 究 研 究 員	○ 科 研 究 研 究 補 助 手 科 研 究 研 究 助 手	○ セ ン タ ー 研 究 補 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
疾 病 研 究 第 二 部 後 藤 雄 一	伊 藤 雅 之 井 上 健		稲 垣 真 澄 小 牧 宏 文 齋 藤 義 明 佐 藤 有 希 子 中 川 栄 二 肥 田 昌 子 齋 藤 貴 志 太 田 英 伸	朝 田 隆 久 保 田 健 夫 中 田 和 人 水 口 雅	守 村 敏 史 松 島 雄 一 坂 井 千 香	島 山 英 之 和 賀 央 子 横 田 睦 美 伊 藤 亨 子 (~23.4.30) 邊 見 智 恵 子 (~23.12.10) 後 藤 玲 央 (23.5.1~)	○ 武 井 淳 子 ○ 矢 野 隆 光 (23.7.1~12.28) ○ 代 紅 梅 (23.9.1~) 有 馬 恵 理 子 (~24.2.29) 大 久 保 宇 啓 (~23.9.30) 南 美 江 (23.5.16~5.25) 森 田 君 枝 (23.6.16~)	園 池 芳 子 (~23.5.31)		金 子 典 竹 田 武 弘 ○ 大 科 京 子 ○ 渡 邊 莊 子 ○ 恩 藤 由 美 子 ○ 澤 野 由 枝 ○ 志 賀 智 子 (23.11.16~)	江 添 隆 範 赤 松 智 久 刑 部 仁 美 北 村 真 吾 柳 原 崇 文 竹 下 絵 里 青 天 目 信 沼 田 有 里 佳 出 口 真 美 子 松 田 芳 樹 (~23.9.30) 山 下 典 生 御 柄 小 百 合 伊 藤 亨 子 (23.5.1~) 岩 柳 実 穂 (23.5.1~8.30) 飯 倉 立 夏 (23.9.1~11.30) 関 美 佳 (23.10.3~) 戸 田 宣 子 (23.10.31~) 齋 藤 敦 子 (23.11.1~12.31) 朱 肖 姪 (24.1.1~2.29)

部 長	服部 功太郎 沼川 忠広 太田 深秀	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	○科研費研究補助員 科研費研究助手	○センター研究補助員 センター研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第三部 功刀 浩				三島 和夫	尾園 祐二 樋口 重和 飯嶋 良味 古田 都 秀一 千葉 喜晴 鈴木 喜晴 (23.8.1～)	堀 弘明 若林 千里 YoonHyungShin (23.5.1～)	安達 直樹 山本 宣子 松尾 淳子 古賀 賀恵 藤井 崇	○橋倉 都 ○田中 治子 ○大島 淑子 ○大野 聡子 ○川本 由美子 ○木下 裕紀子 石田 一希	五十嵐 慧子		Aldarmaa JALSRAI (23.6.1～)	寺石 俊也 篠山 大明 武田 英彦 長島 杏那 野添 健太 佐藤 惠美 PARISOT Josephir (～23.6.31) 渡辺 詩織 小川 眞太郎 元村 祐真 (23.4.11～) 宮崎 球一 藤井 さやか 遠藤 あきよ (23.7.1～) 飯子 藍祐 (23.8.11～) 平石 萌子 (23.8.11～) 大澤 要介 (24.1.4～) ○野上 英 ○後藤 紗綾 ○内田 由紀子 (23.9.1～) ○富澤 貴宏 (23.9.1～) ○塚越 菜緒子 (23.11.1～24.1.31) ○友森 貴裕 (23.2.1～24.2.29)

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 費 研 究 補 助 員	セ ン タ ー 研 究 補 助 員	訪 問 研 究 員	外 来 研 究 員	研 究 生
疾病研究第四部 和田 圭司	関口 正幸 永井 義隆 株田 智弘		安藤 哲也 松田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 大和 滋 有賀 元 斎藤 顕宣 天野 智文 向井 洋平 (23.7.1 ~ 12.31) 古澤 嘉彦 (23.7.1 ~ 12.31)	金子 尚弘 宮島 萌子 (23.8.1 ~)	井上 明子 (~24.1.31) 公文 麻美 (~23.4.10) 如中 悠佑 山田 大輔 (23.8.1 ~)	藤掛 伸宏 山田 大輔 (~23.7.31) 鈴木 マリ 井上 明子 (24.2.1 ~)	○科研費研究補助員 ○科研費研究助手 ○藤田 寛美 (23.10.1 ~) ○Peter Koppensteiner (~23.11.14 ~) 紺谷 千穂 岡田 知子 村上 美和子 菊地 寿枝	○センター研究補助員 セ ン タ ー 研 究 助 手 志藤 昌子 原 佳子 紙永 涼子 (~23.4.30) 三田 幸子 (23.4.28 ~)	Fu Yuan-Shan (~23.4.18)	武内 敏秀 ○藤田 寛美 (~23.9.30)	長嶺 聖史 富山 健一 神谷 裕子 杉山 裕 竹尾 仁良 宮島 萌子 (~23.7.31) 山田 美佐 岩井 李志 斎藤 勇二 神松 文子 山根 宏志 後藤 章子 古田 晶子 和田 悠津子 藤原 悠紀 牧野 祐哉 李 珩 中垣 慶子 (~23.4.30) 橋本 富男 (23.5.1 ~) 高橋 光里 (23.5.1 ~) 川添 敏也 (23.7.11 ~ 12.31) 佐藤 宏匡 (23.7.11 ~ 12.31) 佐野 剛典 (23.7.11 ~ 12.31) 石黒 太郎 (23.7.15 ~) 白 肇 (23.10.18 ~) ○五領田 小百合 ○浅羽 研亮 ○向野 佳奈子 ○大橋 正誠 (23.5.1 ~)
疾病研究第五部 荒木 敏之	長野 清一 若月 修二			津野 精一 村井 晋	富樫 和也 萩原 裕子 佐々木 季寛	齋藤 文典	山田 由紀子 (~24.1.31)	○島崎 由美子 荒木 弥生		高田 仁美	徳永 慎治 山崎 昂彦 渡部 恭央 大家 祥平 (23.9.1 ~) 長島 肇 (23.9.13 ~) ○金成 広樹

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	○科研費研究補助員 科研費研究助手	○センター研究補助員 セカ-研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員 ○研究生
疾病研究第六部 山村 隆 (兼任部長)	荒木 亘 井上 高良 (大木 伸司)			本木 和美 (~23.10.31) 井上 由紀子 嶺岸 正治 (23.11.16~)	Charles Sayo DaSalla 細田 千尋 (~23.12.31) 田中 智子 阿部 十也 (23.9.1~)		浅見 淳子 (~23.10.31)	浅見 淳子 (23.11.1~)			代 紅緒 (~23.8.31) 保坂 愛 寺川 洋平 江草 早紀 荒木 由美子 (23.10.1~)
疾病研究第七部 本田 学	花川 隆 森本 雅子		福井 裕輝 加藤 孝一 (23.4.16~)	宇川 襄一 大須 理英子 片桐 祥雅 坂井 克之 花島 律子 宮本 順 八木 悟志 田中 央基 森口 徳枝 河合 徳枝 仁科 工三 吉村 奈津江 井澤 淳 小俣 圭 (23.5.1~)		上野 修	○植村 麻紀 (23.9.1~) 土屋 由里子 (23.7.1~)	赤迫 こずえ			相原 孝次 北 佳保里 兒玉 直樹 設楽 仁 疋島 和美 持永 新 矢田部 清美 星野 英紀 (23.10.10~) 青野 武志 (23.10.24~) 藤原 祐介 (24.1.1~) 細田 千尋 (24.1.1~) 磯谷 悠子 (24.2.1~) 山下 祐一 (24.3.16~)
病態生化学研究部 星野 幹雄	樽山 典久 田谷 真一郎			堀 啓 早瀬 三ネ子 (23.8.1~)	早瀬 三ネ子 (~23.7.31)		酒匂 潤子 (23.6.1~) 菅野 幸江 (23.8.22~) 坂本 亜沙美 (23.8.22~)	高山 明美		山田 真弓	藤山 知之 大輪 智雄 瀬戸 裕介 西原 有紀 小柴 満美子 渡辺 知晴 橋本 了哉 (23.12.5~) ○吉野 貴恵 ○宮下 聡 (23.10.4~)

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研究員	科研究員補助員 科研究員補助員	○エンター研究補助員 セブ研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
微細構造研究部 一戸 紀孝	藤井 秀太 須藤 文和 鈴木 航			有村 奈利子 (~24.3.31) 谷 利樹 浅野 義成 渡我部 昭哉 川合 伸幸 (23.4.27~) 佐々木 哲也 (23.9.1~24.3.31) 横山 ちひろ (23.11.1~)	坂野 拓 境 和久 (23.5.1~24.3.31)	中垣 慶子 (23.5.1~) 宮川 尚久 (23.11.1~)	○境 和久 (23.4.1~4.30) 鈴木 貴子	桑島 靖子			小賀 智文 (~24.3.31) 中神 明子 (23.4.27~) 青井 宏論 (23.9.1~)
代謝研究部 功刀 浩 (併任部長)	内野 茂夫 大澤 圭子 (~23.12.31)			赤澤 智宏 井上 和秀 奥野 孝枝 高松 研 中嶋 一行	佐柳 友規 (~23.10.21) 浅野 弘嗣 古田島 浩子			○鈴木 恵里 土屋 明子		○中村 泰子 ○出島 玲子 (~23.12.31)	大澤 圭子 (24.1.1~)
免疫研究部 山村 隆	三宅 幸子 荒浪 利昌 大木 伸司		林 幼偉 荒木 学 (23.4.12~)	佐藤 準一 田川 朝子 宮本 勝一 高橋 和也 尾上 祐行	佐久間 啓 小澤 智子 (~23.9.30) Benjamin.J. E.Raveney 中村 雅一 (23.10.1~)	水野 美歩 山口 広美 任海 千春 佐賀 亮子 千葉 麻子 佐藤 和真郎 (23.7.1~7.31) (23.11.1~) 小澤 智子 (23.10.1~)	山田 久美子		○古澤 雅子 ○石田 直子 ○佐久間 巴美 (~23.4.30)	野口 真行 千原 典夫 門脇 淳 松岡 貴子 富田 敬子 (23.4.25~) 市川 大樹 (23.6.8~6.24) 佐藤 和貴郎 (23.8.1~10.31) ○中村 創 (23.4.2~)	
神経薬理研究部 木村 英雄	北條 浩彦 渋谷 典広			平田 結喜緒 長野 哲雄 花岡 健二郎	三上 義礼 高橋 理貴			○木村 由佳 (23.9.1~) 小林 さゆり 厚原 陵子 枝 亜希子 (23.6.15~8.10)			小池 伸 (23.6.6~) 篠倉 雅 (23.11.14~)

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	○科研費研究補助員 科研費研究助手	○センター研究補助員 セナ研究助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
遺伝子疾患治療 研究部 武田 伸一 (併任部長)	今村 道博 鈴木 友子 岡田 尚巳 永田 哲也		森 まどか 木村 円 (23.7.11～)	石井 亜紀子 亀谷 隆平 中村 昭則 土方 貴雄 深田 宗一朗 藤井 洋子 山本 邦比古 湯浅 勝敏 榎田 俊文 尾方 京久 渡實 真弓 吉田 邦広 根岸 洋一 (23.9.1～)	岡田 浩典 (～23.9.30) 齊藤 崇 谷端 淳 西山 尚志 (23.7.1～)	青木 吉嗣 (～23.9.30) 王 博 (～23.9.30) 川口 奈奈子 (～23.5.31) 千代 智子 登納 裕美 西山 尚志 (～23.6.30) 倉岡 醒季 増田 智 Janek HYZEWICZ (23.9.1～) 岡田 浩典 (23.10.1～) 本木 和美 (23.11.1～)	小川 理恵 (23.10.6～)	○中川 良子 ○若月 明香 (～23.4.30) ○網野 恵美子 (23.10.6～24.1.31) 森 智子 (24.3.1～)	笠原 優子 小野 悠介 (～23.8.31) 田中 克尚 (23.4.11～) 田山 孝 (23.6.1～) 坂本 修平 (23.7.1～) 青木 吉嗣 (23.10.1～) 渡辺 直樹 (24.1.4～) ○磯野 栄子 ○竹内 和子 ○星野 久美 ○中村 美穂 ○江沼 裕子 (～23.5.31, 23.7.26～) ○中嶋 教子 (23.6.1～8.31)	有村 純暢 伊藤 尚基 木村 公一 鈴木 直輝 高橋 永幸 林地 のぞみ 福田 正裕 弓削田 直子 小林 正典 渡邊 由香 (23.9.1～) 小野 悠介 (23.9.1～24.2.29) ○白石 由梨花 ○邦武 克彦 (24.2.20～3.16) ○大竹 成明 (24.2.20～3.16)	
マゾル動物開発 研究部 岡 和彦	石橋 英俊 中原 深 (～23.9.14) 武井 智彦 (24.1.1～) 山田 洋 (23.7.1～)			内田 信也 鈴木 隼文 古江 秀昌 歌 大介 富岡 郁夫 (24.3.13～)	本橋 希之 金 社希	Puentes Martinez Sandra Milena (23.4.12～) 佐々木 千香 (24.1.1～)		荒木 明子 (～23.4.30) 三村 京子 平野 綾子 耶雲 幸子 (23.4.7～)	Kowalski P David (23.6.21～8.22) Andrew Jackson (23.8.1～8.7) Jonas Zimmermann (23.7.25～8.19)	大屋 知徹 佐々木 千香 (～23.12.31)	正水 芳人 小倉 太郎 矢口 博彬 中島 剛 (23.7.12～)
産長類管理室	岡 和彦(併任)	武井 智彦 (～23.12.31)			羽柴 典子 (23.11.4～)						
実験動物管理室	玉井 淑貴				吉村 文 (23.8.1～)	山本 和弘		○白井 寿子 (23.5.16～) 片山 幸枝 田村 澄子 (～23.7.31) 伊達 真由美 (23.7.28～)			
ラジオアイソトープ 管理室	橋戸 和夫			水野 英哉	岸 宗一郎			○新田 悦子 西村 桂子 石田 浩子			
所長室	今澤 正興 小島 依子(～24.3.31)		馬場 公憲 出蔭 玲子(24.1.1～)								

4. 平成23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23年			
6.20	高橋 和貴 シカゴ大学研究員	運動皮質における伝搬性β フィールド電位：四肢麻痺患者 とサルにおける比較	モデル動物開発研究部 部長 関 和彦
8.2	Andrew Jackson Institute of Neuroscience, Newcastle University	Plasticity at the Brain-Machine Interface: A tool for neuro-rehabilitation? ブレインマシンインターフェ ースを用いた脳の可塑性の誘導： リハビリ応用の可能性？	モデル動物開発研究部 部長 関 和彦
9.8	Dr. Ashley I. Bush Mental Health Research Institute, the University of Melbourne	アルツハイマー病における metallobiology- 病因とその治療 への応用	疾病研究第五部 室長 長野 清一
9.13	Colin G. Crist 博士 Department of Developmental Biology, Institut Pasteur, France パリ・パスツール研究所	The myogenic program is silenced in quiescent satellite cells by microRNA and mRNP granules 骨格筋幹細胞の未分化性制御に おける microRNA, mRNP 顆粒 の機能について	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
9.30	里 直行 大阪大学大学院医学系研究科	後天的危険因子に着目したアル ツハイマー病の予防・診断・治 療法の開発について	疾病研究第五部 室長 長野 清一
11.1	藤田 一郎 大阪大学大学院 生命機能研究科 認知脳科学研究室 教授	霊長類の大脳皮質の領野特異性	微細構造研究部 部長 一戸 紀孝
12.1	松本 弦 理化学研究所脳科学総合研究セン ター構造神経病理研究チーム	選択的オートファジーによる異 常タンパク質の分解機構	疾病研究第五部 室長 若月 修二

12.14	大野 博司 理化学研究所免疫アレルギー科学 総合研究センター	マルチオームクス手法による宿 主-腸内フローラ相互作用の解 析：腸管出血性大腸菌 O157 に よるマウス感染死のピフィズス 菌による予防の分子メカニズム を例に	免疫研究部 部長 山村 隆
12.15	Gustavo Nadar 博士 Karolinska Institute, Stockholm, Sweden	Molecular determinants of skeletal muscle growth and atrophy 骨格筋成長と萎縮を制御する分 子機構の解明	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
2.2	Judy E. Anderson 博士 Prof. and Head of Department of Biological Sciences, Faculty of Science University of Manitoba	Muscle Regeneration from Finish to Start, and Back… 骨格筋再生の分子メカニズム	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
2.20	Bruno G r a n 博士 ノッチングム大学 臨床神経学	自然免疫による多発性硬化症自 己免疫病態の調節	免疫研究部 部長 山村 隆
3.21	中谷 裕教 理化学研究所脳科学総合研究セン ター	将棋棋士の直観：熟練者の認知 特性と脳活動	モデル動物開発研究部 部長 関 和彦

- 国際セミナー 7 件
○神経研究所セミナー 5 件

5. 平成 23 年度 神経研究所研究発表会 (第 33 回) (表 4)

平成 24 年 3 月 22 日 (木) 23 日 (金)

研究所 3 号館セミナールーム

<口頭発表>

1 日目

平成 24 年 3 月 22 日 (木)

- 09:00 ~ 09:05 開会の辞 神経研究所所長 高坂新一
09:05 ~ 09:10 趣旨説明・事務連絡 モデル動物開発研究部 関和彦
09:10 ~ 09:35 部長ショートトーク 1
- ① 疾病研究第二部
 - ② 疾病研究第五部
 - ③ 疾病研究第三部
 - ④ モデル動物開発研究部

- 09:40 ~ 10:10 疾病研究第二部
細胞初期化/分化におけるミトコンドリアの生物学的役割の解明
畠山英之, 横田睦美, 後藤雄一

ディスカッショント

- 疾病研究第四部 藤掛伸宏
微細構造研究部 中垣慶子

- 10:10 ~ 10:40 疾病研究第五部
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, 若月修二, 荒木敏之

ディスカッショント

- 微細構造研究部 境和久
免疫研究部 中村雅一

- 10:40 ~ 11:10 疾病研究第六部 -1
スタチンのアミロイドβタンパク産生低下作用に関する研究
保坂愛^{1, 2}, 織田彰子², 玉岡晃², 荒木巨¹
¹ 疾病研究第六部, ² 筑波大学医学医療系神経内科学

ディスカッショント

- 遺伝子疾患治療研究部 本木和美
疾病研究第三部 安達直樹

11:20 ~ 12:20 ポスターオーバービューセッション1 (3分口演, 質疑なし)

13:30 ~ 14:30 ポスターオーバービューセッション2 (3分口演, 質疑なし)

14:40 ~ 15:10 疾病研究第三部

L-theanine の感覚—運動ゲイティング改善作用

若林千里, 太田深秀, 沼川忠弘, 二宮碧, 千葉秀一, 功刀浩

ディスカッサント

病態生化学研究部 早瀬ヨネ子

遺伝子疾患治療研究部 倉岡陸季

15:10 ~ 15:40 モデル動物開発研究部

遺伝子改変マーマウス作製状況

石橋英俊, 本橋秀之, 岡田浩典¹, 山本和弘², 岡田尚巳¹, 関和彦,
和田圭司³, 武田伸一¹, 高坂新一

¹ 遺伝子疾患治療研究部, ² 実験動物管理室, ³ 疾病研究第四部

ディスカッサント

疾病研究第三部 藤井崇

遺伝子疾患治療研究部 谷端淳

15:40 ~ 16:10 疾病研究第六部-2

マウス大脳皮質領野境界を規定する細胞・分子機序の解明

寺川洋平¹, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄², 井上高良

¹ 早稲田大学大学院先進理工, ² 病態生化学研究部

ディスカッサント

疾病研究第二部 守村敏史

微細構造研究部 坂野拓

2日目

平成24年3月23日(金)

09:00 ~ 09:50 部長ショートトーク2

⑤ 病態生化学研究部

⑥ 疾病研究第七部

⑦ 免疫研究部

⑧ 神経薬理研究部

⑨ 遺伝子疾患治療研究部

⑩ 疾病研究第四部

⑪ 微細構造研究部

⑫ 疾病研究第一部

09:50 ~ 10:20 病態生化学研究部

マウス小脳神経幹細胞の時間形質の制御機構

瀬戸裕介, 中谷智哉¹, 増山範久, 皆木康子¹, 熊井実¹, 濱口晶子¹,
Mark A. Magnuson², 川口義弥³, 池中一裕⁴, 竹林浩秀⁵, 石渡信一⁶,
尾野雄一¹, 星野幹雄

¹KAN 研究所, ²Vanderbilt university, ³京都大学 iPS 細胞研究所,
⁴生理学研究所, ⁵熊本大学, ⁶早稲田大学

ディスカッション

遺伝子疾患治療研究部 岡田浩典

疾病研究第七部 上野修

10:20 ~ 10:50 疾病研究第七部

EEG-based brain-computer interfacing during simultaneous fMRI
acquisition

Charles S. DaSalla, Kazumi Kasahara, Manabu Honda,
Takashi Hanakawa

ディスカッション

モデル動物開発研究部 大屋知徹

免疫研究部 佐藤和貴郎

11:00 ~ 11:30 免疫研究部

Inflammatory CNS autoimmunity involves distinct populations of
IL-17-producing T cells

Ben Raveney, Shinji Oki, Takashi Yamamura

ディスカッション

遺伝子疾患治療研究部 Janek HYZEWICZ

疾病研究第四部 武内敏秀

11:30 ~ 12:00 神経薬理研究部

優性遺伝子疾患に対する新規治療法としての病因対立遺伝子特異的 RNAi 誘導技術
の確立と有効性評価

高橋理貴, 渡邊莊子¹, 千代智子², 村田美穂¹, 片桐岳信³, 古谷博和⁴,
岡田尚巳², 金澤一郎¹, 和田圭司⁵, 北條浩彦

¹NCNP 病院神経内科, ²遺伝子疾患治療研究部, ³埼玉医大病態生理部門,
⁴大牟田病院神経内科, ⁵疾病研究第四部

ディスカッサント

疾病研究第五部 佐々木孝寛

疾病研究第二部 坂井千香

13:20 ~ 13:50 遺伝子疾患治療研究部

骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され、細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御を介して筋肥大を促進する

伊藤尚基¹, Urs Ruegg², 工藤明¹, 鈴木友子, 武田伸一

¹ 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻

² Laboratory of Pharmacology, Geneva-Lausanne School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Switzerland.

ディスカッサント

疾病研究第一部 大久敬

免疫研究部 千葉麻子

13:50 ~ 14:20 疾病研究第四部

恐怖記憶は食物中の脂肪酸バランスによって修飾される

山田大輔, 竹尾仁良¹, 関和佳子¹, 和田圭司, 関口正幸

¹ 日本水産（株）中央研究所 健康基盤研究室

ディスカッサント

疾病研究第三部 堀弘明

疾病研究第五部 萩原裕子

14:20 ~ 14:50 代謝研究部

自閉症関連分子 Shank3 の新規バリエーションに関する発現および機能解析

内野茂夫, 浅野弘嗣, 土屋明子, 鈴木恵里, 中村泰子, 高坂新一

ディスカッサント

疾病研究第二部 後藤玲央

免疫研究部 佐久間啓

15:00 ~ 15:30 微細構造研究部

マーモセット上側頭溝で表現される他者の情報

鈴木航, 坂野拓, 宮川尚久, 谷利樹¹, 一戸紀孝

¹ 弘前大学医学部生体構造医科学講座

ディスカッサント

疾病研究第七部 阿部十也

疾病研究第三部 小川眞太郎

15:30 ~ 16:00 疾病研究第一部

筋原線維性ミオパチーに関連する変異タンパク質の解析

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

ディスカッサント

遺伝子疾患治療研究部 齊藤崇

疾病研究第二部 横田睦美

<ポスター発表>

研究所 3 号館セミナールーム, 1 階ロビー

疾病研究第二部

小胞体ストレス関連疾患における分子シャペロンの局在変化

沼田有里佳¹, 守村敏史, 有馬恵里子, 後藤雄一, 井上健

¹ 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

X連鎖性が疑われる発達遅滞患者の候補遺伝子解析

和賀央子, 澤野由枝, 竹下絵里, 後藤雄一

疾病研究第五部

Sirt1 過剰発現は糖尿病モデルマウスにおける筋肉の再生過程を促進する

高田仁実, 荒木敏之

Na⁺/H⁺ 交換輸送体によるオートファジーの調節

富樫和也, 荒木敏之

疾病研究第三部

統合失調症患者における症状再燃とグルタミン酸系神経との関連

太田深秀, 石川正憲¹, 佐藤典子², 功刀浩

¹ センター病院精神科, ² センター病院放射線診療部

子宮内発達障害モデルにおける細胞生物学的検討

大島淑子, 沼川忠広, 千葉秀一, 古田都, 安達直樹, 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

服部功太郎, 篠山大明, 邊見智恵子¹, 太田和馬¹, 平井朋子¹, 中野みさお¹, 横田悠季¹,
野田隆正², 吉田寿美子², 有馬邦正², 功刀浩

¹TMC, ² センター病院

免疫研究部

視神経脊髄炎におけるプラズマブラストの体内動態

千原典夫, 大木伸司, 松岡貴子, 佐藤和貴郎, 林幼偉, 岡本智子¹, 小川雅文¹, 村田美穂¹, 戸田達史², 三宅幸子, ○荒浪利昌, 山村隆

¹センター病院神経内科 ²神戸大学医学部神経内科

疾病研究第六部 -2

マウス大脳皮質聴覚野を規定する遺伝的機序探索の試み

江草早紀¹, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄², 井上高良

¹早稲田大学大学院先進理工, ²病態生化学研究部

病態生化学研究部

新規自閉症感受性遺伝子 *Auts2* の分子機能の解明

堀啓, 田谷真一郎, 西岡朋生¹, 熊ノ郷晴子², 貝淵弘三¹, 星野幹雄

¹名古屋大学医学系研究科, ²産業技術総合研究所健康工学研究部門

小脳神経発生における bHLH 型転写因子 *Atoh1* と *Ptf1a* の役割

山田真弓, 田谷真一郎, 大輪智雄¹, 鍋島陽一², 星野幹雄

¹東京医科歯科大学, ²先端医療センター

Ptf1a 遺伝子改変マウスを用いた視床下部および下垂体の発生および機能の解析

藤山知之, 長岡麻衣¹, 熊ノ郷晴子², 早瀬ヨネ子, 川口義弥³, 鍋島陽一⁴, 星野幹雄

¹埼玉医科大学医学部, ²産業技術総合研究所, ³京都大学 iPS 細胞研究所, ⁴神戸先端医療センター

小脳発達制御分子 *Ptf1a*, *Atoh1* の結合分子の探索, 機能解析

大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生¹, 貝淵弘三¹, 星野幹雄

¹名古屋大学医学系研究科神経情報薬理学講座

疾病研究第七部

統合的イメージングを用いた暗算課題に対する経頭蓋直流電気刺激効果の個人差に関する検討

笠原和美¹, 田中悟志², 花川隆, 本田学

¹首都大学東京放射線学域, ²生理学研究所心理生理学研究部門

大脳基底核モノアミン神経系に対する経頭蓋直流電気刺激の効果

田中智子, 田中悟志¹, 花川隆, 小林和人², 本田学

¹自然科学研究機構生理学研究所, ²福島県立医科大学

超高周波振動を含む音響情報の深部脳活化現象の周波数帯域依存性についての検討

森本雅子, 福島亜理子², 八木玲子³, 仁科エミ⁴, 河合徳枝³, 大橋力³, 本田学

¹疾病研究第七部, ²東京大学, ³公益財団法人国際科学振興財団, ⁴放送大学

モデル動物開発研究部

Blood osmolality tells us how thirsty monkeys are

山田洋

運動出力の非線形的加重：サル脊髄における検討

矢口博彬, David Kowalski¹, 武井智彦, 関和彦

¹Drexel University

Establishment of a new brain ischemia model to induce motor deficit in the non-human primate

Sandra Milena Puentes Martinez, 石橋英俊, 花川隆¹, 開道貴信², 大槻泰介², 関和彦

¹ 疾病研究第七部, ² 脳神経外科

神経薬理研究部

マウス脳における D- システインからの硫化水素生産

渋谷典広, 小池伸¹, 石上磨里², 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹¹, 福井清³,

木村英雄

¹ 明治薬科大学衛生化学教室, ² 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部,

³ 徳島大学疾患酵素学研究センター病態システム酵素学研究部門

網膜における H₂S の生産制御とその細胞保護作用の解析

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 大学院医学系研究科 環境医学

² 理化学研究所 脳科学総合研究センター ニューロインフォマティクス

硫化水素による神経細胞保護作用：グルタチオン増大およびミトコンドリアにおける酸化的ストレスの抑制作用

木村由佳, 後藤雄一¹, 木村英雄

¹ 疾病研究第2部

遺伝子疾患治療研究部

成長因子・低分子化合物によるヒト iPS 細胞からの骨格筋分化誘導

西山尚志, 瀬川亮, 伊藤尚基, 中村美穂, 鈴木友子, 武田伸一

9 型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬免疫寛容誘導療法と機能解析

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

モルフォリン・アンチセンス核酸が筋形質膜から取り込まれる機序の解明

・アンチセンス治療を遺伝性筋疾患に広く応用することを目指して

青木吉嗣, 永田哲也, 谷端淳, 齊藤崇, 武田伸一

疾病研究第四部

脳に豊富に発現する UCH-L1 によるシナプス調節機構

畑中悠佑, 紺谷千穂, 藤掛伸宏, 永井義隆, 和田圭司, 株田智弘

高栄養負荷は神経変性疾患モデルショウジョウバエにおける神経変性を増悪する

鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆

Electrophysiological analysis of postnatal development of basolateral amygdala neurons in mouse and marmoset

Peter Koppensteiner, Daisuke Yamada, Moeko Miyajima, Hidetoshi Ishibashi¹, Kazuhiko Seki¹, Keiji Wada, Masayuki Sekiguchi

¹Department of Neurophysiology

代謝研究部

バルプロ酸投与による発達障害モデルマウスの行動薬理的解析

古田島浩子, 中村泰子, 土屋明子, 鈴木恵里, 内野茂夫, 高坂新一

微細構造研究部

網膜神経前駆体細胞分化能に関与すると思われる Notch 経路を介した分子機序

藤井秀太

マーモセットの生後初期における音声発達

中神明子¹, 川合伸幸¹, 一戸紀孝

¹名古屋大学大学院情報科学研究科

マーモセット一次視覚野, 側頭・前頭連合野の樹状突起スパインの生後発達とそれに伴い変化する遺伝子プロファイル

小賀智文, 一戸紀孝

疾病研究第一部

Antioxidants Treatment in the DMRV Mouse Model

Anna Cho, Satoru Noguchi, Ikuya Nonaka, Yukiko K Hayashi, Ichizo Nishino

DNAJB6 ミオパチー

佐藤孝俊, 林由起子, 後藤加奈子, 高見真希, 鈴木茂文, 野口悟, 西野一三

実験動物管理室

ポリグルタミン病をターゲットとした神経変性疾患モデルマーモセットの開発

山本和弘, 石橋英俊², 本橋秀之², 岡田尚巳³, 岡田浩典³, 和田圭司¹, 関和彦², 永井義隆¹

¹ 疾病研究第四部, ² モデル動物開発研究部, ³ 遺伝子疾患治療研究部

ラット ES 細胞の樹立およびキメララット作製について

吉村文, 川又理樹¹, 落谷孝広¹, 玉井淑貴

¹ 国立がん研究センター研究所・分子細胞治療研究分野

ラジオアイソトープ管理室

血清 microRNA 測定による筋ジストロフィー新規診断法の確立

岸宗一郎, 小牧宏文¹, 青木吉嗣², 武田伸一², 橋戸和夫

¹ 病院 小児神経科, ² 遺伝子疾患治療研究部

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものが多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作成したものを含む）を対象とし、分子遺伝学・生化学・細胞生物学・生理学・薬理学・筋病理学等の幅広い手法を駆使して遺伝子型から表現型に至るメカニズムを解析するとともに、明らかとなった病態に基づいて新たな治療法を考案し、さらにその効果を検討することで、治療法開発を目指すものである。

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

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

2) 研究者の構成

(部長) 西野一三

(室長) 林由起子, 野口 悟

(兼任研究員) 大矢 寧, 南 成祐

(客員研究員) 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, 桑名正隆, 高野和儀, 鈴木重明, 竹島 浩,
村上てるみ, 曾根 翠

(流動研究員) Anna Cho (23.6.1～), 大久 敬, 毛塚悦子, 三橋弘明 (～23.8.31)

(科研費研究員) 金子加奈子, 莊司 悠 (～23.12.28), 田村美子 (24.3.1～)

(科研費研究助手) 岩沢 和, 海老澤洋子 (～23.4.30), 大西美恵子, 緒方一智, 加賀志保,
久禮友里子, 郡 久恵 (～23.4.30), 小林朝美, 船渡文子 (～23.11.30),
矢島美佳子 (～23.5.31)

(外来研究補助員) 小川 恵, 久野かほる, 石崎律子, 鈴木茂文 (23.7.1～),
高見真希 (23.7.1～), 船渡文子 (23.12.1～), 内海貴夫 (24.1.16～),
松山望未 (24.2.1～)

(研究生) Anna Cho (～23.5.31), Orestes E. Solis (～23.5.31),
Wen-Chen Liang (23.5.15～23.6.15), 秋山千枝子, 石浦浩之 (23.10.3～),
石山昭彦, 遠藤ゆかり (23.9.20～), 大熊 彩, 大澤菜摘, 岡田麻里,
梶野幸子, 菅野良子, 北 史子, 古戎道典, 後藤昌英,
齋藤理恵 (23.11.1～), 佐藤孝俊, 杉浦智子, 平良摩紀子 (23.10.3～),
高橋晋一郎, 竹島美幸, 館澤 薫, 趙 一夢, 圓谷理恵, 土居正和,
西田真佐子, 三橋里美, 百田紘治, 米川貴博, 和田 英 (23.8.22～)

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化が低下していること、この低シアル化は *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、東北大学病院において第 I 相試験が行われるに至った。また米国においても第 I 相試験が行われ、平成 24 年度中にも第 II 相試験に移行する予定である。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っている。

2) 核膜病の病態解明と治療法開発に関する研究

核内膜および核ラミナの蛋白質異常による遺伝病 (核膜病) は、X 染色体劣型の Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) の原因遺伝子であるエメリン遺伝子 (EMD) の発見から始まり、その後ラミン A/C 遺伝子 (LMNA) 変異が常染色体型 EDMD、肢帯型筋ジストロフィー、心筋症、リポジストロフィー、ニューロパチー、さらには早老症候群といった多くの病態と関わっていることが相次いで明らかにされてきた。我々はエメリンが核内膜に局在する蛋白質であること、X-EDMD 筋においてその発現が欠損していることを報告し、エメリンの細胞内局在の同定と細胞周期に伴う局在変化、疾患筋における変化、エメリン蛋白質のドメイン機能の解明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。さらに EDMD の新規疾患原因遺伝子として核膜タンパク質 LUMA をコードする *TMEM43* 遺伝子を同定した (Ann Neurol, 2011)。

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

先天性ミオパチー、筋原線維性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、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。特に、TMC 臨床開発部と協力して、次世代型シークエンサーを用いた筋疾患の新規原因遺伝子解明研究を開始している。本年度は、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た (Am J Hum Genet 2011)。また本疾患においては、筋線維内のミトコンドリアが mitophagy によって消失していくことを明らかにした (Hum Mol Genet 2011)。これは mitophagy が関与する筋疾患の初めての同定である。

III. 社会活動

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きた。平成 23 年 11 月からは、TMC 臨床開発部に窓口を移して、診断サービスを継続している。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 600 検体を越えている（2010 年 634 件、2011 年 660 件）。また筋ジストロフィー患者登録システム Remudy の遺伝解析部門の役割を担っており、TMC 臨床開発部において、ジストロフィン遺伝子の全エクソン・シーケンス解析を行っている。このようなサービスを通じて集められた検体は、ヒト筋レポジトリとして大切に保管している。患者の自由意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・各種委員会委員、世界筋学会 (World Muscle Society) の役員、Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・事務長を務めるとともに、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班長・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。

朝日新聞 日刊第 44947 号 (2011.6.16 掲載)、TBS「報道の魂」(2011.12.18 放映)

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、多くの国際学術誌から投稿論文の査読を依頼されている。さらに、国内のみならず米国・英国・フランス・イスラエル等の諸外国から、多数のグラント審査を委嘱されている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Maki T, Matsumoto R, Kohara N, Kondo T, Son I, Mezaki T, Nishino I, Ikeda A, Takahashi R: Rippling is not always electrically silent in rippling muscle disease. Muscle Nerve. 43 (4) : 601-605, Apr, 2011.
- 2) Kawashima H, Ishii C, Yamanaka G, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K, Miyajima T, Hoshika A, Nishino I, Nonaka I : Myopathy and neurogenic muscular atrophy in unexpected cardiopulmonary arrest. Pediatr Int. 53 (2) : 159-161, Apr, 2011.
- 3) Cowling BS, Toussaint A, Amoasii L, Koebel P, Ferry A, Davignon L, Nishino I, Mandel JL, Laporte J : Increased expression of wild-type or a centronuclear myopathy mutant of dynamin 2 in skeletal muscle of adult mice leads to structural defects and muscle weakness.

Am J Pathol. 178 (5) : 2224-2235, May, 2011.

- 4) Ohsawa N, Koebis M, Suo S, Nishino I, Ishiura S : Alternative splicing of PDLIM3 / ALP, for α -actinin-associated LIM protein 3, is aberrant in persons with myotonic dystrophy. Biochem Biophys Res Commun. 409 (1) : 64-69, May, 2011.
- 5) Liang WC, Mitsuhashi H, Keduka E, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I, Hayashi YK : TMEM43 Mutations in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy-Related Myopathy. Ann Neurol. 69 (6) : 1005-1013, Jun, 2011.
- 6) Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, Tosch V, Vignaud A, Ferry A, Messaddeq N, Kokunai Y, Tsuburaya R, de la Grange P, Dembele D, Francois V, Precigout G, Boulade Ladame C, Hummel MC, de Munain AL, Sergeant N, Laquerriere A, Thibault C, Deryckere F, Auboeuf D, Garcia L, Zimmermann P, Udd B, Schoser B, Takahashi MP, Nishino I, Bassez G, Laporte J, Furling D, Charlet-Berguerand N : Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. Nat Med. 17 (6) : 720-725, Jun, 2011.
- 7) Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksai B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I : A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. Am J Hum Genet. 88 (6) : 845-851, Jun, 2011.
- 8) Kubota R, Roca X, Kimura T, Kokunai Y, Nishino I, Sakoda S, Krainer AR, Takahashi MP : A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia. Hum Mutat. 32 (7) : 773-782, Jul, 2011.
- 9) Saito Y, Komaki H, Hattori A, Takeuchi F, Sasaki M, Kawabata K, Mitsuhashi S, Tominaga K, Hayashi YK, Nowak KJ, Laing NG, Nonaka I, Nishino I : Extramuscular manifestations in children with severe congenital myopathy due to ACTA1 gene mutations. Neuromuscul Disord. 21 (7) : 489-493, Jul, 2011.
- 10) Yoda M, Tanabe H, Nishino I, Suma H : Left ventriculoplasty for dilated cardiomyopathy in Fukuyama-type muscular dystrophy. Eur J Cardiothorac Surg. 40 (2) : 514-516, Aug, 2011.
- 11) Tsuburaya R, Suzuki T, Saiki K, Nonaka I, Sugita H, Hayashi YK, Nishino I : Lobulated fibers in a patient with 46-year history of limb-girdle muscle weakness. Neuropathology. 31 (4) : 455-457, Aug, 2011.
- 12) Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, Sugie K, Kato M, Nagai T, Imataka G, Suzuki S, Saitoh S, Asahina N, Honke K, Higuchi Y, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I : Inflammatory changes in infantile-onset *LMNA*-associated myopathy. Neuromuscul Disord. 21 (8) : 563-568, Aug, 2011.
- 13) Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, Hayashi YK, Nishino I : Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. Pediatr Neurol. 45 (2) : 114-116, Aug, 2011.
- 14) Koebis M, Ohsawa N, Kino Y, Sasagawa N, Nishino I, Ishiura S : Alternative splicing of myomesin 1 gene is aberrantly regulated in myotonic dystrophy type 1. Genes Cells. 16 (9) :

- 961-972, Sep, 2011.
- 15) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto YI, Cox GA, Nishino I : Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet.* 20 (19) : 3841-3851, Oct, 2011.
 - 16) Mizoi Y, Yamamoto T, Minami N, Ohkuma A, Nonaka I, Nishino I, Tamura N, Amano T, Araki N : Oculopharyngeal muscular dystrophy associated with dementia. *Intern Med.* 50 (20) : 2409-2412, Oct, 2011.
 - 17) Takeda A, Sudo A, Yamada M, Yamazawa H, Izumi G, Nishino I, Ariga T : Barth syndrome diagnosed in the subclinical stage of heart failure based on the presence of lipid storage myopathy and isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Eur J Pediatr.* 170 (11) : 1481-1484, Nov, 2011.
 - 18) Muraoka T, Murao K, Imachi H, Kikuchi F, Yoshimoto T, Iwama H, Hosokawa H, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Adachi K, Nanba E, Ishida T : Novel Mutations in the Gene Encoding Acid α -1,4-glucosidase in a Patient with Late-onset Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease) with Impaired Intelligence. *Intern Med.* 50 (24) : 2987-2991, Dec, 2011.
 - 19) Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I, Kudo A : Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. *Dev Biol.* 361 (1) : 79-89, Jan, 2012.
 - 20) Malicdan MC, Noguchi S, Tokutomi T, Goto YI, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I : Peracetylated N-acetylmannosamine, a synthetic sugar molecule, effectively rescues muscle phenotype and biochemical defects in a mouse model of sialic acid deficient myopathy. *J Biol Chem.* 287 (4) : 2689-2705, Jan, 2012.
 - 21) Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I : Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 22 (2) : 162-165, Feb, 2012.
 - 22) Hattori A, Komaki H, Kawatani M, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I : A novel mutation in the LMNA gene causes congenital muscular dystrophy with dropped head and brain involvement. *Neuromuscul Disord.* 22 (2) : 149-151, Feb, 2012.
 - 23) Sugai F, Baba K, Toyooka K, Liang WC, Nishino I, Yamadera M, Sumi H, Fujimura H, Nishikawa Y : Adult-onset multiple acyl CoA dehydrogenation deficiency associated with an abnormal isoenzyme pattern of serum lactate dehydrogenase. *Neuromuscul Disord.* *Neuromuscul Disord.* 22 (2) : 159-161, Feb, 2012.
 - 24) Kawashima H, Watanabe K, Morishima Y, Ioi H, Kashiwagi Y, Miyajima T, Takekuma K, Nishino I, Numabe H : High concentration of middle chain fatty acid in a case of Duchenne muscular dystrophy with severe mental retardation. *Pediatr Int.* 54 (1) : 137-140, Feb, 2012.
 - 25) Sato S, Ohi T, Nishino I, Sugie H : Confirmation of the efficacy of vitamin B₆

supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy. *Muscle Nerve* 45 : 436-440, Mar, 2012.

- 26) Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, Toyoda C, Hieda S, Kamiyama T, Sato H, Wada M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : Characterization of the Asian myopathy patients with *VCP* mutations. *Eur J Neurol.* 19 (3) : 501-509, Mar, 2012.
- 27) Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M : Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II : a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis.* 35 (2) : 301-310, Mar, 2012.
- 28) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I : Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol.* 259 (3) : 554-556, Mar, 2012.
- 29) Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I : Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet.* 57 (3) : 219-220, Mar, 2012.
- 30) 鈴木直輝, 堅山真規, 割田 仁, 出泉瑠美子, 西野一三, 青木正志:封入体筋炎の病態と頻度〈シンポジウム 12-3〉筋炎研究最近の進歩. *臨床神経学.* 51 (11) : 964-966, Nov, 2011.

(2) 著書

- 1) Nishino I, Malicdan MC, Noguchi S : Sweetening the therapy for distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy. Fifty Years of Neuromuscular Disorder Research after Discovery of Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy : Proceedings of the Hideo Sugita Symposium. 武田伸一 (監修). 医学書院, 東京, pp46-55, 10.5, 2011.
- 2) Argov Z, Nishino I, Nonaka I : GNE myopathy (hereditary inclusion-body myopathy/distal myopathy with rimmed vacuoles) : clinical features and epidemiology. *Muscle aging, inclusion-body myositis and myopathies.* Askanas V (Editor) , Engel WK (Editor) , Wiley-Blackwell, New York, NY, USA, pp191-198, Feb, 2012.
- 3) Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I : Function and mutations of the GNE gene leading to distal myopathy with rimmed vacuoles/ hereditary inclusion-body myopathy, animal models, and potential treatment. *Muscle aging, inclusion-body myositis and myopathies.* Askanas V (Editor) , Engel WK (Editor) , Wiley-Blackwell, New York, NY, USA, pp177-190, Feb, 2012.
- 4) 野口 悟, Malicdan MC, 西野一三:筋ジストロフィー. 疾患モデルマウス表現型解析指南 (編集: 山村研一, 若菜茂晴). 中山書店, 東京, pp221-225, 12.28, 2011.
- 5) 西野一三:筋肉疾患. 標準神経病学 (監修:水野美邦, 編集:栗原照幸, 中野今治) 医学書院, 東京, pp6-14, Mar, 2012.

(3) 総説

- 1) Takeda A, Sudo A, Yamada M, Yamazawa H, Izumi G, Nishino I, Ariga T : Eponym : Barth

- syndrome. Eur J Pediatr. 170 (11) : 1365-1367, Nov, 2011.
- 2) Mitsuhashi S, Nishino I : Phospholipid synthetic defect and mitophagy in muscle disease. Autophagy. 7 (24) : 1559-1561, Dec, 2011.
 - 3) Malicdan MC, Nishino I : Autophagy in lysosomal myopathies. Brain Pathol. 22 (1) : 82-88, Jan, 2012.
 - 4) 圓谷理恵, 西野一三 : 心筋症をきたす筋疾患. 病理と臨床 循環器病理 I 1. 心筋疾患 話題の心筋症. 29 : 154-158, Apr, 2011.
 - 5) 林由起子 : 新たな肢帯型筋ジストロフィー. 生体の科学 特集 筋ジストロフィーの分子病態から治療へ. 62 (2) : 100-102, Apr. 2011.
 - 6) 野口 悟, 西野一三 : 遠位型ミオパチーの治療法開発. 生体の科学 特集 筋ジストロフィーの分子病態から治療へ. 62 (2) : 142-145, Apr. 2011.
 - 7) 西野一三, Malicdan MC, 野口 悟 : 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの病態と治療戦略. 神経内科 特集 神経・筋疾患の新規治療. 74 (4) : 347-351, Apr. 2011.
 - 8) 野口 悟 : シアル酸の低下により引き起こされる骨格筋疾患. 生化学. 83 (4) : 316-320, Apr. 2011.
 - 9) 佐藤孝俊, 西野一三 : Dystrophin 解説編. 病理と臨床 臨時創刊号 病理診断に役立つ分子生物学. 29 : 210-212, Apr. 2011.
 - 10) 佐藤孝俊, 西野一三 : Dystrophin 診断編. 病理と臨床 臨時創刊号 病理診断に役立つ分子生物学. 29 : 213-216, Apr. 2011.
 - 11) 林由起子 : Myofibrillar myopathy と類縁疾患. 神経内科. 75 (1) : 52-59, Jul. 2011.
 - 12) 圓谷理恵 : オートファジー関連筋疾患. 神経内科. 75 (2) : 176-184, Aug, 2011.
 - 13) 西野一三 : 筋病理の基本. 臨床神経学. 51 (9) : 669-676, Sep, 2011.
 - 14) 林由起子 : Nucleophagy. 生体の科学 増大号 細胞核－構造と機能. 62 (5) : 374-375, Oct, 2011.
 - 15) 林由起子 : A型ラミン. 生体の科学 増大号 細胞核－構造と機能. 62 (5) : 404-405, Oct, 2011.
 - 16) 林由起子 : 筋原線維性ミオパチー. BRAIN and NERVE 特集 : 筋疾患 up date. 63 (11) : 1179-1188, Nov, 2011.
 - 17) 圓谷理恵, 西野一三 : 炎症性筋疾患の病理. 炎症と免疫. 20 (1) : 34-38, Jan, 2012.
 - 18) 木村 円, 中村治雅, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一 : 日本におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システム－国際的な希少疾病データベースモデルとしての Remudy の取り組み－. 生体の科学 特集 : 小脳研究の課題 (2). 63 (1) : 62-68, Feb, 2012.
 - 19) 西野一三, 野口 悟 : 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーのシアル酸補充療法. BRAIN and NERVE 特集 : アカデミアから新規治療の実現へ－トランスレーショナルリサーチの現状. 64 (3) : 255-261, Mar, 2012.
 - 20) 米川貴博, 西野一三 : 封入体筋炎. Clinical Neuroscience. 筋炎－What's new? 30 (3) : 313-316, Mar, 2012.
- (4) その他 新聞等
- 1) 西野一三 : 筋ジストロフィーの新原因遺伝子発見. 朝日新聞. 日刊第 44947 号, 6.16, 2011.
 - 2) 西野一三 : 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. 厚生労働科学研究

究事業 障害者対策総合研究－精神疾患，神経・筋疾患分野－これまでの主な研究成果 pp9-11, Oct, 2011.

- 3) 西野一三：先天性筋ジストロフィー患者と治療の最前線。実態調査，病気の原因究明，遺伝子治療の進捗状況。TBS テレビ『報道の魂』12.18, 2011.
- 4) 西野一三：ボンベ病の筋病理所見。第6回日本ボンベ病研究会記録集。pp11-12, Mar, 2012.

2. 学会発表

(1) 特別講演，シンポジウム

- 1) Nishino I：Sialic acid supplementation therapy for DMRV/HIBM. 4th international congress of myology, Paris, France, 5.12, 2011.
- 2) Bartoli M, Nguyen K, Bernard R, Walrafen P, Attarian S, Hayashi YK, Pouget J, Nishino I, Krahn M, Helmbacher F, Levy N：Detection of genomic defects at the 4Q35 FSHD-associated locus by using multiple and large scale genomic tools. 4th international congress of myology, Paris, France, 5.12, 2011.
- 3) Liang WC, Er TK, Ohkuma A, Hayashi YK, Lopez LC, Hirano M, Nonaka I, Nishino I, Jong YJ：Patients with Riboflavin-Responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Taiwan. 第53回日本小児神経学会総会，横浜，5.27, 2011.
- 4) Nonaka I：Muscle Biopsy and The Fundamental of Muscle Pathology. 9th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association and National Scientific Meeting of Study Group on Headache, Pain and Vertigo, Bali, Indonesia, 11.4, 2011.
- 5) Nishino I：Metabolic Myopathoed- Diagnosis and Treatment. 9th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association and National Scientific Meeting of Study Group on Headache, Pain and Vertigo, Bali, Indonesia, 11.4, 2011.
- 6) Nishino I, Malicdan MC, Noguchi S：Development of therapy for DMRV/hIBM. TREAT-NMD Conference 2011, Geneva, Switzerland, 11.9, 2011.
- 7) Nishino I：Neutral lipid storage disease with myopathy – pathologically a unique entity among lipid storage myopathies. THE FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM on Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy & Neutral Lipid Storage Disease, Kyoto, 11.26, 2011.
- 8) Nishino I：Distal myopathy：What's new? The Fourth Thai – Japanese Workshop on Muscle Diseases. Bangkok, 2.23, 2012.

(2) 国際学会

- 1) Kaneda D, Shimotake A, Kato T, Oka N, Nishino I, Goto Y：X-linked hereditary motor and sensory neuropathy caused by a mutation of PDHA1 gene：Possible link to CMTX2? A case report. 63rd American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting, Honolulu, USA, 4.9-16, 2011.
- 2) Ishiura H, Takahashi Y, Fukuda Y, Taira M, Mitsui J, Matsukawa T, Ogata K, Nakayama K, Nishino I, Goto J, Tsuji S：Clinical characteristics of oculopharyngeal myopathy linked to a novel locus. 63rd American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting, Honolulu, USA, 4.9-16, 2011.

- 3) Cowling B, Amoasii L, Toussaint A, Koebel P, Ferry A, Davignon L, Nishino I, Mandel JL, Laporte J : Increased wild-type dynamin 2 expression or a CNM mutant of dynamin 2 expressed in skeletal muscle of adult wild-type mice leads to structural defects and muscle weakness. 4th international congress of myology , Paris, France, 5.9-13, 2011.
- 4) Noguchi S, Malicdan MC, Funato F, Nishino I : Metabolic changes in sialic acid synthesis pathway in DMRV/hIBM model mice with long-term sialic acid treatment. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.19, 2011.
- 5) Matsuda C, Miyake K, Kameyama K, Takeshima H, Keduka E, Araki N, Nishino I, Hayashi YK : Real time analysis of sarcolemmal repair mediated by dysferlin and MG53. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.19, 2011.
- 6) Shi ZH, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Momma K, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : Expanding clinicopathological findings observed in the Asian patients with VCP mutation. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.19, 2011.
- 7) Hayashi YK, Goto K, Kure Y, Ohnishi M, Sato T, Keduka E, Shalaby S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : Characterization of Japanese patients with myofibrillar myopathy. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.20, 2011.
- 8) Quinlivan R, Nishino I, Mitsuhashi S, Aoyama C, Sewry C, Muntoni F, Cirak S, Robb S, Moore D, Abbs S, Bushby K, Straub V : Myopathy associated with mutations in CHKB in three UK patients. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.20, 2011.
- 9) Malicdan MC, Okada T, Sela I, Takeda S, Funato F, Nonaka I, Hayashi YK, Yakovlev L, Argov Z, Nishino I, Mitrani-Rosaenbaum S, Noguchi S : Expression of human GNE through adeno-associated virus mediated therapy delays progression of myopathy in the DMRV/hIBM mouse model. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.21, 2011.
- 10) Davis MR, Sivadorai P, Lamont PJ, Nishino I, Laing NG : Myotonia congenita and CLCN1 testing in Australia : novel mutations, racial variation and founder effects. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.21, 2011.
- 11) Martinez Arroyo A, Naberhaus B, Liang WC, Nishino I, Alonso E, Jucgla A, Olive M : Novel mutation in PNPLA2 presenting with distal myopathy and lipodystrophy. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.21, 2011.
- 12) Keduka E, Hayashi YK, Shalaby S, Mitsuhashi H, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : In vivo characterization of mutant myotilins. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.21, 2011.
- 13) Sato T, Hayashi YK, Keduka E, Noguchi S, Osawa M, Nonaka I, Nishino I : Novel BAG3 mutations in myofibrillar myopathy patients. 16th International Congress of the World Muscle Society, Algarve, Portugal, 10.21, 2011.
- 14) Mori-Yoshimura M, Momma K, Oya Y, Nakamura H, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I, Murata M : Distal myopathy with rimmed vacuoles-natural history study. TREAT-NMD Conference 2011, Geneva, Switzerland, 11.9, 2011.
- 15) Nakamura H, Kimura E, Hayashi YK, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Motoyoshi Y,

Nishino I, Takeda S, Kawai M : Characterization of the DMDBMD patient population in Japan from national basis database, Remudy (Registry of muscular dystrophy). TREAT-NMD Conference 2011, Geneva, Switzerland, 11.10, 2011.

- 16) Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Nakamura H, Kimura E : Mutation analysis of 755 Japanese DMD/BMD patients in national basis database, Remudy (Registry of Muscular Dystrophy). TREAT-NMD Conference 2011, Geneva, Switzerland, 11.10, 2011.
- 17) Nishino I : PATHOLOGICAL FEATURES. 20th World Congress of Neurology, Marrakesh, Morocco, 11.13, 2011.
- 18) Nishino I : RECENT ADVANCES IN METABOLIC MYOPATHY. 20th World Congress of Neurology, Marrakesh, Morocco, 11.16, 2011.

(3) 一般学会

- 1) 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 : 筋疾患の病態解明を目指したメダカの利用. 第 32 回国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究発表会, 小平, 5.9, 2011.
- 2) 三橋里美, 大熊 彩, Talim B, 唐橋美奈子, 幸村知子, 青山智英子, 栗原まな, Quinlivan R, Sewry C, 三橋弘明, 後藤加奈子, Koksal B, Kale G, 杉本博之, 中川靖一, Cox GA, Topaloglu H, 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. 第 32 回国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究発表会, 小平, 5.9, 2011.
- 3) 毛塚悦子, 林由起子, Shalaby S, 三橋弘明, 野口 悟, 西野一三 : 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. 第 32 回国立精神・神経医療研究センター神経研究所研究発表会, 小平, 5.10, 2011.
- 4) 倉重毅志, 高橋哲也, 近藤啓太, 中村 毅, 山脇健盛, 圓谷理恵, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三, 松本昌泰 : X-linked myopathy with excessive autophagy の一家系. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011.
- 5) 杉江和馬, 木村彰方, 小牧宏文, 金田大太, 上野 聡, 西野一三 : 自己貧食空胞性ミオパチーの臨床病理学的解析と全国実態調査. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011.
- 6) 森まどか, 中村治雅, 山本敏之, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂 : 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) 自然歴研究. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011.
- 7) 山本敏之, 森まどか, 大矢 寧, 村田美穂 : 嚥下造影検査による筋ジストロフィーの嚥下機能スコアリング. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011.
- 8) 中村治雅, 大矢 寧, 森まどか, 小牧宏文, 本吉慶史, 松村 剛, 西野一三, 村田美穂, 武田伸一, 川井 充 : 筋ジストロフィー患者登録 (REMUDY) 希少疾病の治療に向けて. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011.
- 9) 高橋俊明, 青木正志, 鈴木直輝, 堅山真規, 吉岡 勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 西野一三, 糸山泰人 : 日本人三好型遠位型筋ジストロフィーの遺伝子変異の特徴と自然歴-肢帯型筋ジストロフィー 2B 型との比較-. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011.
- 10) 林由起子, 後藤加奈子, 埜中征哉, 西野一三 : 本邦における筋原線維性ミオパチーの臨床遺伝学的・筋病理学的特徴. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011.
- 11) 中山貴博, 今福一郎, 中村治雅, 大矢 寧, 西野一三, 松浦 徹, 阿部康二 : 筋強直性ジストロ

- フィー 2 型 (DM2) 患者の筋 CT 所見. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011.
- 12) 松田 悠, 後藤加奈子, 中村治雅, 川井 充, 林由起子, 西野一三: 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 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011.
 - 13) 大矢 寧, 森まどか, 西野一三: 埜中ミオパチー (DMRV) の筋力低下の経過観察: clenbuterol 内服患者での経験. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.20, 2011.
 - 14) 杉浦千登勢, 横山敦史, 斎田泰子, 前垣義弘, 西野一三, 埜中征哉, 大野耕策: 腓腹筋肥大を伴った早期発症のジスフェルノパチー. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.26, 2011.
 - 15) 尾内幸子, 石垣景子, 村上げてるみ, 佐藤孝俊, 齊藤 崇, 宍倉啓子, 鈴木陽子, 平山義人, 林由起子, 大澤真木子: CAV3 遺伝子変異による Rippling muscle disease の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.26, 2011.
 - 16) 圓谷理恵, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 小児に多発筋炎は存在しないのか. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.26, 2011.
 - 17) 齊藤義朗, 小牧宏文, 齋藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 三橋里美, 富永佳代, 埜中征哉, 西野一三: ACTA1 遺伝子変異による乳児重症型先天性ミオパチーにおける筋外病変について. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.27, 2011.
 - 18) 福田冬季子, 杉江陽子, 西野一三, 杉江秀夫: CE-TOFMS および LC-TOFMS を用いた生検筋のメタボローム解析による代謝性ミオパチーの診断と応用. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.27, 2011.
 - 19) Cho A, Noguchi S, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: Antioxidants Treatment in the DMRV Mouse Model. 平成 23 年度 (第 33 回) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究発表会, 小平, 3.22, 2012.
 - 20) 佐藤孝俊, 林由起子, 後藤加奈子, 高見真希, 鈴木茂文, 野口 悟, 西野一三: DNAJB6 ミオパチー. 平成 23 年度 (第 33 回) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究発表会, 小平, 3.22, 2012.
 - 21) 毛塚悦子, 林由起子, Shalaby S, 三橋弘明, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 筋原線維性ミオパチーに関連する変異タンパク質の解析. 平成 23 年度 (第 33 回) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究発表会, 小平, 3.23, 2012.

(4) その他 (講演等)

- 1) 林由起子, 後藤加奈子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの最近の進歩. 第 28 回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.27, 2011.
- 2) 西野一三: ポンペ病を初めとする代謝性ミオパチーについて. 筋疾患学術講演会, 筑波大学付属病院, 茨城, 9.7, 2011.
- 3) 西野一三: 筋病理所見から診断を考える. 神経・筋 (神経内科) 診療アドバンス研修, 国立病院機構 箱根病院, 神奈川, 2.3, 2012.

3. 班会議発表

- 1) 野口 悟, Malicdan MC, 西野一三: 遺伝性筋疾患の分子病態解明からの治療法開発ーシャペロン誘導薬による縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療研究ー. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 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」(主任研究者：武田伸一)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
- 2) 木村 円，林由起子，中村治雅，森まどか，小牧宏文，西野一三，川井 充，武田伸一：Remudy 患者情報登録部門の現状と課題. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者：木村 円)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
 - 3) 林由起子，後藤加奈子，松田 悠，西野一三：Remudy 遺伝子解析部門の現状報告. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者：木村 円)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
 - 4) 南 成祐，山下利花，相生優子，村山久美子：遺伝性神経・筋疾患患者データベースに対応する遺伝子診断システムの確立 —センター病院遺伝子検査診断室の現況— 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者：木村 円)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
 - 5) 森まどか，大矢 寧，野口 悟，林由起子，西野一三，村田美穂，木村 円：臨床治験のための縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) 患者登録システム確立の試み. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者：木村 円)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
 - 6) 高橋俊明，鈴木直輝，加藤昌昭，井泉瑠美子，堅山真規，安藤理紗，八木沼智香子，佐藤仁美，島倉奈緒子，田中洋康，吉岡 勝，今野秀彦，小野寺宏，林由起子，西野一三，糸山泰人，青木正志：ジスフェルリン異常による肢帯型筋ジストロフィーの臨床型の確立とデータベースの構築に関する研究 —ジスフェルリン異常症が疑われるもののジスフェルリン遺伝子変異の確定しなかった患者の検討— 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者：木村 円)平成23年度班会議，東京，12.2, 2011.
 - 7) 西野一三，三橋里美，埜中征哉，林由起子，野口 悟，後藤雄一，青山智英子：肢帯型筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明と診断・治療法開発. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者：西野一三)平成23年度班会議，東京，12.5, 2011.
 - 8) 松田知栄，三宅克也，林由起子，西野一三：Dysferlinopathy の分子病態の解明. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者：西野一三)平成23年度班会議，東京，12.6, 2011.
 - 9) 三宅克也，松田知栄，江上洋平，濱田 萌，林由起子，荒木伸一：多光子顕微鏡による筋ジストロフィーに関わる細胞膜修復装置のLIVEイメージング. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者：西野一三)平成23年度班会議，東京，12.6, 2011.
 - 10) 遠藤 剛，高野和義，林由起子，西野一三：筋原繊維異常を伴う遺伝性筋疾患の分子機構の解明. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジスト

ロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者:西野一三)平成23年度班会議,東京,12.6,2011.

- 11) 西野一三:リン脂質合成異常による新しい先天性筋ジストロフィー. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 平成23年度合同班会議,東京,1.13,2012.
- 12) 林由起子:Remudy 遺伝子解析部門の現状報告. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 平成23年度合同班会議,東京,1.13,2012.
- 13) 野口 悟:遺伝性筋疾患の分子病態解明からの治療法開発. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 平成23年度合同班会議,東京,1.13,2012.
- 14) 戸田達史, 西野一三:筋ジストロフィーの分子標的治療 -福山型を中心に-. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 平成23年度合同班会議 市民公開講座,東京,1.13,2012.
- 15) 西野一三:東アジアにおける IBMPFD. 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」(研究代表者:青木正志)平成23年度班会議,宮城,1.28,2012.
- 16) 西野一三: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. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合(神経・筋疾患分野)研究成果発表会,東京,2.8,2012.
- 17) 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. 障害者対策総合(神経・筋疾患分野)研究成果発表会,東京,2.8,2012.

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

- 1) 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)
- 2) 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)「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)
- 3) 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)「アンチセンスによる筋強直性ジストロフィーの治療の最適化」(研究分担者 西野一三)
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)「次世代シーケンサーを用いた遺伝性ミオパチーの原因解明」(研究代表者 西野一三)
- 5) 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診断と病態に関する研究」(研究代表者 西野一三)
- 6) 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におけるシャペロン機能と病態との関連」(研究代表者 林由起子)
- 7) 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)
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」(研究分担者 西野一三)
- 9) 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)
- 10) 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)

- 11) 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)
- 12) 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (B)「緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける筋線維内タンパク質蓄積機構の解明」(研究代表者 野口 悟)
- 13) 文部科学省 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)
- 14) 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)
- 15) 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 研究活動スタート支援「メダカを用いた筋原線維性ミオパチーの原因解明, および新規疾患モデルの作出」(研究代表者 大久 敬)
- 16) 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者 西野一三)
- 17) 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「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立」(分担研究者 林由起子)
- 18) 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー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)
- 19) 財団法人 精神・神経科学振興財団 平成 23 年度研究集会等助成「第 44・45 回 筋病理セミナー」(代表者 西野一三)
- 20) Neuromuscular Disease Foundation (NDF)「DMRV モデルマウスに関する研究」(研究代表者 西野一三)
- 21) 財団法人 精神・神経科学振興財団 平成 23 年度調査研究助成「筋原線維性ミオパチーの原因遺伝子ミオティリンの機能解析と発症の分子メカニズムの解明」(研究代表者 毛塚悦子)
- 22) 財団法人 政策医療振興財団 平成 23 年度国際会議等出席支援助成 第 16 回世界筋学会国際会議「生体内における変異ミオティリンの機能解析」(研究代表者 毛塚悦子)

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、井上、伊藤は、それぞれ厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業の「ミトコンドリア病」、「大脳皮質形成不全症」、「レット症候群」の各研究班の代表研究者として疾患研究に従事した。

さらに、後藤は、平成21年4月の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副センター長及び臨床開発部長として、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、坂井千香、横田睦美、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、病院臨床検査部遺伝子検査診断室と共同して、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。これまでの代表的なミトコンドリアDNA (mtDNA) 点変異の検査だけでなく、mtDNAの全周シーケンス検査をルーチン化させた。またH22年度から始まったCREST研究（研究代表者：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）において、各種ミトコンドリア病のiPS細胞を作製し、それらを使用する研究を継続している。さらに今年度からは、新たに次世代シーケンサーを用いた病因解明の研究（研究代表者：西野一三国立精神・神経医療研究センター神経研究所部長）も開始した。

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年に伊藤らは、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)を発見し報告した。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、Mecp2-nullマウスとの交配を行ない、研究している。欧米ではIGFの臨床試験を計画しており、その評価委員会に伊藤らが招かれている。また、X連鎖性精神遅滞の遺伝子検査で、*SYP*、*JARID1C*、

RPL10 の遺伝子変異例を同定した。

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，沼田有里佳，後藤玲央，伊藤亨子

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（研究生）

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 421 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，鋤柄小百合，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，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た。

III. 社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は，ミトコンドリア病患者家族の会の顧問をしており，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。また，井上は平成 23 年 3 月に発生した大震災に際して，早くからボランティア活動として被災者の精神的ケアを行い，4 月から始まった国立精神・神経医療研究センター病院の派遣チームへの情報提供など，橋渡しの役割を果たした。

2) 専門教育面における貢献

後藤は，山梨大学医工学部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，横浜市立大学医学部，川崎医療福祉大学，東京大学医学部，国際医療福祉大学，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，井上は，国立看護大学校の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、佐藤(認定遺伝カウンセラー)とともに平成23年度中に遺伝カウンセリング、及び、遺伝学的検査前後のカウンセリングを行った。井上は、センター病院精神科医師として外来を担当した。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) 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
- 2) Takehita E, Saito Y, Nakagawa E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Nezu A, Kitamura J, Itoh M, Sawano Y, Goto Y : Late-onset mental deterioration and fluctuating dystonia in a female patient with a truncating MECP2 mutation. *J Neurol Sci* 308:168-172,2011.
- 3) Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto Y, Kohsaka S, Uchino S : Novel variants of the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. *Psychiatr Genet* 21 : 208-211, 2011.
- 4) Inui T, Saito Y, Sakuma H, Hatakeyama H, Goto Y, Arai H, Sasaki M : Profiles of blood biomarkers in alternating hemiplegia of childhood - increased MMP-9 and decreased Substance P indicates its pathophysiology-. *Brain Dev* 34 : 196-200,2012.
- 5) Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H : A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. *Acta Neuropathol* 121 : 775-783, 2011
- 6) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto Y, Cox GA, Nishino I : Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet* 20 : 3841-3851, 2011
- 7) Miyake K, Hirasawa T, Soutome M, Itoh M, Goto Y, Endoh K, Takahashi K, Kudo S, Nakagawa T, Yokoi S, Taira T, Inazawa J, Kubota T : The protocadherins, PCDHB1 and PCDH7, are regulated by MeCP2 in neuronal cells and brain tissues : implication for pathogenesis of Rett syndrome. *BMC Neuroscience* 12:81 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2202/12/81>),2011
- 8) Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J : Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet* 57:73-77,2012
- 9) Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kimura S, Nakano T, Fukushima H, Inoue T, Tomiwa K, Itoh M : Progressive Leukoencephalopathy with Intracranial Calcification, Congenital Deafness and Developmental Deterioration. *Am J Med Genet A* 155 : 2832-2837,2011

- 10) Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S : The Developmental Changes of Nav1.1 and Nav1.2 Expression in the Human Hippocampus and Temporal Lobe. *Brain Res* 1389 : 61-70,2011
- 11) 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
- 12) Itoh M, Tahimic CGT, Ide S, Otsuki A, Sasaoka T, Noguchi S, Oshimura M, Goto Y, Kurimasa A : Methyl CpG-binding protein isoform MeCP2_e2 is dispensable for phenotypes but essential for embryo viability and placenta development. *J Biol Chem* 287 : 13859–13867,2012
- 13) Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, Matsuda J, Ogawa S, Iida M, Kubo T, Tabe M, Itoh M, Higaki K, Nanba E, Ohno K : Therapeutic Chaperone Effect of N-Octyl 4-Epi-b-Valienamine on Murine GM1-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106 : 92-98,2012
- 14) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K : Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet* 7:e1002170,2011
- 15) Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi JI, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N : Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 89:644-651,2011
- 16) Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Itoh Y, Inoue K : Brain N-acetylaspartate is increased in mice with hypomyelination. *J Magn Reson Imaging* 35:418–425,2012
- 17) Yu L-H, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Goto Y, Deguchi K, Osaka H, Inoue K : Effect of curcumin in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Mol Genet Metab* 106:108-114,2012
- 18) Namba T, Ming GL, Song H, Waga C, Enomoto A, Kaibuchi K, Kohsaka S, Uchino S : NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). *J Neurochem*.118:34-44, 2011
- 19) Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T : Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev* 33 : 353-356, 2011
- 20) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M : Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain Dev* 33 : 530-533, 2011
- 21) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M : Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 33 : 512-517, 2011

- 22) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Shimada J; S-021812 Clinical Study Group. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B infection in high-risk patients. *Antimicrob Agent Chemother* 55 : 2803-2812, 2011
- 23) Kumakura A, Iida C, Saito M, Mizuguchi M, Hata D : Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurological sequelae. *Pediatr Neurol* 45 : 344-346, 2011
- 24) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JI, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M : Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 53 : 558-564, 2012
- 25) Kubota T : A commentary on diagnostic and follow-up system for X-linked adrenoleukodystrophy : a comprehensive model for 'treatable' genetic diseases. *J Hum Genet* 56:101, 2011.
- 26) Sakazume S, Ohashi H, Sasaki Y, Harada N, Nakanishi K, Sato H, Emi M, Endoh K, Sohma R, Kido Y, Nagai T, Kubota T : Spread of X-chromosome inactivation into chromosome 15 is associated with Prader-Willi syndrome phenotype in a boy with a t(X;15)(p21.1;q11.2) translocation. *Hum Genet* 131:121-130, 2012.
- 27) Sato S, Asada T : Sertraline-induced apathy syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23(1):E19,2011

(2) 著書

- 1) 後藤雄一 : MELAS 症候群 . 症候群ハンドブック, 中山書店, 東京, pp73-74, 2011.
- 2) 後藤雄一 : ミトコンドリア病 . 小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー第 2 版, 総合医学社, 東京, pp250-251, 2011.
- 3) 後藤雄一 : ミトコンドリア病 . 標準神経病学第 2 版, 医学書院, 東京, pp46-52, 2012.
- 4) 伊藤雅之 : 急性脳症の病理 . 小児科臨床ピクシス 28 急性脳炎・脳症 . 中山書店 . 東京 . pp16-21, 2011.
- 5) 水口 雅 : [神経筋疾患] 急性脳炎・急性脳症 . 小児科診療ガイドラインー最新の診療指針ー第 2 版, 編 : 五十嵐隆, 総合医学社, 東京, pp.232-235, 2011
- 6) 水口 雅 : 臨床病型別急性脳症ー急性壊死性脳症 . 小児科臨床ピクシス 28 : 急性脳炎・急性脳症, 編 : 五十嵐隆, 塩見正司, 中山書店, 東京, pp.174-177, 2011
- 7) 水口 雅 : 小児の意識障害 . 症状からアプローチするプライマリケア, 編 : 日本医師会, 医歯薬出版, 東京, pp. S330-334., 2011
- 8) 水口 雅 : 脳症の診断・治療 . インフルエンザ診療ガイド 2011-12, 編 : 菅谷憲夫, 日本医事出版社, 東京, pp. 68-73, 2011
- 9) 水口 雅 : 小児救急と看護 観察点と情報収集, 対応ー急性脳症について教えてください . ナーシングケア Q&A 39 これだけは知っておきたい小児ケア Q&A 第 2 版. 編 : 五十嵐隆, 総合医学社, 東京, pp. 182-183, 2011
- 10) 久保田健夫 : エピジェネティクス . ベルエソン・フォスマン・レーマン症候群, 症候群ハンドブック, 中山書店, 東京, pp678, 2011.

(3) 総説

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア異常と自閉症の関係解明はまだ先. MMJ 7, 163, 2011
- 2) 高嶋幸男, 伊藤雅之：小保内俊雅 発達障害の脳組織バンクの重要性と課題 医学のあゆみ 239(6):627-630,2011
- 3) 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁：先天性大脳白質形成不全症：Pelizaeus-Merzbacher 病とその類縁疾患 脳と発達 43:435-442,2011
- 4) 水口 雅：脳死の最近の話題. 脳と発達 43：220-222, 2011
- 5) 水口 雅：発達障害・自閉症の分子病態モデルウイルス感染症と自閉症. 医学のあゆみ 239：693-697, 2011
- 6) 水口 雅：小児における法的脳死判定の実際. 脳と発達 44:145-148, 2011
- 7) 水口 雅：インフルエンザ脳症. 医学のあゆみ 241:77-81, 2012
- 8) 久保田健夫：総説「エピジェネティクス臨床検査の展望」. 臨床化学 40：54-60, 2011
- 9) 三宅邦夫, 久保田健夫：メチル化 CpG 結合蛋白 (MeCP2) 研究の最近の動向 (特集：精神疾患のエピジェネティクス). 分子精神医学 11:6-11, 2011 .
- 10) 久保田健夫：教育講演「成人病胎生期発症仮説 (DOHaD) とエピジェネティクス」糖尿病と妊娠 11：16-11, 2011.

(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：精神遅滞の遺伝学的研究の現状と課題. 第 53 回日本小児神経学会 モーニングセミナー 3, 横浜. 5.27.2011
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 第 2 回遺伝カウンセリング研究会, 相模原, 7.17.2011
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア病の基礎と臨床. 第 114 回日本小児科学会, 東京, 8.13. 2011
- 4) 伊藤雅之：レット症候群 治療の試み. レット症候群シンポジウム 2011 「レット症候群の基礎・臨床研究から治療へ」大阪. 12.4.2011
- 5) Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y：Abnormal distribution of GABAergic interneurons leads to the epileptogenesis：Interneuron pathology associated with ARX mutation. Prague Symposium of Child Neurology and Developmental Epileptology. Prague, Czech Republic, 5, November, 2011
- 6) 伊藤雅之：レット症候群の研究最前線. 第 53 回日本小児神経学会 シンポジウム 3, 横浜. 5.26.2011
- 7) 伊藤雅之：レット症候群とその周辺領域について：責任遺伝子 MeCP2 から治療へ. 「セッション 1：発達障害の基礎と臨床」国立精神・神経医療研究センター・山梨大学連携シンポジウム東京, 11.29.2011
- 8) 畠山英之：患者由来細胞を用いたミトコンドリア病の病因・病態解明に向けて. 若手研究者公開特別シンポジウム「ミトコンドリアと DDS 2」, 札幌, 1.20.2012
- 9) 榊原崇文, 嶋緑倫, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 大槻泰介：小児難治性てんかんにおける発作焦点の評価について (国立精神・神経医療研究センターでの経験), 第 44 回 奈良エPILEPTIC クラブ, 5.13.2011

- 10) 榑原崇文: てんかんの神経病理学的検討 限局性皮質異形成の発生について, 第 28 回奈良小児てんかん研究会, 奈良, 2.16.2012
- 11) 田中輝幸, 奥田耕助, 渡邊紀, 佐藤天平, 上野寛枝, 浅原弘嗣, 水口 雅: 発達障害原因遺伝子 CDKL5 の多元的アプローチによる機能解析. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 6.3.2011
- 12) 水口 雅: 改正臓器移植法施行後の検証 (問題点と対策) —小児の脳死判定. 第 25 回日本小児救急医学会, 東京, 6.11.2011
- 13) 水口 雅: 脳死判定をめぐる—小児の脳死判定をめぐる—. 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, 静岡, 11.10.2011
- 14) 久保田健夫, 三宅邦夫, 平澤孝枝: レット症候群の治療にむけた研究展開. シンポジウム 3 「Rett 症候群の治療に向けた研究展開」. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.26.2011
- 15) 久保田健夫: ランチョンセミナー: エピジェネティクスと先天異常・DOHaD はエピジェネティクスでどう説明できるのか?. 第 51 回日本先天異常学会学術集会, 東京, 7.23.2011

(2) 国際学会

- 1) Fukase R, Yamada Y, Matsushima Y, Goto Y, Harashima H: Effect of DNA packaged with TFAM on transcription activation. The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, The 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, The 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, 8.31-9.4, 2011
- 2) Goto M, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y: MELAS phenotype associated with the m.3302A>G mutation in the mitochondrial tRNA-Leu(UUR) gene. The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, The 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, The 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, 8.31-9.4, 2011
- 3) Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H: A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, The 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, The 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Kagoshima, Japan, 8.31-9.4, 2011
- 4) Sato Y, Ikegami Y, Minami N, Okamoto N, Mori M, Murata M, Goto Y: Predictive testing for adult-onset neuromuscular diseases. The 12th International Congress of Human Genetics, 61st American Society of Human Genetics Annual Meeting, Montreal, 10.11-15, 2011
- 5) Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Protein Turnover in Regulation of Mitochondrial DNA Copy Number and Gene Expression. Euromit8, Zaragoza (Spain), 6.21, 2011
- 6) Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS: Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription. The 5th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia, The 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, The 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine,

Kagoshima, Japan, 8.31-9.4, 2011

- 7) Waga C, Okamoto N, Asano H, Goto YI, Uchino S, Kohsaka S : Mutations in the SHANK3 gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development and mental retardation. The 12th International Congress of Human Genetics (ICHG) and the 61st The American Society of Human Genetics (ASHG) Annual Meeting. Montreal, Canada, 10.13. 2011
 - 8) Itoh M, Hanai S, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T, Goto Y : Abnormal maturation of non-dysmorphic neurons in focal cortical dysplasia : immunohistochemical considerations. The 29th International Epilepsy Congress, Rome, Italy, 8.28 -10.1, 2011
 - 9) Sakakibara T, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki K, Goto Y, Itoh M : Defferent pathophysiology of focal cortical dysplasia IIA and IIB : specific neocortical-layer marker expression. The 29th International Epilepsy Congress, Rome, Italy, 8.28 -10.1, 2011
 - 10) Itoh M, Okazaki S, Miyata R, Inoue T, Masaharu Hayashi M, Goto Y : ARX contributes to development and differentiation of endocrine cells in human pancreas. The 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, USA, 6.4-7, 2011
 - 11) Inoue K, Numata Y, Ohkubo T, Arima E, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H : A comprehensive nation-wide epidemiological survey for Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan. The 12th International Congress of Human Genetics. Montreal, Canada, 10.13, 2011
 - 12) Mizuguchi M : Acute encephalopathy : Pathogenesis and genetic background. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2011 Joint Meeting, Denver, 4.30, 2011
 - 13) Kubota T, Sato H, Sakazume S, Nagai T, M. Kamiyama M, Ichikawa K, S. Saito S : Validation studies of a disease-oriented whole-genome scanning as a diagnostic test for genetic and structural variations. 12th International Congress of Human Genetics and the American society of Human Genetics 61th Annual Meeting, Montreal, 10.12, 2011
- (3) 一般学会
- 1) 佐藤有希子, 池上弥生, 後藤雄一 : 国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 遺伝医学合同学術集会 2011, 京都, 6.16 ~ 19, 2011
 - 2) 佐藤有希子, 池上弥生, 南成祐, 岡本長久, 森まどか, 村田美穂, 後藤雄一 : 当院における難治性神経筋疾患の発症前診断の現状と課題. 第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会, 幕張, 11.9. ~ 12, 2011
 - 3) 和賀央子, 浅野弘嗣, 岡本伸彦, 土屋明子, 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バリエーション発現解析. 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ, 神戸, 8.23.2011.
 - 4) 和賀央子, 浅野弘嗣, 土屋明子, 後藤雄一, 伊藤雅之, 内野茂夫, 高坂新一 : 自閉症関連分子 Shank3 のマウス大脳皮質における新規バリエーション解析. 第 21 回臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会, 東京, 10.28.2011
 - 5) 竹下絵里, 中川栄二, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 後藤雄一 : 精神

- 遅滞患者における MECP2 遺伝子解析. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.27, 2011
- 6) 足立香織, 杉江秀夫, 後藤雄一, 佐々木司, 大野耕策, 難波栄二: 日本人脆弱 X 症候群の診断・治療推進に向けた研究. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.27, 2011
 - 7) 白幡恵美, 伊東愛子, 清和ちづる, 加藤光広, 後藤雄一, 早坂清: ミトコンドリア DNAG14459A 変異を有する Leigh 脳症の 2 家系 3 症例の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.27, 2011
 - 8) 後藤昌英, 小牧宏文, 斎藤貴志, 斎藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 後藤雄一, 埜中征哉: Duchenne 型筋ジストロフィー患者におけるステロイド療法の検討. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.27, 2011
 - 9) 榊原崇文, 斎藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 高橋章夫, 斎藤祐子, 大槻泰介, 後藤雄一, 佐々木征行, 伊藤雅之: 限局性皮質異形性 II 型における層特異的マーカー発現の違い—免疫組織化学的検討—. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜. 5.27, 2011.
 - 10) 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁: 先天性大脳白質形成不全症の診断基準と疾患分類の作成. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.26, 2011
 - 11) 沼田有里佳, 岩城明子, 小坂 仁, 黒澤健司, 高梨潤一, 山本俊至, 出口貴美子, 井上 健: 全国実態調査による先天性大脳白質形成不全症の疫学的研究. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.28, 2011
 - 12) 出口貴美子, 久保健一郎, 仲島一範, 井上 健: 新たな超早産児の虚血性脳傷害モデルマウスを用いた解析 (続報) 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.28, 2011
 - 13) Osaka H, Nezu A, Saitsu H, Kurosawa K, Matsumoto N, Inoue K: A SOX10 binding site mutation in GJC2 promoter causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. 第 53 回日本小児神経学会, 横浜, 5.26, 2011
 - 14) 守村 敏史, 沼田 由里佳, 有馬 恵里子, 後藤 雄一, 井上 健: 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. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
 - 15) 沼田 有里佳, 守村 敏史, 畠山英之, 横田睦美, 後藤 雄一, 涌澤 圭介, 植松 貢, 大沼 晃, 井上 健: フレームシフト変異による PLP1 mRNA の不安定化: 軽症型 Pelizaeus-Merzbacher 病の分子病態. 第 56 回日本人類遺伝学会総会, 千葉, 11.12, 2011
 - 16) 後藤玲央, 小坂 仁, 新保裕子, 後藤雄一, 井上 健: Pelizaeus-Merzbacher-like-disease における GJC 2 プロモーター変異の分子病態解析. 第 56 回日本人類遺伝学会総会, 千葉, 11.10, 2011
 - 17) 井上 健, 岩城明子, 黒澤健司, 高梨潤一, 出口貴美子, 山本俊至, 小坂 仁: 先天性大脳白質形成不全症の統合的研究の推進. 第 56 回日本人類遺伝学会総会, 千葉, 11.12, 2011
 - 18) 竹下絵里, 中川栄二, 木下典子, 高野知行, 後藤雄一: Rett 症候群遺伝子検査はエキソン 1 を含む総合的な解析が必要である. 第 37 回日本重症心身障害学会, 徳島, 9.30, 2011
 - 19) Sakazume S, Ohashi Hi, Sasaki Y, Harada N, Nakanishi K, Sato H, Emi M, Endoh K, Nagai T, Kubota T: Prader-Willi 様の X:15 転座患者: X 染色体不活化の常染色体上の波及範囲とその効果. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会, 熊本, 5.19, 2011
 - 20) 新田洋久, 久保田健夫, 佐々木裕之: エキソーム解析による 2 型 ICF 症候群の新規原因遺伝子の探索. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会, 熊本, 5.19, 2011
 - 21) 久保田健夫, 斎藤伸治: プラダーウィリー症候群診断のための ICON プローブを用いた新しい DNA メチル化検査法の開発. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 5.26, 2011

- 22) 久保田健夫, 安藤友子, 黒澤尋, 岡野栄之: 小児自閉症疾患患者に由来する iPS 細胞の樹立とその遺伝学的・神経学的解析. 平成 23 年度 やまなし産学官連携研究交流事業, 甲府, 9.9, 2011

(4) その他

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. ミトコンドリア病患者・家族の会勉強会, 武蔵小杉, 6.5, 2011
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア機能の多様性とその遺伝学. 北摂循環器研究会, 大阪, 9.13, 2011
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリアと神経疾患－UPDATE. 第 6 回山梨神経先端セミナー, 11.2, 2011

3. 班会議発表

- 1) 高坂新一, 後藤雄一: 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」(主任研究者: 山西弘一) 平成 23 年度第 1 回研究会議, 大阪, 10.18, 2011
- 2) 高坂新一, 後藤雄一: 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」(主任研究者: 山西弘一) 平成 23 年度第 2 回研究会議, 大阪, 3.13, 2012
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病における心筋症の研究－ヘテロプラスミーと検体の種類の影響－. 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 23 年度第 1 回班会議, 東京, 11.10, 2011.
- 4) 後藤雄一: 3243 変異を有するミトコンドリア病の心筋障害. 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 23 年度第 2 回班会議, 東京, 3.1, 2012.
- 5) 後藤雄一: 遺伝学的検査内容と体制の課題 (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, 3.3 2012
- 6) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究」(主任研究者: 後藤雄一) 平成 23 年度第 1 回班会議, 鹿児島, 9.4 2011
- 7) 後藤雄一: 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究」(主任研究者: 後藤雄一) 平成 23 年度第 2 回班会議, 東京, 2.5 2012
- 8) 伊藤雅之: レット症候群モデルマウスによる発達障害のメカニズムの研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(主任研究者: 一戸紀孝) 平成 23 年度班会議, 小平, 7.4, 2011
- 9) 伊藤雅之: レット症候群モデルマウスによる発達障害のメカニズムの研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(主任研究者: 一戸紀孝) 平成 23 年度班会議, 小平, 12.19, 2011
- 10) 伊藤雅之, 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 23 年度班会議, 東京, 12.12, 2011
- 11) 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 23 年度班会議, 東京, 2.7, 2012
- 12) 坂井千香, 畠山英之, 嶋崎晴雄, 石浦浩之, 辻省次, 中野今治, 後藤雄一, 瀧山嘉久: 視神経萎

縮と末梢神経障害を伴った ARHSP の新規原因遺伝子の機能解析. 厚生労働科学研究費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班」(主任研究者: 佐々木秀直) 平成 23 年度班会議, 東京, 1.13, 2012

- 13) 畠山英之, 後藤雄一: 患者由来不死化筋芽細胞を用いたミトコンドリア病の病態解明に向けて. 厚生労働科学研究費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 23 年度班会議, 東京, 1.14, 2012

3. 疾病研究第三部

I 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、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, Yoon Hyung Shin (5.1 ~)
(科研費研究員)	安達直樹, 松尾淳子, 山本宜子, 古賀賀恵, 藤井崇
(客員研究員)	古田都, 尾関祐二, 樋口重和, 飯嶋良味, 千葉秀一, 鈴木喜晴 (8.1 ~)
(併任研究員)	三島和夫
(科研費研究補助員)	川本由実子, 木下裕紀子, 橋倉都, 田中治子, 大島淑子, 大部聡子
(科研費研究助手)	石田一希
(センター研究助手)	五十嵐愁子
(外来研究員)	Jalsrai Aldarmaa
(研究生/研究見習生)	寺石俊也, 野添健太 (~ 3.31), 宮崎球一 (~ 3.31), 篠山大明, 佐藤恵美 (~ 3.31), 武田英彦 (~ 3.31), 長島杏那 (~ 3.31), 渡辺詩織 (~ 3.31), 小川眞太郎, 元村祐貴 (~ 3.31), 藤井さやか, 遠藤あきよ (7.1 ~ 3.31), 飯干諒祐 (8.11 ~), 平石萌子 (8.11 ~) 大澤要介 (1.4 ~) 野上英 (~ 3.31) 内田由紀子 (9.1 ~) 富澤貴宏 (9.1 ~) 塚越菜緒子 (11.1 ~ 1.31) 友森貴裕 (~ 2.29)

II 研究活動及び研究紹介

1) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患やその中間表現型のリスク遺伝子を見出すために、SNPs解析や、培養細胞を用いた機能解析を行っている。また、樋口輝彦総長, 国立精神・神経医療研究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, 岡崎光俊医長, 野田隆政医師, 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2000名以上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、抗うつ薬の反応性を規定する遺伝子として全ゲノム解析結果からCUX1を発見したこと(Sasayama et al: Pharmacogenomics J, in press), うつ病のリスク遺伝子としてp75^{NTR}(Fujii et al. J Hum Genet)やABCB1(Fujii et al. J Psychiatr Res)を報告したこと, IL-1 β 遺伝子多型がストレス応答の指標であるDEX/CRHテストと関連すること(Sasayama et al. Behav Brain Funct), ABCA1遺伝子が統合失調症や脳構造体積(MRI)と関連することを示したこと(Ota et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry)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DEX/CRH 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、これまでに250を超える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、安定同位体を用いた呼気ガス検査を用いて、統合失調症ではフェニルアラニン代謝が低下していることを初めて明らかにした論文が受理された (Teraishi et al. *Transl Psychiatry*, in press), DEX/CRH テストでの非抑制が睡眠の質の低下に関する文が出版されたこと (Hori et al, *J Psychiatr Res*), 統合失調症では血漿中 IL-6 濃度が低下していることの報告 (Sasayama et al. *J Psychiatr Res*) などが主な成果である。

3) 精神疾患の栄養学的研究

精神疾患の病態における栄養学的側面については、これまで我が国では注目されてこなかったが、欧米では新たな治療戦略として注目されている。そこで、当研究部でも栄養学的検討を開始した。ヒトを対象とした研究では、精神疾患、特にうつ病患者の栄養学的調査を開始した (古賀研究員)。動物での検討では、緑茶成分であるテアニンの向精神薬作用に関する検討を行い、プレパルス抑制改善作用があることなどを発見した (Wakabayashi et al. *Psychopharmacology*)。

4) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境 (ストレス) による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析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、新たにマーモセットによる動物モデル作成に着手した。

5) 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、統合失調症様症状を惹起するフェンシクリジンの作用メカニズムについて、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)。今年度は、グルココルチコイドが BDNF による MAPK シグナルを抑制するのは Shp2 を介することを見出した論文 (Kumamaru et al. *FEBS Lett*), フェンシクリジンが BDNF の細胞外放出を抑制することを見出したこと (Adachi et al. *Cerebr Cortex*, in press) などが主な成果である。

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 (沼川, 安達, 功刀)
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当 (功刀, 沼川)
- 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)
- 4) 服部功太郎: 東京都精神保健福祉民間団体協議会運営委員会, 東京, 10.26, 2011
- 5) 服部功太郎, 太田深秀, 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 功刀浩: 北茨城市立病院震災こころのケア外来, 2012.2-, 北茨城市

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) The World Scientific Journal の editorial board (堀)

3. 論文審査

英文投稿論文査読多数 (功刀, 沼川, 堀, 篠山)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia. *Behav Brain Funct.* 6 : 8-2, 2012
- 2) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hashikura M, Amano N, Higuchi T, Kunugi H. More severe impairment of manual dexterity in bipolar disorder compared to unipolar major depression. *J Affect Disord.* 136:1047-1052. 2012
- 3) Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 30-37.,2012
- 4) Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Matsunaga S, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Serretti A, Correll CU, Iwata N. The CLOCK gene and mood disorders : a case-control study and meta-analysis. *Chronobiol Int.* 28 : 825-833.2011
- 5) Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, Kunugi H. Glucocorticoid suppresses BDNF-stimulated MAPK/ERK pathway via inhibiting interaction of Shp2 with TrkB. *FEBS Lett.* 585 : 3224-3228. 2011
- 6) Numakawa T, Yamamoto N, Chiba S, Richards M, Ooshima Y, Kishi S, Hashido K, Adachi N, Kunugi H. Growth factors stimulate expression of neuronal and glial miR-132. *Neurosci Lett.* 505 : 242-247. 2011
- 7) Hattori K, Tanaka H, Yamamoto N, Teraishi T, Hori H, Kinoshita Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kunugi H. Blood CADPS2 Δ Exon3 expression is associated with intelligence and memory in healthy adults. *Biol Psychol.* 89 : 117-22. 2012
- 8) Fujii T, Yamamoto N, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Hashikura M, Tatsumi M, Okamoto N, Higuchi T, Kunugi H. Support for association between the Ser205Leu polymorphism of p75(NTR) and major depressive disorder. *J Hum Genet.* 56 : 806-809. 2011
- 9) Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y. Positive association of phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 156B : 850-858. 2011
- 10) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Amano N, Kunugi H. Association of cognitive performance with interleukin-6 receptor Asp358Ala polymorphism in healthy adults. *J Neural Transm.* 119 : 313-318. 2012
- 11) Wakabayashi C, Numakawa T, Ninomiya M, Chiba S, Kunugi H. Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine. *Psychopharmacology (Berl).* 219 : 1099-

1109. 2012

- 12) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Iijima Y, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Possible association between Interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct.* 16 : 7:35. 2011
- 13) Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H. A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35 : 1877-1883. 2011
- 14) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H. Relationships between season of birth, schizotypy, temperament, character and neurocognition in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 195 : 69-75, 2012
- 15) Sasayama D, Hori H, Iijima Y, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Fujii T, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Modulation of cortisol responses to the DEX/CRH test by polymorphisms of the interleukin-1beta gene in healthy adults. *Behav Brain Funct.* 5 : 7:23. Jul ,2011
- 16) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Fujii T, Hattori K, Ishikawa M, Kunugi H. Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test. *The Open Neuropsychopharmacology Journal* 5 : 18-24, 2012
- 17) Wakabayashi C, Kiyama Y, Kunugi H, Manabe T, Iwakura Y. Age-dependent regulation of depression-like behaviors through modulation of adrenergic receptor α_1A subtype expression revealed by the analysis of interleukin-1 receptor antagonist knockout mice. *Neuroscience.* 192 : 475-484.2011
- 18) Sasayama D, Wakabayashi C, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 45 : 1439-1444. 2011
- 19) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Association of interleukin-1 β genetic polymorphisms with cognitive performance in elderly females without dementia. *J Hum Genet.* 56 : 613-616, 2011
- 20) Hattori K, Tanaka H, Wakabayashi C, Yamamoto N, Uchiyama H, Teraishi T, Hori H, Arima K, Kunugi H. Expression of Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2 is increased in the brains of schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15:35 : 1738-1743 ,2011
- 21) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology.*36 : 1921-1931, 2011
- 22) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Ozeki Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Higuchi T, Kunugi H. Poor sleep is associated with exaggerated cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test in a non-clinical population. *J Psychiatr Res.* 45 : 1257-1263, 2011
- 23) Hori H, Teraishi T, Ozeki Y, Hattori K, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita

- Y, Higuchi T, Kunugi H. Schizotypal personality in healthy adults is related to blunted cortisol responses to the combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test. *Neuropsychobiology*. 63 : 232-241. 2011
- 24) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hashikura M, Koga N, Okamoto N, Sakamoto K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Difference in Temperament and Character Inventory scores between depressed patients with bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 132 : 319-324, 2011
- 25) Takata A, Kim SH, Ozaki N, Iwata N, Kunugi H, Inada T, Ujike H, Nakamura K, Mori N, Ahn YM, Joo EJ, Song JY, Kanba S, Yoshikawa T, Kim YS, Kato T. Association of ANK3 with bipolar disorder confirmed in East Asia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 156B : 312-315. ,2011
- 26) Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N. SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population : an association study. *Genes Brain Behav*. 10 : 257-263, 2011
- 27) 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
- 28) Ota M, Obu S, Sato N, Asada T. Neuroimaging study in subjects at high risk of psychosis revealed by the Rorschach test and first-episode schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*. 23 : 125-131, 2011

(2) 著書

- 1) 功刀浩:Trk.「ストレス科学辞典」(日本ストレス学会,パブリックヘルスリサーチセンター監修),実務教育出版,東京,p.768,2011
- 2) 功刀浩:腫瘍壊死因子。「ストレス科学辞典」(日本ストレス学会,パブリックヘルスリサーチセンター監修),実務教育出版,東京,p.455,2011
- 3) 功刀浩:統合失調症の薬理・生化学的仮説. TEXT 精神医学第4版(加藤進昌,神庭重信,笠井清登編),南山堂,東京,pp.256-257,2012.
- 4) 功刀浩:プレパルスインヒビションの施行法と精神疾患の診断.(三國雅彦,福田正人,功刀浩編)「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」新興医学出版,東京,pp.70-76,2012
- 5) 篠山大明,服部功太郎,功刀浩:精神疾患における血中タンパク質やアミノ酸濃度.(三國雅彦,福田正人,功刀浩編)「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」新興医学出版,東京,pp.210-217,2012
- 6) 堀弘明,功刀浩:「視床下部・下垂体・副腎系機能検査法と精神疾患」.精神疾患診断のための脳形態・機能検査法,編集:三國雅彦,福田正人,功刀浩.新興医学出版社,東京,pp 91-100,2012

(3) 総説

- 1) 功刀浩:精神疾患と食生活,生活習慣(連載:心理臨床家のための脳科学講義12).臨床心理学11(3):397-404,2011

- 2) 功刀造：精神栄養学入門：うつは食事で予防できるの？栄養と料理 77 (5)：81-89, 2011
- 3) 功刀造：精神栄養学入門 2：アルツハイマー病は食事で予防できるの？前編. 栄養と料理 77 (9)：89-96, 2011
- 4) 功刀造：精神栄養学入門：アルツハイマー病は食事で予防できるの？後編. 栄養と料理 77 (10)：88-95, 2011
- 5) 功刀造：うつ病にパーキンソン病薬？日経ドラッグインフォメーション 2012年2月号, p.58,2012
- 6) 功刀造：心の病と食生活とのかかわり, エビデンス急増中. 栄養と料理 78 (1)：180-181, 2012
- 7) 功刀造：糖尿病とうつ病による負のスパイラル. 栄養と料理 78 (2)：180-181, 2012.
- 8) 功刀造：過敏性腸症候群のおなかの中でなにが起きているのか！？栄養と料理 78 (3)：180-181, 2012
- 9) 功刀造：ドパミン受容体作動薬とうつ病. 内分泌・糖尿病・代謝内科 34 (2)：169-175, 2012
- 10) 服部功太郎, 寺石俊也, 篠山大明, 功刀造：脳脊髄液 (CSF) からみた統合失調症のモノアミン代謝産物の解析. 精神科治療学 26 (12) 1557-1563, 2011.
- 11) Numakawa T, Richards M, Adachi N, Kishi S, Kunugi H, Hashido K.:MicroRNA function and neurotrophin BDNF. Neurochem. Int. 59:551-558, 2011
- 12) Numakawa T, Matsumoto T, Numakawa Y, Richards M, Yamawaki S, Kunugi H. :Protective action of neurotrophic factors and estrogen against oxidative stress-mediated neurodegeneration. J. Toxicol, 2011
- 13) 沼川忠広, 岸宗一郎, 橋戸和夫, 功刀造：神経特異的 microRNA と神経伝達 Function of brain specific microRNA and neurotransmission. 学研メディカル秀潤社『細胞工学』

(4) その他

- 1) 功刀造 (解説)：ふだんの食事で「うつ」を防ぐ. 栄養と料理 78 (5)：24-39, 2012.
- 2) 功刀造, 堀弘明, 千葉秀一, 沼川忠広：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. 精神薬療研究年報第 44 集, 51-52, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kunugi H：Differentiation between schizophrenia and depression by multiple intermediate phenotypes. University of Melbourne and NCNP joint symposium, Tokyo, 10.31,2011
- 2) 功刀造：ストレスとうつ病の脳科学. 第 4 回脳プロ公開シンポジウム「健やかな脳を保つために－最新の脳科学研究からわかったこと」, 東京, 2.4,2012
- 3) 功刀造：「気分障害におけるグルコルチコイド, BDNF, ドパミンについて」, 湯島精神科セミナー特別講演, 東京, 11.11, 2011
- 4) 功刀造：仮説 ドーパミンうつ病. シンポジウム「ドーパミンからみる高齢者うつ病」第 26 回日本老年精神医学会, 東京, 6.16, 2011
- 5) 功刀造：DEX/CRH テストとプレバルスインヒビションテストによる精神疾患の類型化. シンポジウム「精神疾患の客観的診断法の開発」第 28 回日本医学会総会, CD - ROM, Web 登録による発表.
- 6) 功刀造, 堀弘明, 沼川忠広：視床下部・下垂体・副腎系とうつ病：最近の知見 (シンポジウム：

うつ病の最先端脳科学的研究とその臨床応用), 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 10.28, 2011

- 7) 功刀浩:「ストレスを乗り越えるための食生活・栄養」江北保健総合センター食生活講演会, 東京, 9.4, 2011
- 8) 沼川忠広: 神経栄養因子とストレスホルモンの相互作用における細胞・分子生物学的解析, 武蔵野大学招待講演, 武蔵野大学, 2.13, 2012
- 9) 沼川忠広: 神経機能を変化させる神経栄養因子/ストレスの分子生物学的解析, 東邦大学招待講演, 東邦大学理学部, 3.29, 2012

(2) 国際学会

- 1) Kunugi H, Hori H: Efficacy of a dopamine receptor agonist, pramipexole, in treatment resistant depression: an open study. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology(AsCNP), Korea, 9.23-24, 2011
- 2) Ozeki Y, Fujii K, Okayasu H, Okuri Y, Hori H, Horie M, Kunugi H, Shimoda K: QTc interval in drug naïve schizophrenic patients. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology(AsCNP), Korea, 9.23-24, 2011
- 3) Sasayama D, Wakabayashi C, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H: Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Korea, 9.23-24, 2011
- 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the *RELA* gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology(AsCNP), Korea, 9.23-24, 2011
- 5) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the *RELA* gene are associated with schizophrenia and their startle responses. XIXth World Congress of Psychiatric Genetics, Washington DC.9.10-14, 2011
- 6) Sasayama D, Wakabayashi C, Iijima Y, Fujii T, Tatsumi M, Kunugi H: Polymorphisms of the interleukin-6 receptor gene and plasma levels of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in schizophrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research (ICOSR), Colorado, USA, 4.6, 2011.
- 7) Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Fujii T, Tanaka H, Kunugi H: Analyses of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia and depression, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), Korea, 9.23-24, 2011
- 8) Hattori K, Tanaka H, Wakabayashi C, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Teraishi T, Arima K, Kunugi H: Analyses of Fyn-tyrosine kinase and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the post-mortem brains of schizophrenia, 13th International Congress on Schizophrenia Research, 4.2-6, 2011
- 9) Numakawa T, Adachi N, Chiba S, Ooshima Y, Hashido K, Kunugi H: Negative Effect of Glucocorticoids on Neuronal Function of Brain-derived Neurotrophic Factor. BIT's 5th

Anniversary of PepCon-2012,China, 3.23-25,2012

- 10) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H : Phencyclidine-Induced Synaptic Loss via Inhibition of BDNF Secretion in Cultured Cortical Neurons. BIT' s 5th Anniversary of PepCon-2012, China, 3.23-25,2012
- 11) Kishi S, Numakawa T, Adachi N, Kunugi H, Hashido K : Possible Involvement of miRNA-132 in Neuronal Function of Brain-derived Neurotrophic Factor. BIT' s 5th Anniversary of PepCon -2012, China, 3.23-25,2012
- 12) Furuta M, Numakawa T, Chiba S, Ninomiya M, Yu Kajiya Y, Funabashi T, Akema T , Kunugi H :Estrogen receptor α -and BDNF-mediated Intracellular signaling in anxiety- and depression-like behaviors in postpartum rats. Society for Neuroscience 2011, Washinton D.C,11.12-16,2011
- 13) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Ishikawa M, Higuchi T, Kunugi H : Elevated cortisol levels and cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia as revealed by the dexamethasone suppression test. International Congress on Schizophrenia Research, Colorado, 4.4, 2011.

(3) 一般学会

- 1) 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 田中治子, 吉田寿美子, 功刀浩 : 統合失調症髄液中アミン代謝産物の解析, 第 33 回生物学的精神医学会, 東京, 5.21-22, 2011
- 2) 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 吉田寿美子, 功刀浩 : 気分障害脳脊髄液中アミン代謝産物の解析, 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 7.15-16, 2011.
- 3) 服部功太郎, 寺石俊也, 篠山大明, 吉田寿美子, 岡本長久, 石川正憲, 有馬邦正, 功刀浩 : 統合失調症髄液中アミン代謝産物の解析, 札幌, 7.18-19, 2011
- 4) 岸宗一郎, 沼川忠広, 安達直樹, 水野英哉, 功刀浩, 橋戸和夫 : BDNF 依存的 miR-132 の発現増加へのグルココルチコイドの抑制的作用, 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 7.15-17,2011
- 5) Numakawa T, Adachi N, Chiba S, Oshima Y, Hashido K, Kunugi H : Preventive effect by growth factors in suppression in neurotransmitter release after chronic glucocorticoid. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17,2011
- 6) Furuta M, Numakawa T, Chiba S, Ninomiya M, Kajiya Y, Funabashi T, Akema T, Kunugi H : BDNF- and estrogen receptor α -mediated intracellular signaling in anxiety- and depression-like behaviors in postpartum rats. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17,2011
- 7) 安達直樹, 沼川忠広, 熊丸絵美, 伊丹千晶, 千葉秀一, 飯島良味, Mistu Richards, 仙波りつ子, 功刀浩 : Possible involvement of dysfunction in BDNF function following phencyclidine exposure. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011
- 8) 若林千里, 沼川忠広, 二宮碧, 千葉秀一, 功刀浩 : Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in l-theanine.L-theanine の統合失調症治療に対する有用性の検討, . 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17,2011
- 9) 山本宜子, 沼川忠広, 安達直樹, 千葉秀一, 岸宗一郎, 橋戸和夫, 功刀浩 : Brain-specific microRNA-132 induction by growth factors in cortical neurons. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011

- 10) 大島淑子, 沼川忠広, 千葉秀一, 古田都, 安達直樹, 功刀浩 : Reduction in BDNF-induced neurotransmitter release in cultured cortical neurons from intrauterine growth retardation rats. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17,2011
- 11) 岸宗一郎, 沼川忠広, 安達直樹, 水野英哉, 功刀浩, 橋戸和夫 : Interaction between miRNA-132 function and ERK signalings in BDNF-mediated synaptic function. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011
- 12) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H : Suppression of BDNF secretion contributes to the phencyclidine-induced synaptic dysfunction. Suppression of BDNF secretion contributes to the phencyclidine-induced synaptic dysfunction. 第 54 回日本神経化学会大会, 金沢, 9.26-28, 2011
- 13) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Himi T, Kunugi H : Changes in emotional behaviors and the action of brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex after exposure to chronic restraint stress. 第 54 回日本神経化学会大会, 金沢, 9.26-28,2011
- 14) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards M, Wakabayashi C, Himi T, and Kunugi H : Alteration by chronic restraint stress in anxiety- and depression-like behaviors, glucocorticoid receptor expression and BDNF-dependent neuronal function. 第 32 回内藤コンファレンス (Biological Basis of Mental Functions and Disorders) こころの機能と疾患の分子機構, 山梨, 10.18-21, 2011
- 15) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H : Phencyclidine-induced Synapse Loss through Impairment of BDNF Function in Cortical Neurons. 第 32 回内藤コンファレンス (Biological Basis of Mental Functions and Disorders) こころの機能と疾患の分子機構, 山梨, 10.18-21, 2011
- 16) 太田深秀, 石川正憲, 佐藤典子, 功刀浩 : MRI を用いた統合失調症と大うつ病性障害の判別分析, 第七回日本統合失調症学会, 名古屋, 3.16-17, 2012
- 17) 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 松尾淳子, 川本由実子, 木下裕紀子, 服部功太郎, 樋口輝彦, 功刀浩 : 視床下部・下垂体・副腎系とうつ病スペクトラム. 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 7.15, 2011
- 18) 堀弘明, 太田深秀, 寺石俊也, 篠山大明, 尾関祐二, 石川正憲, 服部功太郎, 功刀浩 : 薬物負荷試験を用いた統合失調症と統合失調症型パーソナリティにおける視床下部・下垂体・副腎系機能の検討. 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌, 7.19, 2011
- 19) 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 松尾淳子, 川本由実子, 木下裕紀子, 功刀浩 : 統合失調症と統合失調型パーソナリティの連続性の検証. 第 31 回日本精神科診断学会, 松本, 11.19, 2011.
- 20) Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Hashikura M, Tatsumi M, Okamoto N, Higuchi T, Kunugi H (2011) The functional polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and susceptibility to develop major depressive disorder. 第 34 回日本分子生物学会, 横浜, 12.13-16, 2011
- 21) Fujii T, Yamamoto N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H. (2011) 大うつ病性障害における p75NTR 遺伝子のミスセンス多型 Ser205Leu の解析. 第 34 回日本神経科学会, 横浜, 9.14-17, 2011
- 22) 堀弘明, 松尾淳子, 寺石俊也, 篠山大明, 川本由実子, 木下裕紀子, 服部功太郎, 橋倉都, 樋口

- 輝彦, 功刀浩: 統合失調症の遺伝負因と統合失調型パーソナリティは, 双極 II 型障害・大うつ病性障害患者の認知機能に影響を与える. 第 7 回日本統合失調症学会, 名古屋, 3.16, 2012 (学会奨励賞受賞)
- 23) 篠山大明, 服部功太郎, 田中治子, 有馬邦正, 功刀浩: 統合失調症における髄液中インターロイキン-6 濃度. 第 7 回日本統合失調症学会, 名古屋, 3.16, 2012
 - 24) 篠山大明, 堀弘明, 寺石俊也, 服部功太郎, 太田深秀, 松尾淳子, 川本由実子, 木下裕紀子, 天野直二, 功刀浩: Temperament and Character Inventory (TCI) を用いた単極性うつ病と双極 II 型障害との鑑別. 第 31 回日本精神科診断学会, 松本, 11.19, 2011
 - 25) 功刀浩, 古賀賀恵, 佐々木 敏, 堀弘明, 服部功太郎: うつ病患者の栄養学的検討第 33 回日本臨床栄養学会総会第 32 回日本臨床栄養協会総会第 9 回大連合大会, 東京, 10.28, 2011
 - 26) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京, 10.27, 2011
 - 27) 尾関祐二, 藤井久彌子, 岡安寛明, 大栗有美子, 堀弘明, 大類方巳, 堀江稔, 功刀浩, 下田和孝: 抗精神病薬を服用していない統合失調症患者における QT 間隔の特徴. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 10.28, 2011
 - 28) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. Neuroscience2011 第 34 回日本神経科学大会 9.17, 2011
 - 29) 沼川忠広, 安達直樹, 功刀浩: 神経栄養因子 BDNF と HPA 系のクロストーク (Crosstalk between neurotrophin BDNF and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis). 第 54 回日本神経化学学会大会, 金沢, 9.26-28, 2011
 - 30) 篠山大明, 堀弘明, 服部功太郎, 天野直二, 樋口輝彦, 功刀浩: インターロイキン-1 β 遺伝子と視床下部-下垂体-副腎皮質系. 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 7.15, 2011
 - 31) 功刀浩, 古賀賀恵, 堀弘明, 服部功太郎, 佐々木敏, 吉田寿美子, 樋口輝彦 (レビュー講演): うつ病の精神栄養学. 第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 7.15, 2011
 - 32) 藤井久彌子, 尾関祐二, 岡安寛明, 大栗有美子, 堀弘明, 大類方巳, 堀江稔, 功刀浩, 下田和孝: 抗精神病薬未服用統合失調症患者における QT 間隔の検討. 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌, 7.18, 2011
 - 33) 藤井さやか, 太田深秀, 佐藤典子, 石川正憲, 功刀浩: 健常女性における感覚・運動ゲーティングの脳画像研究. 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌, 7.18, 2011
 - 34) 篠山大明, 若林千里, 飯嶋良味, 藤井崇, 石川正憲, 巽雅彦, 有馬邦正, 功刀浩: 統合失調症におけるインターロイキン-6 および可溶性インターロイキン-6 受容体の血漿濃度とインターロイキン-6 受容体遺伝子多型との関連. 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌, 7.19, 2011
 - 35) 太田深秀, 佐藤典子, 中田安浩, 根本清貴, 大西隆, 守口善也, 橋本亮太, 功刀浩: Voxel based morphometry をもちいた統合失調症と健常人の判別分析. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011

- 36) 藤井さやか, 太田深秀, 佐藤典子, 石川正憲, 功刀浩: 健常女性における sensorimotor gating 障害と局所脳関連の解析. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011
- 37) 岡久祐子, 功刀浩, 高木学, 児玉匡史, 氏家寛: 白血病阻害因子遺伝子は統合失調症および作業記憶に関連する (Leukemia inhibitory factor gene is associated with schizophrenia and working memory function). 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011
- 38) 篠山大明, 堀弘明, 岡本長久, 有馬邦正, 天野直二, 樋口輝彦, 功刀浩: インターロイキン-1 β 遺伝子多型がデキサメサゾン/CRH 負荷試験に与える影響. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011
- 39) 尾関祐二, 藤井久彌子, 岡安寛明, 大栗有美子, 堀弘明, 大類方巳, 堀江稔, 功刀浩, 下田和孝: 統合失調症患者における QT 間隔の特徴. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011
- 40) 田中治子, 服部功太郎, 山本宜子, 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 木下裕紀子, 松尾淳子, 川本由実子, 功刀浩: 血中 CADPS2 Δ Exon3 発現は健常人の認知・記憶低下と関連する. (Blood CADPS2 \square Exon3 expression was correlated with intelligence, memory and personality in healthy adults.) 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5.22, 2011

(4) その他

- 1) 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 23 年度障害者対策総合研究成果発表会 (精神分野), 東京, 2.7, 2012
- 2) 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. 厚生労働科学研究障害者対策総合研究報告会, 東京, 2.7, 2011

3. 班会議発表

- 1) 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「生涯健康脳」(拠点長水澤英洋) 分科会, 東京, 5.7, 2011
- 2) 功刀浩, 小川眞太郎: 高次脳機能障害モデルマーマーモセットの開発. 精神神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(研究代表者 一戸紀孝), 東京, 7.4, 2011
- 3) 功刀浩, 松尾淳子, 篠山大明, 堀弘明: 多次元客観指標を用いた精神医学的障害の早期発見と早期介入: 児童期から成人期への連続性・不連続性の解明. 精神神経疾患研究開発費「精医学的障害の早期発見と早期介入: 児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究」(研究代表者 神尾陽子), 東京, 12.12, 2011
- 4) 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: 重症統合失調症における MRI を用いた生物学的特徴について. 「統合失調症患者の診断, 治療法の開発に関する研究」(主任研究者 安西信雄) 平成 23 年報告会, 東京, 12.13, 2011
- 5) 堀弘明, 古賀賀恵, 功刀浩: 精神科領域での睡眠障害と診断システムの構築に関する研究. 精神神経疾患研究開発費「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」(研究代表者 三島和夫), 東京, 12.13, 2011
- 6) 小川眞太郎, 功刀浩: 高次脳機能障害モデルマーマーモセットの開発. 精神神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(研究代表者 一戸紀孝), 東京, 12.19, 2011
- 7) 篠山大明, 堀弘明, 飯嶋良味, 寺石俊也, 服部功太郎, 太田深秀, 藤井崇, 樋口輝彦, 功刀浩: IL-1 β 遺伝子と精神疾患, およびその中間表現型との関連研究. 精神・神経疾患研究開発費 (21 委-6)「精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの構築及び病因病態の解明に関する研究」班 (主任研究者 後藤雄一), 報告会, 東京, 1.7, 2012,

- 8) 太田深秀, 石川正憲, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症の生物学的指標についての検討. 精神・神経疾患研究開発費 (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」班 (主任研究者 功刀浩), 報告会, 東京, 1.20, 2012
- 9) 篠山大明, 服部功太郎, 若林千里, 寺石俊也, 田中治子, 吉田寿美子, 有馬邦正, 功刀浩: 統合失調症の血液・髄液におけるインターロイキン - 6 の上昇. 精神・神経疾患研究開発費 (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」班 (主任研究者 功刀浩), 報告会, 東京, 1.20, 2012

V. 競争的研究費

- 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 「睡眠医療及び睡眠研究用プラットフォームの構築に関する研究」功刀浩 (分担)
- 8) 精神・神経疾患研究開発費 「精神医学的障害の早期発見と早期介入: 児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究」功刀浩 (分担)
- 9) 精神・神経疾患研究開発費 「高次脳機能障害の生物学的基盤」功刀浩 (分担)
- 10) 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・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」功刀浩 (分担)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)

- 18) 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)
- 19) 厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合 研究事業)「動脈ラベル標識法 (ASL) を用いた精神疾患の脳画像解析法の確立」太田深秀 (代表)
- 20) 平成 24 年科学研究費助成事業若手 B 「統合失調症におけるメチルフェニデート過敏性研究」太田深秀 (代表)
- 21) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「統合失調症と統合失調症型人格との連続性の検証」堀弘明 (代表)
- 22) 学術研究助成基金助成金 若手研究 (B)「ABC トランスポーターファミリーが精神疾患に及ぼす役割について」藤井崇 (代表)

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的予防・治療法を開発することを目標に研究を行なっている。神経変性疾患については細胞死だけでなく神経機能不全の重要性が指摘されている。神経機能不全の成立には神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性の破綻が想定され、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。教育面では山田が当部での研究が認められ早稲田大学より学位を授与されるなど着実な進展が認められた。部員個々に対しては、独立行政法人化に伴うミッションに関し、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、などの点から議論を行い、意識改革を実施した。

平成24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, 向井洋平, 古澤嘉彦, 天野智文;流動研究員 畑中悠佑, 山田大輔;客員研究員 金子尚弘, 宮島萌子;科研費研究員 藤掛伸宏, ポピエル ヘレナ 明子, 鈴木マリ;科研費研究補助員 藤田寛美, ピーターコッペンスタイナー;科研費研究助手 岡田知子, 菊地寿枝, 村上美和子, 紺谷千穂;外来研究員 武内敏秀;研究生 李珩, 和田恵津子, 岩井孝志, 神谷裕子, 樽松文字, 後藤章子, 斉藤勇二, 竹尾仁良, 長嶺聖史, 山根宏志, 山田美佐, 富山健一, 杉山梓, 古田晶子, 牧野祐哉, 橋本富男, 佐藤宏匡, 佐野輝典, 川添僚也, 石黒太郎, 藤原悠紀, 白寧, 高橋光里;研究見習生 浅羽研亮, 向野佳奈子, 五領田小百合, 大橋正誠;センター研究助手 志鎌昌子, 原佳子, 三田幸子

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、脳科学研究戦略推進プログラムなど競争的原理に基づく外部研究資金を部長、室長、あるいは若手研究者複数が申請・獲得し、研究を展開した。以下に記すように先進的な研究成果が上がっただけでなく、新たな研究分野の開拓も実施した。

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・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については、その細胞外分泌、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、gad

マウスを用い、UCH-L1 が正常な軸索輸送やシナプス・スパイン形成に必要であることを見いだした。他方、新規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、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した。様々な神経変性疾患モデルショウジョウバエのバンクの構築を開始し、国内外に共同研究を展開した。さらに生体側の防御メカニズムとして、分子シャペロンの細胞外分泌による非細胞自立的なタンパク質恒常性（プロテオスターシス）維持機構を見出した。また、2光子レーザー顕微鏡を用いた *in vivo* ライブイメージングによる疾患モデルマウスのシナプス異常、グリア-ニューロン-微小血管相互作用の解析を開始した。予防・治療法開発については、構造生物学的研究を展開するとともに、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の中から既に医薬品認可を受けている化合物に着目し、疾患モデルマウスに対する有効性の検証を行っている。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が進められ、さらに長年の生殖工学的研究から遂に遺伝子改変マーマセット作製技術の確立が神経研究所各部との協働で果たされた。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。今年度の成果として、健全な脳機能の発達に必要な神経基盤についての研究では、これまで用いて来たマウスに加え霊長類であるマーマセットも使用して研究を行った。その結果、マーマセット扁桃体（情動中枢）の発達はげっ歯類よりかなり早いことを見いだした。このことは、マーマセットの脳神経回路が母体中で機能している可能性を示唆する。また、マウス扁桃体の生後発達についての研究では、神経伝達物質 GABA の機能が興奮性から抑制性にスイッチされる時期が母体又は胎仔へのストレスで変化する可能性を検討する研究を開始した。さらに、健全な脳機能を維持するための研究として、恐怖記憶のトラウマ化軽減に有効性が期待される食品サプリメントの開発を行い特許出願した。この食品サプリメントの恐怖記憶軽減作用は脂質メディエータであるエンドカンナビノイドにより仲介されることを突き止めた。作用メカニズムの判明している食品サプリメントとして、実用化に向けた臨床研究を視野に入れつつある。

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）活気溢れた雰囲気を形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーマ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

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、一般市民へのアウトリーチ活動を行うとともに、脳科学研究者を対象にしたシンポジウムなどで講演した（詳細は IV. 参照）。専門教育面、研修に関しても、学会シンポジウム等での招待講演（IV.

参照), 派遣大学院生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 CREST 領域アドバイザー, 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, Frontiers Molecular Neuroscience の Editorial Board Member を務めた。関口は文科省科研費基盤研究代表者, 精神・神経疾患研究開発費分担研究者, 日本不安障害学会誌編集委員, 早稲田大学客員准教授, 永井は文科省基盤研究, 挑戦的萌芽研究の代表者, 文科省科研費特定領域, 新学術領域公募研究の代表者, 厚労科研費研究班, 精神・神経疾患研究開発費, CREST, 脳科学研究戦略推進プログラムの分担研究者, 神経化学会評議員, 臨床ストレス応答学会幹事, 認知症学会基礎推進委員, PLoS ONE の Academic Editor, 株田は精神・神経疾患研究開発費分担研究者, 文科省若手研究代表者, 公益信託「生命の彩」ALS 研究助成基金研究代表者を務めた。部長・室長・流動研究員等が個別に Structure, PLoS ONE, Psychoneuroendocrinology, GLIA, Autophagy, J Pharm Bioallied Sci, FEBS Lett, Brain Res, Neurosci Res, Neurochem Int, Neurosci Lett, など 10 誌以上の科学専門誌へ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 4 報の論文を著した。職務発明については 1 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) Nishimoto M, Miyakawa H, Wada K, Furuta A : Activation of the VIP/VPAC2 system induces reactive astrocytosis associated with increased expression of glutamate transporters. Brain Res 1383 : 43-53, 2011.
- 2) Higashi S, Moore DJ, Minegishi M, Kasanuki K, Fujishiro H, Kabuta T, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H, Wada K, Iseki E : Localization of MAP1-LC3 in vulnerable neurons and Lewy bodies in brains of patients with dementia with Lewy bodies. J Neuropathol Exp Neurol 70(4) : 264-280, 2011.
- 3) Saitoh A, Sugiyama A, Nemoto T, Fujii H, Wada K, Oka J, Nagase H, Yamada M : The novel δ opioid receptor agonist KNT-127 produces antidepressant-like and antinociceptive effects in mice without producing convulsions. Behav Brain Res 223(2) : 271-279, 2011.
- 4) Konya C, Hatanaka Y, Fujiwara Y, Uchida K, Nagai Y, Wada K, Kabuta T : Parkinson's disease-associated mutations in α -synuclein and UCH-L1 inhibit the unconventional secretion of UCH-L1. Neurochem Int 59(2) : 251-258, 2011.
- 5) Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T : PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration. J Tissue Eng Regen Med 5(10) : 823-830, 2011.
- 6) Hou IC, Suzuki C, Kanegawa N, Oda A, Yamada A, Yoshikawa M, Yamada D, Sekiguchi M, Wada E, Wada K, Ohinata K : β -lactotensin derived from bovine β -lactoglobulin exhibits anxiolytic-like activity as an agonist for neurotensin NTS(2) receptor via activation of dopamine D(1) receptor in mice. J Neurochem 119(4) : 785-790, 2011.

- 7) Takamatsu I, Sekiguchi M, Yonamine R, Wada K, Kazama T : The effect of a new water-soluble sedative-hypnotic drug, JM-1232(-), on long-term potentiation in the CA1 region of the mouse hippocampus. *Anesth Analg* 113(5) : 1043-1049, 2011.
- 8) Chu KY, Li H, Wada K, Johnson JD : Uchl1 is required for β -cell survival and function in prediabetic lipotoxic conditions. *Diabetologia* 55 : 128-140, 2012.
- 9) Pfeffer M, Plenzig S, Gispert S, Wada K, Korf HW, von Gall C : Disturbed sleep/wake rhythms and neuronal cell loss in lateral hypothalamus and retina of mice with a spontaneous deletion in the ubiquitin c-terminal hydrolase L1 gene. *Neurobiol Age* 33 : 393-403, 2012.
- 10) Xilouri M, Kyratzi E, Pitychoutis PM, Papadopoulou-Daifoti Z, Perier C, Vila M, Maniati M, Ayse Ulusoy A, Kirik D, David S, Park DS, Wada K, Stefanis L : Selective Neuroprotective Effects of the S18Y Polymorphic Variant of UCH-L1 in the dopaminergic system. *Hum Mol Genet* 21 : 874-879, 2012.
- 11) Zhang M, Deng Y, Luo Y, Zhang S, Zou H, Cai F, Wada K, Song W : Control of BACE1 and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *J Neurochem* 120 : 1129-138, 2012.
- 12) Sun H, Satake W, Zhang C, Nagai Y, Tian Y, Fu S, Yu J, Qian Y, Qian Y, Chu J, Toda T : Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* 56(4):330-334, 2011.
- 13) Rao SM, Auger JL, Gaillard P, Weissleder R, Wada E, Torres R, Kojima M, Benoist C, Mathis D, Binstadt BA : The neuropeptide neuromedin U promotes autoantibody-mediated arthritis. *Arthritis Res Ther* 14 : R29, 2012.

(2) 著書

- 1) 和田圭司 : 初めて疾患モデルマウスを手にした若手研究者へ. 山村研一, 若菜茂晴編「論文ができてしまう! 疾患モデルマウス表現型解析指南」, 中山書店, 東京, pp140-144, 2011.
- 2) 関口正幸, 和田圭司 : Mdx マウス・ニューロテンシン受容体欠損マウス, 疾患モデルの作製と利用・脳・神経疾患 (series モデル動物利用マニュアル). エル・アイ・シー, 東京, pp195-204, 2011.

(3) 総説

- 1) Popiel H A, Burke JR, Strittmatter WJ, Oishi S, Fujii N, Takeuchi T, Toda T, Wada K, Nagai Y : The aggregation inhibitor peptide QBP1 as a therapeutic molecule for the polyglutamine neurodegenerative diseases. *J Amino Acids* 2011 : 265084, 2011.
- 2) 和田恵津子, 和田圭司 : 子の脳発達に影響を及ぼす母体環境. *医学のあゆみ* 239, 676-681, 2011.
- 3) 和田恵津子, 和田圭司 : ボンベシン様ペプチド. *Clinical Neuroscience* 30, 218-219, 2012.
- 4) 関口正幸 : 恐怖応答消去学習のニューロン回路. *細胞工学* 30(5) 488-492, 2011.
- 5) 関口正幸 : 経験と時間に依存した Fear Circuit の再構成. *分子精神医学* 11(2)57-59, 2011.
- 6) 永井義隆, 藤掛伸宏 : ショウジョウバエモデルから解明された TDP-43 プロテノパチーの分子病態. *Dementia Japan* 25 : 129-136, 2011.

- 7) 永井義隆, 貫名信行: QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解. 臨床神経学 51: 1108-1110, 2011.
- 8) 藤掛伸宏, 長野清一, 永井義隆: ショウジョウバエなど小動物を用いた筋萎縮性側索硬化症モデル. 神経内科 76: 266-274, 2012.

(4) その他

- 1) 関口正幸, 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司: 不安関連障害の治療薬, 特願 2011-143753. 6.29, 2011.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 中枢神経系—神経症状のようなものを見つけたときにどうするか: 論文化への道標—. 第 58 回日本実験動物学会総会, 東京, 5.25-27, 2011.
- 2) 和田圭司: 神経変性疾患と脱ユビキチン化酵素 UCH-L1. 第 40 回城南神経懇話会, 東京, 6.30, 2011.
- 3) 和田圭司: 神経変性疾患を防ぐ: 治療から予防へ. 第 13 回 応用薬理シンポジウム, 千葉, 9.3-4, 2011.
- 4) 和田圭司: マウス母体の高脂肪食摂取が仔の脳機能に及ぼす影響について. 第 27 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会, 神戸, 11.11-12, 2011.
- 5) 和田圭司: これからの脳科学・栄養から見た脳とこころの健康. 第 4 回生物学・化学・情報科学融合のための戦略的先進理工学研究基盤の形成支援事業シンポジウム「ライフイノベーション創出に向けたフュージョンバイオテクノロジー展開」・F B T 基盤を活用する組織連携にむけて, 東京, 1.21, 2012.
- 6) Wada K: A Good mind creates good research. Good research raises a good mind-Suggestion from a senior neuroscientist, NRF-JSPS Asian Science Seminar 2012 New Perspectives in the Neuroscience of Psychiatric and Neurological Disorders, Seoul Korea, 2.13-17, 2012.
- 7) 和田圭司: 神経変性疾患の予防をめざして: 脳—臓器間ネットワークからの解析, 大阪大学蛋白質研究所セミナー 神経疾患の克服に向けて, 大阪, 3.1-2, 2012.
- 8) 関口正幸: 恐怖記憶の脳科学. 国際ストレス科学シンポジウム, 東京, 11.23, 2011.
- 9) 関口正幸: 条件性恐怖記憶と不飽和脂肪酸バランス. 第 153 回日本獣医学会「神経生理学研究の挑戦: 動物の情動行動の謎を解く」, さいたま, 3.27-29, 2012.
- 10) 永井義隆: 異常凝集病と病態. 平成 23 年度大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」(オーガナイザー), 大阪, 4.27-28, 2011.
- 11) 永井義隆, 貫名信行: QBP1 を応用した異常伸長ポリグルタミン蛋白質の特異的分解. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 12) 永井義隆: 神経変性疾患の創薬に向けた動物モデル～筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病を中心に～. 技術情報協会セミナー「神経変性疾患に求められる薬剤プロファイルと試験デザイン」, 東京, 10.27-28, 2011.
- 13) 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治療研究～ALS モデルを中心に～. 神経疾患のモデル動物研究会, 大阪, 1.14-15, 2012.
- 14) 株田智弘: 筋萎縮性側索硬化症モデルショウジョウバエにおける単量体 mutant_SOD1 の神経

毒性. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.

- 15) 株田智弘: パーキンソン病関連変異型 UCH-L1 の異常な分子性質. 第 54 回日本神経化学会大会, 石川, 9.26-28, 2011.

(2) 国際学会

- 1) Furuta A, Wada K, Uchiyama Y: Property of lysosomal storage disease in the CNS of lysosome-associated membrane protein-2 deficient mice. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington D.C., U.S.A., 11. 14, 2011.
- 2) Roussy G, Belleville K, Kirby K, Beaudet N, Wada K, Martinez J, Sarret P: Impact of NTS2 receptor activation on bone cancer development and pain-related behaviors. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington D.C., U.S.A., 11. 14, 2011.
- 3) Nagai Y, Takeuchi T, Popiel HA, Wada K: Molecular mechanism of novel unconventional secretion of Hsp40 to function extracellularly. 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Barga Italy, 6. 5-10, 2011.
- 4) Popiel H A, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Muramatsu S, Toda T, Wada K, Nagai Y: Hsp40 exerts non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine disease mice via its unconventional secretion. 6th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders, Barga Italy, 6. 5-10, 2011.

(3) 一般学会

- 1) ポピエルヘレナ明子, 藤田寛美, 山本和弘, 武内敏秀, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 凝集阻害分子の遺伝子治療によるポリグルタミン病モデルマウスに対する治療効果. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 2) 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 ALS モデルショウジョウバエにおけるオートファジー系蛋白質分解の関与. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 3) 大西沙代子, 芳川浩男, 辰己吉記, 杉浦悠毅, 梁賢正, 和田圭司, 瀬藤光利: gadmouse 延髄薄束核における神経軸索内蓄積物の検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 4) 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司, 関口正幸: *Euphausia puperba* の脂質抽出物給餌マウスにおける条件性恐怖の減弱. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.
- 5) 宮島萌子, 山田大輔, 尾崎眞, 和田圭司, 関口正幸: マウス扁桃体ニューロンにおけるノルアドレナリン誘発 GABA 電流: ドーパミン誘発電流との比較. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.
- 6) 武内敏秀, ポピエルヘレナ明子, 和田圭司, 永井義隆: Hsp40 は新規の細胞外分泌機序によりポリグルタミン病モデルに対して細胞非自律的な治療効果を発揮する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.
- 7) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: 高栄養負荷は神経変性疾患モデルショウジョウバエにおける神経変性を増悪する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.
- 8) 畑中悠佑, 紺谷千穂, 藤原悠紀, 向野佳奈子, 浅羽研亮, 和田圭司, 株田智弘: UCH-L1 によるシナプス調節機構の解析. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011.

- 9) 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司, 関口正幸: 南極オキアミ脂質抽出物給餌マウスにおける条件性恐怖の減弱. 第 32 回内藤カンファレンス, 長野, 10.18-21, 2011.
- 10) 武内敏秀, ポピエルヘレナ明子, 和田圭司, 永井義隆: エクソソームを介した Hsp40 の細胞外分泌. 第 6 回臨床ストレス応答学会大会, 名古屋, 11.4-5, 2011.
- 11) Yuko Gonda, William D. Andrews, Masayuki sekiguchi, Hidenori Tabata, Takashi Namba, Keiji Wada, John G. Parnavelas, Kazunori Nakajima, Kohsaka Shinichi, Shigeo Uchino, Carina Hanashima: Robo1 controls the laminar distribution and dendritic development of cortical upper-layer neuron. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13-16, 2011.
- 12) 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶は食事の脂肪酸組成のバランスにより変化・修飾される. 第 4 回日本不安障害学会学術大会, 東京, 2.4-5, 2012.
- 13) 山田大輔, 宮島萌子, 石橋英俊, 和田圭司, 関和彦, 関口正幸: マーモセット扁桃基底外側核錐体細胞の生後発達ーパッチクランプによる検討. 第 89 回日本生理学会大会, 松本, 3.29-31, 2012.

(4) 班会議発表

- 1) 和田圭司: 母体の食変化と子の脳機能発達に関する病態神経科学研究. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成 23 年度夏の班会議, 神戸, 8.21-24, 2011.
- 2) ポピエルヘレナ明子, 武内敏秀, 藤田寛美, 山本和弘, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: ポリグルタミン病モデルマウスに対する凝集阻害分子の遺伝子治療による効果. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成 23 年度夏の班会議, 神戸, 8.21-24, 2011.
- 3) 武内敏秀, ポピエルヘレナ明子, 和田圭司, 永井義隆: Hsp40 はエクソソーム依存的な細胞間伝播により non-cell autonomous な異常タンパク質凝集阻害活性を発揮する. 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」タンパク質の社会 平成 23 年度班会議, 別府, 11.21-23, 2011.
- 4) ポピエルヘレナ明子, 武内敏秀, 藤田寛美, 山本和弘, 村松慎一, 戸田達史, 和田圭司, 永井義隆: 分子シャペロン Hsp40 は non cell-autonomous なメカニズムによりポリグルタミン病に対する治療効果を発揮する. 文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」タンパク質の社会 平成 23 年度班会議, 別府, 11.21-23, 2011.
- 5) 関口正幸, 山田大輔, 宮島萌子, 和田圭司, 石橋英俊, 関和彦: 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 -Mdx マウスで不全となる扁桃体 GABA 性シナプス伝達: 正常マーモセットにおける検討-. 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」平成 23 年度研究班会議, 東京, 12.1-2, 2011.
- 6) 畑中悠佑, 紺谷千穂, 株田智弘, 和田圭司: 環境要因がシナプスの機能と形態に及ぼす影響の検討. 精神・神経疾患研究開発費 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」班 平成 23 年度班会議, 東京, 12.6, 2011.
- 7) 株田智弘, 畑中悠佑, 向野佳奈子, 和田圭司: 外的ストレスの樹状突起スパインへの影響. 精神・神経疾患研究開発費「精神医学的障害の早期発見と早期介入: 児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究」(主任研究者: 神尾陽子) 平成 23 年度第 2 回班会議, 東京, 12.12, 2011.
- 8) 山本和弘, 山田大輔, 石橋英俊, 本橋秀之, 宮島萌子, 岡田尚巳, 関和彦, 和田圭司, 関口正幸,

- 永井義隆：ポリグルタミン病モデルマウスセットの開発。精神・神経疾患研究開発費 23 委-9「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究班」（主任研究者：関和彦）平成 23 年度班会議，東京，12.21, 2011.
- 9) 永井義隆，武内敏秀，ポピエルヘレナ明子，藤掛伸宏，和田圭司：Hsp40 はエクソソーム分泌を介してポリグルタミン病モデルに対する non-cell autonomous な治療効果を発揮する。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班」（主任研究者：佐々木秀直）平成 23 年度班会議，東京，1.12-13, 2012.
- 10) 鈴木マリ，藤掛伸宏，和田圭司，永井義隆：パーキンソン病モデルショウジョウバエにおけるゴーシエ病原因遺伝子 glucocerebrosidase の役割。精神・神経疾患研究開発費 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班」（主任研究者：村田美穂）平成 23 年度班会議，東京，1.21, 2012.
- 11) 株田智弘，長嶺聖史，藤原悠紀，清水俊夫，松原四郎，和田圭司：Guillain-Barre 症候群の重症度と脳脊髄液中に存在する UCH-L1 蛋白量の相関に関する研究。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 23 年度班会議，東京，1.21, 2012.
- 12) 永井義隆：神経変性疾患におけるシナプス機能異常に着目した神経機能障害メカニズムの解明。文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成 23 年度夏の班会議，神戸，8.21-24, 2011.
- 13) 永井義隆：前頭側頭葉変性症ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発。文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」課題 F キックオフシンポジウム，東京，10.21, 2011.
- 14) 永井義隆：Hsp40 はエクソソーム分泌を介する細胞間伝播によりポリグルタミン病モデルに対する non-cell autonomous な治療効果を発揮する。文部科学省科学研究費補助金「特定領域研究」タンパク質の社会 平成 23 年度班会議，別府，11.21-23, 2011.
- 15) 徳田隆彦，笹山博司，水野敏樹，島村真依，山口政光，永井義隆，中川正法：ALS-FUS モデルショウジョウバエの解析。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」（主任研究者：中野今治）平成 23 年度班会議，東京，12.16-17, 2011.
- 16) 永井義隆：TDP-43 を発現する ALS モデルショウジョウバエにおける神経機能障害。文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成 23 年度冬の班会議，熱海，12.17-18, 2011.
- 17) 株田智弘：動物を用いた解析による精神医学的障害の早期発見と早期介入：児童期から成人期への連続性・不連続性の解明。精神・神経疾患研究開発費「精神医学的障害の早期発見と早期介入：児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究」（主任研究者：神尾陽子）平成 23 年度第 1 回班会議，東京，7.8, 2011.

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

疾病研究第五部は、神経軸索変性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 23 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
(客 員 研 究 員)	辻野精一, 村井 晋
(流 動 研 究 員)	富樫和也 (~ 24.3.31), 萩原裕子, 佐々木孝寛
(外 来 研 究 員)	高田仁実 (~ 24.3.31)
(科 研 費 研 究 員)	齋藤文典 (~ 24.3.31)
(研 究 生 ・ 見 習 生)	徳永慎治, 山崎昂彦, 渡邊恭央 (~ 24.3.31), 金成広樹, 大家祥平 (23.9.1 ~ 24.3.31), 長島 駿 (23.9.13 ~)
(センター研究助手)	島崎由美子, 荒木弥生 (~ 24.3.31)
(科研費研究助手)	山田由紀子 (~ 24.1.31)

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。

23 年度には、神経軸索の細胞骨格 (微小管) の安定性を制御するリン酸化カスケードがあり、最

上流の酵素の存在量がユビキチン・プロテアソーム系による分解によって制御されているというメカニズムを明らかにし、報告した。今後このメカニズムの更に上流の制御様式や、そのほかのリン酸化酵素による軸索構造安定性制御機構について明らかにする。

NMNAT 活性の発現による神経保護に関しては、軸索の変性からの保護だけではなく、一部の細胞死に対しても保護効果があることを示した。NMNAT 活性の発現による保護が有効な細胞死にはミトコンドリアの機能低下が関与している。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

変異型 SOD1 による遺伝性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の発症機序における、SOD1 変異が引き起こす SOD1 分子間相互作用の変化と発症との関係を、ヒト疾患でみられる変異 SOD1 を過剰発現する FALS マウスモデルにおいて検討している。

また、TDP-43 変異による ALS の発症機序を明らかにする目的で、TDP-43 の機能に関する検討を行っている。

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弧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。今年度は実際に患者検体から iPS 細胞を樹立し、また運動系神経細胞への分化を行った。

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 3 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、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戦略的研究」の主任研究者、ならびに厚生労働省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」の分担研究者として、それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。
- 3) 荒木は、多数の専門分野の論文雑誌における査読を行なった。
- 4) 上述の神経軸索安定性制御機構に関する論文発表にあたり、記者発表、ならびにセンターホームページにおける研究内容解説記事を発表した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Takada H, Yuasa S, Araki T : Demyelination can proceed independently of axonal degradation during Wallerian degeneration in wild mice. *Eur J Neurosci.* 34:531-537, 2011.
- 2) Wakatsuki S, Saitoh F, Araki T : ZNRF1 promotes Wallerian degeneration by degrading Akt to induce GSK3b-dependent CRMP-2 phosphorylation. *Nature Cell Biol.* 13:1415-1423, 2011.
- 3) Tokunaga S, Araki T : Wallerian degeneration slow mouse neurons are protected against cell death caused by mechanisms involving mitochondrial electron transport dysfunction. *J Neurosci Res.* 90:664-671, 2012.
- 4) Araki T, Nagano S, Tateno M, Kaido M, Ogata K, Arima K : Misfolded SOD1 forms high-density molecular complexes with synaptic molecules in mutant SOD1-linked familial amyotrophic lateral sclerosis cases. *J Neurol Sci.* 314:92-96, 2012.

(2) 総説

- 1) 加藤英政, 奥田晶彦, 荒木敏之 : 特集 1 神経系における iPS 細胞 iPS 細胞の活用も含めた神経機能修復の現状と将来. ヒト iPS 細胞を用いた神経系のモデル化とその障壁. *脳* 21 14:229-233, 2011.
- 2) 若月修二, 荒木敏之 : ユビキチンリガーゼ ZNRF1 は AKT をプロテアソーム依存的に分解し GSK3B による CRMP2 のリン酸化を誘導することにより神経軸索の変性を促進する. *ライフサイエンス新着論文レビュー*, <http://first.lifesciencedb.jp/archives/3957> 編集: 飯田啓介 情報・システム研究機構 ライフサイエンス統合データベースセンター, 東京, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之 : NAD 代謝とミトコンドリアの機能改変による神経保護的疾患治療の可能性. 2011 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ シナプス病態若手シンポジウム, 神戸, 8.23, 2011
- 2) 荒木敏之, 徳永慎治 : ミトコンドリアの機能改変による神経保護的疾患治療の可能性. 第 84 回

日本生化学会大会, 京都, 9.24, 2011

(2) 国際学会

- 1) Araki T, Takada H: Functional role of sirt1 in the skeletal muscle. The 8th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) AND The 11th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Kagoshima, 9. 3, 2011
- 2) Araki T: Mechanism of neuronal protections by increased NAD-synthesizing activity. Regulation of Mitochondrial Functions and Communicattions, Busan, Korea, 10. 11, 2011

(3) 一般学会

- 1) 長野清一: ALS の病態機序の解明. 阪神神経セミナー, 大阪, 10. 08, 2011
- 2) 長野清一, 荒木敏之, 館野美成子, 階堂三砂子, 尾方克久, 有馬邦正: 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 56 回日本人類遺伝学会, 千葉, 11.10, 2011
- 3) 長野清一: メタロチオネイン, 亜鉛, 銅と神経変性疾患, メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会, 名古屋, 12.08, 2011
- 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増殖・分化制御機構. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
- 5) 若月修二, 齋藤文典, 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 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
- 6) 高田仁実, 荒木敏之: Overexpression of Sirt1 inhibits STZ-induced skeletal muscle atrophy. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.14, 2011
- 7) 富樫和也, 荒木敏之: Na⁺/H⁺ 交換輸送体によるオートファジーの調節. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.15, 2011
- 8) 徳永慎治, 荒木敏之: Wallerian degeneration slow mouse neurons are protected against cell death caused by mechanisms involving mitochondrial electron transport dysfunction. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.16, 2011
- 9) 長野清一: TDP-43 による mRNA 神経突起輸送の可能性, 神経疾患のモデル動物研究会, 大阪, 1.15, 2012

3. 班会議発表

- 1) 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 精神・神経疾患研究開発費 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」 班 平成 23 年度 班会議, 東京 12.6.2011

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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戦略的研究」 研究代表者 荒木敏之
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」 研究分担者 長野清一 (研究代表者 関和彦)
- 3) 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」 研究分担者 荒木敏之(研究代表者 高橋正紀)

- 4) 科学研究費補助金 基盤研究(C)「核-細胞質間シャトル機能障害に立脚した TDP-43 神経細胞毒性機構の解明」 研究代表者 長野清一
- 5) 科学研究費補助金 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
- 6) 科学研究費補助金 若手研究(B)「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調節機構」 研究代表者 斉藤文典
- 7) 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

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第六部第一研究室では、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・治療法や診断法を開発することを目的として、研究を行っている。特に、アルツハイマー認知症に関する研究に力を注いでいる。

第二研究室では、脳・神経系の発生の諸過程に関わる遺伝的プログラムや学習プログラムを遺伝子・分子レベルで明らかにし、さらにその異常によってもたらされる疾患に関する理解を深めることを目的として、研究を行っている。

平成 23 年度の研究体制は下記のものであった。

(部長) 山村 隆

第一：(室長) 荒木 亘, (流動研究員) 本木和美, 嶺岸正治, (研究生) 代 紅梅, 保坂 愛, 荒木由美子

第二：(室長) 井上高良, (流動研究員) 井上由紀子, (科研費研究助手・センター研究助手) 浅見淳子, (研究生) 寺川洋平, 江草早紀

II. 研究活動及び研究紹介

第一研究室：

1) アルツハイマー認知症の分子病態解明, 治療法開発に関する研究

β セクレターゼ(BACE1)は β アミロイドペプチド(A β)の生成に必須な膜結合型プロテアーゼで、アルツハイマー認知症の重要な治療標的の一つと考えられている。我々は神経細胞における BACE1 の制御機構の解明を目的として、BACE1 と脂質ラフトの関連性、関連タンパクによる BACE1 の制御に関する研究を実施してきた。今年度には、培養神経細胞において、BACE1 によるアミロイド前駆体タンパク (APP) の β 切断が BACE1 の脂質ラフト局在に依存せず、主に脂質ラフト外で起こることを示し、A β 産生の動的モデルを提唱した (Brain and Behavior, 2012)。さらに、BACE1 に関連する膜タンパクである LRP1 (LDL receptor-related protein 1) に注目し、両者の関連性を検討した結果、LRP1 が BACE1 と相互作用し、BACE1 発現に抑制的に作用するなどの知見を得た。

また、アルツハイマー認知症の新治療薬剤の開発に向け、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。これまでの探索で、複数のリード化合物候補が見出されている。

その他、コレステロール合成阻害薬ピタバスタチン、アトロバスタチンの A β 産生低下作用について、培養神経細胞を用いた検討を行い、スタチンの A β 低下作用には APP の成熟化の変化が関与することなどが明らかになった (筑波大学との共同研究)。

2) 認知症の診断バイオマーカー研究

APP の代謝産物である分泌型 APP β 、分泌型 APP α 及び BACE1 は認知症の診断バイオマーカー候補物質と考えられる。ヒト脳脊髄液、血液検体中のこれらの物質の診断マーカーとしての意義を明らかにするための共同臨床研究を病院、トランスレーショナル・メディカルセンターと連携して開始した。

3) その他の研究

前頭側頭葉認知症の分子病態研究：前頭側頭葉変性症の病因に密接に関与する TDP-43 に注目し、野生型および疾患関連変異型 TDP-43 を安定発現する神経系細胞を用いた TDP-43 プロテインパチーの病態機序に関する研究を引き続き実施した。

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。

第二研究室：

- 1) ヒト大脳皮質は言語コミュニケーションなど高次脳機能の中枢であり、多様な機能領野に分割されている。従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、大脳皮質発達異常に基づく自閉症等の病因解明に重要である。とくに発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られているが、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、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にするうえで、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、マウス大脳皮質領域特異的に発現する細胞接着分子カドヘリン 6, 8, 9, 10, 11 に注目し、それら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、組織特異性を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつある。
- 2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につなげる研究はきわめて重要である。この観点から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。このモデルマウス表現型の詳細を解析することから診断・治療法開発にむけた研究が進行中である。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生の研究指導にあたった。
- 2) 荒木は国際学術誌 (Current Neuropharmacology, Open Biology Journal) の Editorial advisory board member を務めた。
- 3) 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。
- 4) 井上高は Developmental Biology 誌等、国際学術誌への投稿論文査読を行うとともに、Scientifica 誌の Editorial Board に着任した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Marutani T, Maeda T, Tanabe C, Zou K, Araki W, Kokame K, Michikawa M, Komano H : ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. *Biochim Biophys Acta-General subjects* 1810 : 790-798, 2011
- 2) Deng J, Hou H, Giunta B, Mori T, Wang YJ, Fernandez F, Weggen S, Araki W, Obregon D, Tan J : Autoreactive-A β antibodies promote APP β -secretase processing. *J Neurochem* 120 : 732-740, 2012
- 3) Osterhout JA, Josten N, Yamada J, Pan F, Wu SW, Nguyen PL, Panagiotakos G, Inoue YU, Egusa SF, Volgyi B, Inoue T, Bloomfield SA, Barres BA, Berson DM, Feldheim DA, Huberman AD : Cadherin-6 mediates axon-target matching in a non-image-forming visual circuit. *Neuron*. 71 : 632-639, 2011

- 4) Asami J, Inoue YU, Terakawa YW, Egusa SF, Inoue T : Bacterial artificial chromosomes as analytical basis for gene transcriptional machineries. Transgenic Res. 20 : 913-924, 2011

(2) 総説

- 1) Terakawa YW, Inoue YU, Asami J, Inoue T : Bacterial artificial chromosome-based experimental strategies in the field of developmental neuroscience. In : Bacterial Artificial Chromosome (ed. by Chatterjee P), InTech, Rijeka, pp. 103-118, 2011

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Araki W, Oda A, Motoki M, Hattori K, Itoh M, Yuasa S, Konishi Y, Shin R-W, Tamaoka A, Ogino K : Reduction of beta-amyloid accumulation by reticulon 3 in transgenic mice. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris, 7.18, 2011

(2) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 本木和美, 織田彰子, 玉岡 晃 : β セクレターゼのバルミチル化と脂質ラフト移行・ β アミロイド産生の関連. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.20, 2011
- 2) 織田彰子, 荒木 亘, 本木和美, 玉岡 晃 : スタチンのアミロイド β 蛋白産生抑制効果とそのメカニズム. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
- 3) 荒木 亘, 本木和美, 織田彰子, 久米秀明, 北條浩彦, 玉岡 晃 : TDP-43の疾患関連変異は神経系細胞において細胞内局在に影響を与えない. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
- 4) 荒木 亘, 本木和美, 織田彰子, 亀谷富由樹, 玉岡 晃 : β セクレターゼの脂質ラフト局在と β アミロイド産生. 第30回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.11, 2011
- 5) 本木和美, Madepali K Lakshmana, 玉岡 晃, 岡田尚巳, 荒木 亘 : β アミロイドタンパク産生における low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP-1) の役割. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.14, 2011
- 6) 井上高良, 浅見淳子, 江草早紀, 井上由紀子 : マウスカドヘリン6遺伝子発現制御様式から同定された生後大脳皮質における遺伝的コンパートメントの存在. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.16, 2011

V. 競争的研究費

- 1) 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」(研究代表者 荒木)
- 2) 日本学術振興会 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 井上高)
- 3) 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 井上高)
- 4) 中富健康科学振興財団研究助成 : 結合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 井上高)
- 5) 日本学術振興会 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 井上高)

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を統合的に用いることにより、高次脳機能障害を呈する疾患に関する病態生理の解明に臨床神経生理学の立場から迫るとともに、精神・神経疾患の新しい非侵襲的診断法の開発、ならびに精神・神経疾患に対する薬物を用いない機能的治療法の開発を推進している。

平成 23 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研究が論文または学会において発表された。また、10 月から流動研究員として阿部十也が加わり、報酬と懲罰が学習および記憶定着にもたらす影響について、意欲的な研究を開始した。また、経頭蓋直流電気刺激法の臨床応用に向けた基礎研究・ヒトを対象とした応用研究が進展した。さらに人間の可聴域上限を超える超高周波成分を含む音が脳幹を活性化するハイパーソニック・エフェクトを応用した情報医療の開発では、うつ病患者を対象とした検討を開始し、臨床的効果が得られつつある。また、情報医療の動物実験にむけたセットアップに取り組み、平成 24 年度から検討を開始できる体制が整った。

加えて、平成 23 年 4 月には、NCNP の二つの研究所並びに病院と密に連携し、精神・神経・筋疾患、発達障害に対する統合的イメージング研究を推進する中核施設として、脳病態統合イメージングセンター (IBIC) が設立され、花川隆第一研究室長が IBIC 分子イメージング研究部長として昇格した。また部長の本田は IBIC 副センター長を併任し、IBIC の立ち上げに尽力した。今後は IBIC における統合イメージング研究と密接に連携して、一層研究を発展させていく予定である。

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

平成 24 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 (IBIC 副センター長併任)
(室長)	森本雅子, 花川 隆 (H23.6.1 ~ 併任, 本務 IBIC 分子イメージング研究部長)
(併任研究員)	福井裕輝, 加藤孝一
(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, 河合徳枝, 小俣圭, 吉村奈津江, 井澤淳
(流動研究員)	Charles Sayo Dasalla, 田中智子, 細田千尋 (~ H22.12.31)
(科研費研究員)	上野 修
(科研費研究補助員)	植村麻紀
(科研費研究助手)	土屋由里子
(センター研究助手)	赤迫こずえ
(研究生)	設楽仁, 持永新, 笠原 (疋島) 和美, 兒玉直樹, 相原孝次, 北佳保里, 矢田部清美, 細田千尋, 星野英紀, 青野武志, 藤原祐介, 磯谷悠子, 山下祐一

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、BMI学習時の脳活動をfMRIで記録することに成功した。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、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。加えて、学習による成績変化と脳の構造変化の対応について大規模な研究を実施し、両者の因果関係について興味深い知見を得た。

(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、覚醒度の変化に応じて脳幹の活動が一過性に变化することなどを示し学会発表した。また、上記の指標がSTAIで計測した状態不安尺度と統計的有意に負の相関をすることを見だし、臨床的意義を明らかにした。

(3) 非侵襲脳刺激法をもちいた神経疾患に対する機能的治療法の開発

経頭蓋直流電気刺激による臨床効果の基盤となる神経メカニズムを明らかにするために、ラットをもちいた検討をおこなった。その結果、運動野の陰極で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一方、陽極刺激では変化が認められないこと、セロトニンは変化がみられずドーパミンに特異的であることなどを明らかにした。

(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、うつ病の外来患者を対象とした臨床効果についての検討をおこなった。その結果、情報医療のセッションを実施することにより、統計的有意な状態不安尺度の改善が認められることをあきらかにした。

III. 社会活動

本田は、日本神経科学学会の異分野融合・産学連携ワーキンググループの委員長を務めるとともに、同学会から派遣される応用脳科学コンソーシアムのサイエンティフィック・アドバイザーを務めている。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) Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T : Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. *Neuroimage* 56 : 1469-1479, 2011
- 2) Tanaka S, Takeda K, Otaka Y, Kita K, Osui R, Honda M, Sadato N, *Hanakawa T, *Watanabe K (*equal contribution) : Single session of transcranial direct-current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 25 : 565-569, 2011

- 3) Aihara T, Takeda Y, Takeda K, Yasuda W, Sato T, Otaka Y, Tanaka S, Hanakawa T, Honda M, Liu M, Kawato M, Sato M, Osu R : Cortical current source estimation from electroencephalography in combination with near-infrared spectroscopy as a hierarchical prior. Neuroimage 59 : 4006–21, 2012
- 4) Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R : Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82 : 652-657, 2011
- 5) 吉村奈津江, ダサーラ チャールズ サヨ, 花川 隆, 佐藤雅昭, 小池康晴 : 信号源推定を用いた脳波から筋活動信号の再構築. 電子情報通信学会 信学技報 Vol.111, No.315:35-40, 2011.
- 6) Yoshimura N, DaSalla CS, Hanakawa T, Sato M, Koike Y : Reconstruction of flexor and extensor muscle activities from electroencephalography cortical currents. NeuroImage Vol.59 : Issue 2, 1324-1337, 2012
- 7) Tsubomi H, Ikeda T, Hanakawa T, Hirose N, Fukuyama H, Osaka N : Dissociable neural activations of conscious visibility and attention. J Cogn Neurosci 24(2) : 496-506, 2012
- 8) Tanaka T, Kai N, Kobayashi K, Takano Y, Hironaka N : Up-regulation of dopamine D1 receptor in the hippocampus after establishment of conditioned place preference by cocaine. Neuropharmacology 61 : 842-848, 2011

(2) 著 書

- 1) Maekawa T, Ueno O, Kawai N, Nishina E, Honda M, Oohashi T : Evolutionary acquisition of genetic program for death. Advances in Artificial Life, ECAL 2011 : Proceedings of the Eleventh European Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems, MIT Press, Tokyo, 481-486, 2011

(3) 総 説

- 1) Hanakawa T : Rostral premotor cortex as a gateway between the cognitive and motor networks. Neurosci Res 70 : 144-54, 2011
- 2) 花川 隆 : 多次元神経イメージングの神経ネットワーク研究への応用. 神経内科 74 : 406-409, 2011

(4) その他 (特許取得)

- 1) Oohashi T, Kawai N, Nishina E, Honda M, Maekawa T, Morimoto M, Yagi R, Ueno O : Vibration generating apparatus and method introducing hypersonic effect to active fundamental brain network and heighten aesthetic sensibility. United States Patent, US 8167826 B2, 2.17, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学 : 脳を観る～イメージングの不思議～. 世界脳週間, 東京, 6.17, 2011
- 2) 花川 隆 : 運動の実行と想像. 第5回 Motor Control 研究会 シンポジウム「非侵襲脳機能計測による運動制御研究の基礎と臨床」, 岡崎, 2011年6月17日

- 3) 花川 隆: 機能的 MRI と神経生理信号の同時計測の可能性と限界. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会 シンポジウム「マルチモーダル・イメージング」, 京都, 2011 年 9 月 1 日
- 4) 花川 隆: 統合的脳情報解読・操作法の開発と神経疾患応用への展望. 京都内科神経懇話会 特別講演, 京都, 2011 年 9 月 17 日
- 5) 花川 隆: 整形外科基礎研究において神経機能イメージングが果たしうる役割. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 教育講演, 前橋, 2011 年 10 月 21 日
- 6) 花川 隆: 前庭・平衡機能のイメージング研究ー MRI 研究を中心にー. 第 70 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 シンポジウム, 幕張, 2011 年 11 月 17 日
- 7) 花川 隆: 統合的神経ネットワークイメージング. 第 3 回関西西北陸神経免疫研究会 特別講演 1, 京都, 2012 年 1 月 21 日
- 8) Hanakawa T: Multimodal neuroimaging for exploring mechanisms underlying neuroplasticity. UK-Japan workshop in multimodal neuroimaging. The Royal Society, Chicleley Hall, UK, February 28, 2012

(2) 国際学会

- 1) Moriguchi H, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Partial FOCUSS. ISMRM 2011, Montreal, 5.12, 2011
- 2) Moriguchi H, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Bowtie PROPELLER. ISMRM 2011, Montreal, 5.12, 2011
- 3) Omata K, Morimoto M, Hanakawa T, Honda M: Correlation between the activity of deep brain regions and the change of arousal level. The 15th Annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, Kyoto, 6.11, 2011
- 4) Maekawa T, Ueno O, Kawai, N, Nishina, E, Honda M, Oohashi T: Evolutionary acquisition of genetic program for death. 20th European Conference on Artificial Life (ECAL2011), Paris, 8.10, 2011
- 5) Aihara T, Takeda Y, Takeda K, Yasuda W, Sato T, Otaka Y, Hanakawa T, Honda M, Liu M, Kawato M, Sato M, Osu R: Cortical current estimation from EEG by incorporating NIRS activity as a hierarchical prior. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington, DC, USA, Nov 12-16, 2011
- 6) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hanakawa T, Hironaka N, Kobayashi K, Honda M: Long-term effect of the transcranial direct current stimulation on the extracellular dopamine levels in the striatum. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, Nov 13, 2011
- 7) Hosoda C, Hanakawa T, Honda M: White matter integrity between the right prefrontal cortex and caudate nucleus reflects proficiency in second language. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, Nov 14, 2011
- 8) Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: Effects of bihemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) over the parietal cortex on a calculation task. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, Nov 15, 2011
- 9) Yatabe KM, Hosoda C, Watanabe K, Hanakawa T: Priming effect of sense of agency in handwritten traces. The 15th Annual meeting of the Association for the Scientific Study of

Consciousness, Kyoto, 5.12,2011

- 10) Yoshimura N, Satsuma A, DaSalla CS, Hanakawa T, Sato M, Koike Y : Usability of EEG cortical currents in classification of vowel speech imagery. International Conference on Virtual Rehabilitation, Zurich, 6.29,2011
- 11) Yatabe KM, Watanabe K, DaSalla CS, Hanakawa T : Mastery biases agent-representation in visual perception of handwritings. International Conference on Biometrics and Kansei Engineering 2011 (ICBAKE2011), Takamatsu, 9.21, 2011
- 12) DaSalla CS, Kasahara K, Honda M, Hanakawa T : EEG-based brain-computer interface control during simultaneous fMRI acquisition. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, Nov 15, 2011
- 13) Mochinaga S, Kotajima H, Hanakawa T, Yanagihara D : Neural activity during predicting the performance of high jump in athletes. Society of Neuroscience 2011 Annual Meeting, Washington DC, USA, Nov 15, 2011
- 14) Kawai N : Neurobiological study on altered states of consciousness in Bali. 3rd International Conference on Biosciences and Biotechnology, Denpasar, Indonesia, Sep 21, 2011
- 15) Nishina E, Kawai N, Oohashi T : What density would be necessary to transmit the essence of Balinese, International Conference on Space, Aeronautical and Navigational Electronics 2011 (ICSANE 2011), Denpasar, Indonesia, Oct 17, 2011

(3) 一般学会

- 1) 花川 隆, 田中悟志, 武田湖太郎, 大高洋平, 北佳保里, 大須理英子, 本田 学, 定藤規弘, 渡邊克巳 : 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) による慢性期皮質下脳卒中患者の下肢筋力促進. 第 52 回日本神経学会学術大会 (口頭), 名古屋, 5.18, 2011
- 2) Honda M : Adverse effect of the non-invasive brain stimulation : A case report. 第 34 回日本神経科学大会 Neuroethics symposium, 横浜, 9.15, 2011
- 3) 田中智子, 高野裕二, 田中悟志, 花川 隆, 廣中直行, 小林和人, 本田 学 : 経頭蓋直流電気刺激を用いた線条体ドパミン濃度の調節. 第 5 回 Motor Control 研究会, 岡崎, 6.17, 2011
- 4) 前川督雄, 上野 修, 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>の人工生命によるシミュレーションとその細胞生物学的検証 第 20 回日本 Cell death 学会学術集会, 東京, 7.29, 2011
- 5) 小俣 圭, 森本雅子, 花川 隆, 本田 学 : 自発脳波における覚醒度判断の EEG-fMRI 同時計測による検討. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都, 9.1,2011
- 6) 小俣 圭, 森本雅子, 花川 隆, 本田 学 : 覚醒状態の変化と脳活動. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
- 7) 田中智子, 高野裕治, 田中悟志, 花川 隆, 廣中直行, 小林和人, 本田学 : 経頭蓋直流電気刺激の線条体細胞外ドパミン濃度に対する遠隔影響. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
- 8) 吉村奈津江, Charles S DaSalla, 花川 隆, 佐藤雅昭, 小池康晴 : 発生想像時の脳波から推定した皮質電流を用いた母音識別. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
- 9) 吉村奈津江, Charles S DaSalla, 花川 隆, 佐藤雅昭, 小池康晴 : 信号源推定を用いた脳波から筋活動信号の再構築 電子情報通信学会 MBE/NC 研究会, 仙台, 11.25, 2011

(4) その他

なし

3. 班会議発表

- 1) 本田 学, 森本雅子: 音の感性的質感認知に対する感性・情動神経系（報酬系）からのアプローチ. 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2回質感脳情報学領域班会議, 淡路, 6.27, 2011
- 2) 小俣 圭, 森本雅子, 花川 隆, 本田 学: 脳波と機能的MRIにおける報酬系神経回路の活性指標. 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2回質感脳情報学領域班会議, 淡路, 6.28, 2011
- 3) 本田 学, 森本雅子, 小俣 圭: 音の感性的質感認知に対する感性・情動神経系（報酬系）からのアプローチ. 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3回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.5, 2011
- 4) 森本雅子, 本田 学, 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 大橋 力: 感性的質感認知に関わる音情報の構造パラメータと報酬系神経回路活性への影響の検討. 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3回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.5, 2011
- 5) 小俣 圭, 森本雅子, 花川 隆, 本田 学: 脳波と機能的MRIによる報酬系神経回路の活性指標の高度化～心拍・呼吸の影響の検討～. 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3回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.6, 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 計画研究 (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)
厚生労働科件費 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, 研究分担者 花川 隆)
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)

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
(流動研究員)		堀啓, 早瀬ヨネ子 (23.8.1 ~)
(センター研究助手)		高山明美
(科研費研究員)		早瀬ヨネ子 (23.4.1 ~ 23.7.31)
(科研費研究助手)		酒匂潤子 (23.6.1 ~), 菅野幸江 (23.8.22 ~), 坂本亜沙美 (23.8.22 ~)
(研究生)		藤山知之 (~ 24.3.31), 大輪智雄, 瀬戸裕介, 小柴満美子 西原有紀 (23.4.1 ~), 渡辺知晴 (23.4.1 ~), 橋本了哉 (23.12.5 ~)
(研究見習生)		吉野貴恵 (~ 24.3.31), 宮下聡 (23.10.4 ~)
(外来研究員)		山田真弓 (23.4.1 ~)
(客員研究員)		中村俊, 伊丹千晶 (23.4.1 ~), 曾根雅紀 (23.10.25 ~)

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、Ptf1a 遺伝子の視床下部特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作製し、視床下部の発生機構を明らかにした(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, 橋本, 宮下)。
- 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、その原因遺伝子を同定することに成功した。さらに、同じ遺伝子の異常によって引き起こされるヒト疾患について探索しようとしている(早瀬, 田谷, 山田, 西原, 増山, 渡辺, 星野)。
- 4) ヒト自閉症に関連した遺伝子、Autism Susceptibility Candidate 2(Auts2)は、その分子機能がほとんど明らかになっていない。in vitro の生化学実験、培養細胞実験などによって、その神経

突起伸長や神経細胞の移動への関与を見いだした。さらに、ノックアウトマウスを作製し、解析をしているところである(堀)。

III. 社会活動

1) 星野は、客員教授・連携教授として早稲田大学理工学部と東京医科歯科大学で、非常勤講師として新潟大学医学部、北里大学理学部、熊本大学医学研究科で講義を行った。増山と田谷は、それぞれ早稲田大学理工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3名(同大学の連携教授として)、名古屋大学の大学院生1名、北里大学の大学生1名、早稲田大学の大学生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、名古屋大学の大学院生1名の、田谷は東京医科歯科大学の大学院生2名の研究指導を行った。

2) 星野は、Neurochemistry International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) Goto A, Hoshino M, Matsuda M, Nakamura T : Phosphorylation of STEF/Tiam2 by protein kinase A is critical for Rac1 activation and neurite outgrowth in dibutyryl cAMP-treated PC12D cells. Mol Biol Cell 22, 1780-1790, 2011
- 2) Komine O, Nagaoka M, Hiraoka Y, Hoshino M, Kawaguchi Y, Pear WS, Tanaka K : RBP-J promotes the maturation of neuronal progenitors. Dev Biol 354, 44-54, 2011
- 3) Matsumoto A, Susaki E, Onoyama I, Nakayama K, Hoshino M, Nakayama KI : Deregulation of the p57-E2F1-p53 axis results in nonobstructive hydrocephalus and cerebellar malformation in mice. Mol Cell Biol 31, 4176-4192, 2011
- 4) Morinaka A, Yamada M, Itofusa R, Funato Y, Yoshimura Y, Nakamura F, Yoshimura T, Kaibuchi K, Goshima Y, Hoshino M, Kamiguchi H, Miki H : Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. Science Signaling 4 (170) ra26, 2011
- 5) Bjercknes M, Khandanpour C, Möröy T, Fujiyama T, Hoshino M, Klisch TJ, Ding Q, Gan L, Wang J, Martín MG, Cheng H : Origin of the brush cell lineage in the mouse intestinal epithelium. Dev Biol 15:362(2):194-218, 2012

(2) 著書

- 1) 星野幹雄 : 小脳皮質のないマウス「セレベレス」. モデル動物利用マニュアル・疾患モデルの作製と利用・脳神疾患 第4章第2節, 269-276, 2011

(3) 総説

- 1) 星野幹雄 : 小脳発達の分子機構と小脳無形性モデルマウス“セレベレス”. 医学のあゆみ Vol.239 No.6, 精神発達遅滞・自閉症の分子医学, 670-474, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M : Roles of transcription factors in specifying neuron subtypes in the cerebellar system. 4th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum, Tokyo, September 18, 2011

(2) 国際学会

- 1) 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. 4th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum, Tokyo, September 18, 2011
- 2) Owa T, Taya S, Nishioka T, Kaibuchi K, Hoshino M : Searching for novel binding partners of Atoh1 and Ptf1a, cerebellar development-related proteins using Proteomic analyse. 4th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum, Tokyo, September 18, 2011
- 3) Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Minaki Y, Kumai M, Hamaguchi A, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M : Gsh1 and Olig2 regulate cell fate decisions in embryonic cerebellum. 4th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum, Tokyo, September 18, 2011

(3) 一般学会

- 1) 瀬戸裕介, 中谷智哉, 増山典久, 皆木康子, 熊井実, 濱口晶子, マークマグヌソン, 川口義弥, 池中一裕, 竹林浩秀, 石渡信一, 尾野雄一, 星野幹雄 : Gsh1 and Olig2 regulate cell fate decisions in embryonic cerebellum. 2011年度包括脳 夏のワークショップ, 神戸, 8. 22, 2011
- 2) Fujiyama T, Nagaoka M, Kumanogoh H, Yanagawa Y, Magnuson M, Obata K, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M : Genetic studies on the Development and Function of the Hypothalamus using Ptf1a-Cre & flox knock-in mice. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011
- 3) Owa T, Taya S, Nishioka T, Kaibuchi K, Hoshino M : Proteomic analyses of novel binding partners of Atoh1 and Ptf1a, cerebellar development-related proteins. 第34回日本神経科学大会, 横浜, 9.14-17, 2011
- 4) 藤山知之, 長岡麻衣, 熊ノ郷晴子, 柳川右千夫, マークマグヌソン, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄 : Ptf1a ミュータントマウスを用いた視床下部の発生および機能の解析. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
- 5) 瀬戸裕介, 中谷智哉, 増山典久, 皆木康子, 熊井実, 濱口晶子, マークマグヌソン, 川口義弥, 池中一裕, 竹林浩秀, 石渡信一, 尾野雄一, 星野幹雄 : Olig2 and Gsh1 regulate cell fate decisions in embryonic cerebellum. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
- 6) 伊丹千晶, 山田真弓, 木村文隆, 池田正明, 中尾啓子 : 子宮内電気穿孔法と電気生理学的手法による大脳皮質体性感覚野抑制性神経細胞の分化・成熟の分子機構の解析. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011

- 7) 堀啓, 西岡朋生, 熊ノ郷晴子, 貝淵弘三, 星野幹雄: 新規自閉症感受性遺伝子 *Auts2* の分子機能の解析. 第5回神経発生討論会, 福井, 3.15-16, 2012
- 8) 山田真弓, 田谷真一郎, 大輪智雄, 鍋島陽一, 星野幹雄: 小脳神経発生における *Ptf1a* と *Atoh1* の役割. 第5回神経発生討論会, 福井, 3.15-16, 2012
- 9) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 貝淵弘三, 星野幹雄: 小脳発生制御分子 *Ptf1a*, *Atoh1* の結合分子の探索, 機能解析. 第5回神経発生討論会, 福井, 3.15-16, 2012
- 10) 瀬戸裕介, 中谷智哉, 増山典久, 皆木康子, 熊井実, 濱口晶子, マークマグヌソン, 川口義弥, 池田一裕, 竹林浩秀, 石渡信一, 尾野雄一, 星野幹雄: 小脳抑制性神経細胞 前駆細胞の時間形質の制御機構の解明. 第5回神経発生討論会, 福井, 3.15-16, 2012
- 11) 藤山知之, 長岡麻衣, 熊ノ郷晴子, 柳川右千夫, マークマグヌソン, 小幡邦彦, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: A genetic analyses on the Development and Function of the Hypothalamus using *Ptf1a-Cre* & *-flox* knock-in mice. 第5回神経発生討論会, 福井, 3.15-16, 2012

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 「脳を科学する～脳の創られかた」世界脳週間 2011, 桐朋学園, 国立, 6.17, 2011

3. 班会議発表

- 1) 星野幹雄: ニューロサーキット異常をきたす新規てんかんの原因遺伝子の解析とその病態解明. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成23年度夏の班会議, 神戸, 8.21, 2011
- 2) 星野幹雄: ニューロサーキット異常をきたす新規てんかんの原因遺伝子の解析とその病態解明. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成23年度冬の班会議, 静岡, 12.18, 2011
- 3) 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. 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23年度班会議, 東京, 2.7, 2012
- 4) 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. 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戦略的研究」(主任研究者 荒木敏之) 平成23年度班会議, 東京, 12.6, 2011
- 5) 田谷真一郎: 精神遅滞も示すイハラてんかんラットを用いた発達障害メカニズムの研究. 精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(主任研究者 一戸紀孝) 平成23年度班会議, 東京, 12.19, 2011

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) 厚生労働科学研究費補助金: 細胞表面認識分子の異常により引き起こされる新規ヒトてんかんの同定と, その病態進展機構の解明, および診断法・治療法の開発 (研究代表者 星野)
- 4) 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「シナプス病態」: ニューロサーキット異常をきたす新規てんかんの原因遺伝子の解析とその病態解明 (研究代表者 星野)

- 5) 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）
- 6) 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戦略的研究（研究分担者 増山）
- 7) 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）
- 8) 精神・神経疾患研究開発費：高次脳機能障害の生物学的基盤（研究分担者 田谷）
- 9) 文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)：小脳発達における新規自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の分子機能の解明（研究代表者 堀）
- 10) 文部科学省科学研究費補助金 特別研究員奨励費：イハラてんかんモデルラットおよびその原因遺伝子の機能解析（研究代表者 山田）

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

微細構造研究部は、2010年の7月より部長の一戸の赴任から始まった、まだ若い研究部であったが、次々と新しい研究員を迎え、リフォームも徐々に進め、新しい機器も購入し比較的順調に発展してきた。2011年度は、正規のラボメンバーとほとんどの職務時間を当ラボで過ごす客員研究員や研究生を入ると12人を数えるに至った。

微細構造研究部の基本的方針としては、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と治療ターゲットの検索を行っている。研究対象として現在調べているのは、ヒトと同じ霊長類である社会性の高いマーモセットと、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、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おいている。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重きをおいて研究を行っている。

(部 長)	一戸紀孝
(室 長)	鈴木航, 須藤文和, 藤井秀太
(流動研究員)	坂野拓, 境和久 (5.1 ~ 3.31)
(科研費研究補助員)	境和久 (4.1 ~ 4.30)
(科研費研究員)	中垣慶子 (5.1 ~), 宮川尚久 (11.1 ~)
(センター研究助手)	桑島靖子
(科研費研究助手)	鈴木貴子
(客員研究員)	渡我部昭哉, 有村奈利子 (~ 3.31), 谷利樹, 浅野義哉, 川合伸幸 (4.27 ~), 横山ちひろ (11.1 ~) 佐々木哲也 (9.1 ~ 3.31)
(研 究 生)	小賀智文 (~ 3.31), 中神明子 (4.27 ~), 青井宏諭 (9.1 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

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

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を行っている。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、他者が食べ物をとっている際の前進の動きと、その動きを少ない点で表現するバイオリジカル・モーションに着目して実験を行った。主な成果は、(1) 他者が「餌をとる行動」を撮影した動画のうち、動物が餌を握った

瞬間に合わせて活動する細胞が上側頭溝（STS）の腹尾側端に見いだされた。この反応は、手だけの動画、手の位置を固定して体が逆に動く動画などにも同様に反応し、物体の単純な前進運動だけでは説明できない事が示された。また、餌を特殊なプログラムで消してしまうと反応が変化してしまうという特徴もこの細胞は持っており、単純な手の運動にとどまらず、餌をとるという意図のレベルまで関与している事が示された。また、一戸が開発した生体内線維連絡可視化法で、この反応領域と結合する頭頂葉領域から、弱いながらも同様な活動が記録される事が示され、他者行動理解のネットワーク一部を明らかにしたと考えている。（2）マーモセットに特徴的な感情を伴った鳴声に全体的に反応する細胞や、一部の鳴声に反応する細胞が上側頭回にあることが分かった。また、同様な領域で、顔と声を同時に見せた時と、顔だけ、声だけを提示した時で反応に違いがある領域がある事が分かった。これは、多種感覚のインターアクションの場としての、側頭葉とそれによる反応の変化を研究する糸口になると考えられた。（3）マーモセットにとって、他者の毛は、同種かどうか、健康度合いなどはどうかなどの大事な情報源となると考えられる。我々はいろいろな毛を含む材質に被われた多様な形態の視覚刺激を用意し、麻酔下のマーモセットに提示したところ、毛／毛皮に強く反応する細胞と、ガラス／金属に反応する細胞が異なった部位に固まって存在する事を示した。マーモセットにとって同種の他者を認知するために重要な情報をコードしている領域を見いだした。（4）また、上記の領域に逆行性のトレーサーを注入し、この領域が前頭葉や頭頂葉などの、他者行動のモニタリングをしている領域と結合している事を明らかにした。

2) マーモセットの脳皮質の各領域の生後発達（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。その結果、生直後、2ヶ月と、シナプス形成が上昇し、3ヶ月目でピークに達する事が分かった。その後、6ヶ月、成体とシナプスの刈り込みが行われる事が分かった。パターン自体は似ているが、前頭連合野、下側頭連合野、上側頭溝はほぼ同じ数のシナプスと樹状突起の形態を終始持ち続けているが、1次視覚野は、すべての時期を通じて他の3領域よりも、シナプス数、樹状突起サイズは小さかった。我々は、このイベントの時期と、上記の領域のジーンチップ解析を行い、このシナプスのダイナミクスを起こす遺伝子の候補の検討を開始し、すでにウイルスによる導入による機能解析の準備に入っている。

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。平成23年2月という前年度の最後に、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されると考えられている分子（セマフォリン／プレキシン等）の分布を知るための抗体作成を行い、すぐれた抗体を作成し、研究の開始を行っている。また、前記の分子のKOマウスを用いた、スライス・カルチャーのセットアップも行いつつ、行動的解析の準備を行った。

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，宮川尚久，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，かついろいろな工夫により，この効果は徐々に上がってきている．

5) マーモセットのバルプロ酸による自閉症モデルの作成と，その診断のための正常なマーモセットの母子 interaction および他者への行動，自閉症特異的行動の研究

担当者：中垣慶子，中神明子，川合伸幸，坂野拓，一戸紀孝

バルプロ酸を母体に投与すると子供が自閉症になる事が知られている．自閉症モデル動物作成の準備段階として，微細構造研究部では現在までにバルプロ酸のマーモセットにおける血行動態の研究を行った．この結果，マーモセットの血中バルプロ酸の半減期は，1.5時間とヒトに比べてはるかに短いことが分かった．また，マーモセットの母子行動の観察により，生後1ヶ月から3ヶ月の間に起こる親離れと平行して，成長に伴う鳴声の変化と positive な感情の時に発せられると考えられている call type の発生頻度の減少が認められ，親子間の音声によるコミュニケーションが発達とともに次第に減少していくことが明らかになった．自閉症の言語発達の遅れを考慮すると，発達の最初期に音声によるコミュニケーションを頻繁にとるマーモセットは，自閉症のよい言語発達モデル動物となりえると考えられる．バルプロ酸投与により作成した自閉症モデルマーモセットの親子間音声コミュニケーションを解析することで，自閉症の初期診断の手がかりが得られる可能性を考慮に入れ，現在研究を続けている．

6) 網膜神経前駆体細胞分化能に関与すると思われる Notch 経路を介した分子機序

担当者：藤井秀太

中枢神経系において，増殖する未分化な神経前駆体細胞がいかに多種多様な神経細胞に分化するか，という疑問は神経科学の中心課題である．中枢神経系発生過程で，前駆体細胞分裂の停止と神経細胞分化は連鎖しており，この連鎖はその分子機序の一部を担うと考えられる．また，この時期の異常は，後に様々な精神・脳神経系の先天性・後天性疾患を引き起こすと考えられる．

微細構造研究室は，時期・場所特異的な操作が容易なニワトリ胎児網膜を利用し，細胞運命決定・分化に関与する重要な Notch 経路が細胞周期調節因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor)，*p57^{Kip2}* 遺伝子を転写制御する分子機序を解明し，神経前駆体分化能 (progenitor competence) の変遷と細胞運命決定との因果律について調べている．これまでに，神経前駆体細胞内で Notch 経路による直接および間接的 *Kip2* 転写調節機構が存在することを発見している．これを作業仮説として，発生（時間経過）とともに変遷する，いまだよく分からない前駆体分化能本体の解明を目指す．将来的には，精神・脳神経系疾患や癌などの発症における前駆体分化能の役割の理解を通して，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する．

III. 社会活動

部長の一戸は，経産省細胞プロジェクト推進委員として，経済産業省の薬物／化合物毒性スクリーニングの神経に対する影響に関して積極的に意見を述べた．Frontiers in Neuroanatomy, Frontiers

in Physiology の Reviewing Editor として多数の論文を review した。また、同様に Neuroscience, Neuroscience Research, Cerebral Cortex, J. Neurosci. の review を行った。東京大学にて、特別講義を行った。新学術領域「質感脳情報学」の統括班員として、いろいろな方針決めやイベントの企画（公開シンポジウムなど）に関わった。とくに、包括脳での 3 新学術領域合同シンポジウムの世話役としてこれを成功させた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suzuki W, Tanaka K : Development of monotonic neuronal tuning in the monkey inferotemporal cortex through long-term learning of fine shape discrimination. *Eur J Neurosci* 33 : 748-757, 2011
- 2) Banno T, Ichinohe N, Rockland KS, Komatsu H : Reciprocal connectivity of identified color-processing modules in the monkey inferior temporal cortex. *Cereb Cortex* 21 : 1295-1310, 2011
- 3) Matsuoka RL, Chivatakarn O, Badea TC, Samuels IS, Cahill H, Katayama K, Kumar SR, Suto F, Chédotal A, Peachey NS, Nathans J, Yoshida Y, Giger RJ, Kolodkin AL : Class 5 transmembrane semaphorins control selective Mammalian retinal lamination and function. *Neuron* 71 : 460-473, 2011
- 4) Iizuka R, Ueno T, Morone N, Funatsu T : Single-molecule fluorescence polarization study of conformational change in archaeal group II chaperonin. *PLoS One* 6 : e22253, 2011
- 5) Takada H, Yuasa S, Araki T : Demyelination can proceed independently of axonal degradation during Wallerian degeneration in wild mice. *Eur J Neurosci* 34(4) : 531-537, 2011
- 6) Odagiri S, Meguro R, Asano Y, Tani T, Ichinohe N : Single axon branching analysis in rat thalamocortical projection from the anteroventral thalamus to the granular retrosplenial cortex. *Front Neuroanat* 5 : 63, 2011
- 7) Masamizu Y, Okada T, Kawasaki K, Ishibashi H, Yuasa S, Takeda S, Hasegawa I, Nakahara K : Local and retrograde gene transfer into primate neuronal pathways via adeno-associated virus serotype 8 and 9. *Neuroscience* 193 : 249-58, 2011
- 8) Tanabe Y, Fujiwara Y, Matsuzaki A, Fujita E, Kasahara T, Yuasa S, Momoi T : Temporal expression and mitochondrial localization of a Foxp2 isoform lacking the forkhead domain in developing Purkinje cells. *J Neurochem* : 2011 [Epub ahead of print]
- 9) Matsuo T, Kawasaki K, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Iijima A, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I : Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front Syst Neurosci* 5 : 34, (Epub 2011)
- 10) Furuse T, Yamada I, Kushida T, Masuya H, Miura I, Kaneda H, Kobayashi K, Wada Y, Yuasa S, Wakana S : Behavioral and neuromorphological characterization of a novel Tuba1 mutant mouse. *Behav Brain Res.* 227 : 167-174, 2012
- 11) Matsumoto Y, Tsunekawa Y, Nomura T, Suto F, Matsumata M, Tsuchiya S, Osumi N : Differential proliferation rhythm of neural progenitor and oligodendrocyte precursor cells in

the young adult hippocampus. PLoS One 6(11) : e27628, 2011

- 12) Kawaguchi M, Song JY, Irie K, Murakami Y, Nakayama K, Kitamura S : Disruption of Sema3A expression causes abnormal neural projection in heavy oil exposed Japanese flounder larvae. Mar Pollut Bull 63(5-12) : 356-361, 2011

(2) 著書

- 1) 一戸紀孝 : 「線維連絡に基づく他者意図認知の脳基盤」. ブレインサイエンス 2012, クバプロ, 2012

(3) 総説

- 1) Ichinohe N : Small scale module of the rat granular retrosplenial cortex : an example of minicolumn-like structure of the cerebral cortex. Front Neuroanat 5 : 69, 2012

(4) その他

- 1) 一戸紀孝 : 「国立精神・神経医療研究センター・電子顕微鏡一元管理の開始」. 厚生科学 WEEKLY502 号, 2011

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を用いた顔認知の研究. 生理研研究会「視知覚の理解へ向け
てー生理, 心理物理, 計算論による探求ー」, 岡崎, 5.19-20, 2011
- 2) 一戸紀孝 : 新学術領域合同シンポジウム「リアリティを生み出し現実世界と関わる脳の働き」オー
ガナイザー, 神戸, 8.24, 2011
- 3) 一戸紀孝 : 脳の発達の構造的・分子的・機能的・行動学的研究ー発達障害・精神疾患の理解を
目指してー. 国立神経研究所と早稲田大学との交流会, 東京, 9.9, 2011
- 4) 一戸紀孝 : 今さら聞けないオプトジェネティックス入門. 第 89 回日本生理学会大会 若手の会
運営委員会シンポジウム大会, 松本, 3. 29, 2012

(2) 国際学会

- 1) Ichinohe N : In vivo connection imaging and its application to monkey inferotemporal face
system. 8th IBRO World Congress of Neuroscience, Florence, Italy, 7.17, 2011
- 2) Suzuki W, Banno T, Tani T, Ichinohe N : Cortical connection in the inferotemporal cortex
of marmoset monkey identified by in vivo connection imaging. Society for Neuroscience
meeting, Washington DC, USA, 11.12-16, 2011
- 3) Miyakawa N, Majima K, Sawahata H, Kawasaki K, Matsuo T, Kotake N, Suzuki T, Kamitani
Y, Hasegawa I : Category representation in macaque anterior inferotemporal cortex
revealed with simultaneous electrocorticogram and multi-channel unit recording. Society for
Neuroscience 41st Annual Meeting, Washington DC, USA, 11.14, 2011
- 4) Katsumata N, Miyakawa N, Uchida N, Tanifuji M : Consistency of visual response
properties of cells in awake and anesthetized macaque inferior temporal cortex. Society for
Neuroscience 41st Annual Meeting, Washington DC, USA, 11.14, 2011

- 5) Matsuo T, Kawai K, Usami K, Kunii N, Miyakawa N, Hasegawa I, Saito N : Placement of microwire electrodes using Stealth Navigation System. Single neuron studies of the human brain, New York, USA, 11.10, 2011

(3) 一般学会

- 1) 一戸紀孝 : マーモセットの多種感覚領野・上側頭溝背側堤への入力ソース. 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, 神戸, 8.22-23, 2011
- 2) 坂野拓 : 大脳皮質における視聴覚情報統合メカニズムの解明をめざして—マーモセット側頭葉神経回路の階層構造と音声情報の処理過程. 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, 神戸, 8.22-23, 2011
- 3) 小賀智文 : マーモセット前頭連合野における樹状突起スパインの新生と刈り込み. 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, 神戸, 8.21-22, 2011
- 4) 西嶋春生, 富山誠彦, 新井陽, 目黒玲子, 山田順子, 右田啓介, 一戸紀孝, 上野伸哉 : レボドパ誘発ジスキネジアモデルラットにおける線条体神経細胞樹上突起上のスパインの形態変化. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 5) 黒谷亨, 境和久, 一戸紀孝, 岡ノ谷一夫, Kathleen S Rockland : ラット後脳梁膨大部皮質2層の遅延発火性錐体細胞—形態学的解析—. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 6) 境和久, 谷利樹, 坂野拓, 鈴木貴子, 一戸紀孝 : マーモセットの上側頭溝周囲領域への入力. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 7) Miyakawa N, Majima K, Sawahata H, Kawasaki K, Matsuo T, Kotake N, Suzuki T, Kamitani Y, Hasegawa I : Category decoding from macaque anterior inferotemporal cortex with simultaneous electrocorticogram and multi-channel unit recording. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 8) Katsumata N, Miyakawa N, Tanifuji M : Consistency of visual response properties of cells in inferior temporal cortex (IT) in Awake and Anesthetized Macaque. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 9) Kawasaki K, Matsuo T, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakhara K, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I : Intracortical electrocorticography in macaque monkeys. 第34回日本神経科学大会 こころの脳科学, 横浜, 9.14-17, 2011
- 10) 一戸紀孝, 鈴木航, 坂野拓, 鈴木貴子, 境和久, 谷利樹 : 大脳皮質における視聴覚情報統合のメカニズム解明を目指して—マーモセット側頭葉神経回路の階層構造と音声情報の処理過程. 生理学研究所研究会社会神経科学研究会「今, 社会神経科学研究に求められていること」, 岡崎, 10.6-7, 2011.
- 11) 須藤文和, 大隅典子, 一戸紀孝 : 軸索分子受容体による扁桃体神経回路形成の制御. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011

(4) その他

- 1) 一戸紀孝 : 神経回路はどのようにして顔を見るか?. 東京大学 夏学期 医学共通講義 VII 神経科学入門

3. 班会議発表

- 1) 一戸紀孝, 坂野拓, 鈴木航, 谷利樹: マーモセットを用いた質感認知メカニズムの研究. 科学研究費補助金 新学術領域研究 第2回質感脳情報学領域班会議, 淡路, 6.27, 2011
- 2) 一戸紀孝: 本研究班の overview. 精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」班の Kick-Off Meeting, 小平, 7.4, 2011
- 3) 一戸紀孝: マーモセットのシナプス, 回路, 遺伝子の正常発達の研究と自閉症マーモセット作出. 精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」班の Kick-Off Meeting, 小平, 7.4, 2011
- 4) 一戸紀孝, 坂野拓, 鈴木航: 神経ネットワークに基づく“社会的な顔認知”メカニズムの解明. 科学研究費補助金 新学術領域研究 顔認知領域班会議, 神戸, 8.21, 2011
- 5) 小松英彦, 一戸紀孝: 質感認知の高次脳メカニズム. 科学研究費補助金 新学術領域研究 第3回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.5, 2011
- 6) 一戸紀孝, 坂野拓, 鈴木航, 谷利樹: マーモセットを用いた質感認知メカニズムの研究. 科学研究費補助金 新学術領域研究 第3回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.6, 2011
- 7) 一戸紀孝: マーモセットのシナプス, 回路, 遺伝子の正常発達の研究と自閉症マーモセット作出. 精神・神経疾患研究開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」班班会議, 小平, 12.19, 2011

V. 競争的研究費獲得状況

新学術領域“質感脳情報学”「質感認知の高次脳メカニズム(代表:小松英彦)」分担(一戸紀孝)
新学術領域“顔認知”「神経ネットワークに基づく“社会的な顔認知”メカニズムの解明」代表(一戸紀孝)
科学研究費補助金・基盤研究(B)「新しく開発した生体内線維連絡可視化法による他者の意図を認知する脳メカニズムの解明」代表(一戸紀孝)
脳科学研究戦略推進プログラム「連合野1ミリ領域の平均神経活動が表す物体カテゴリー関連情報(代表:田中啓治)」分担(一戸紀孝)
最先端研究開発支援プログラム「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開(代表:岡野栄之)」「マカク属サルにおけるウィルスベクターの2重感染による部位間相互作用の解析(代表:田中啓治)」分担(一戸紀孝)
新学術領域“大脳皮質”「神経細胞分化制御と層特異的投射の分子機構(代表:大隅典子)」分担(須藤文和)
科学研究費補助金・若手研究(B)「神経回路形成における標的細胞認識と細胞部位特異性を担う分子機構」代表(須藤文和)
科学研究費補助金・基盤研究(C)「マーモセットにおけるミラーニューロンシステムの同定とその機能的構造の解明」代表(鈴木航)

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 (疾病研究第三部長併任)
(室	長)	内野茂夫 (任期付研究員), 大澤圭子 (~ 23.12.31 任期付研究員)
(流動研究員)		佐柳友規 (~ 23.10.21), 浅野弘嗣, 古田島浩子 (23.4.1 ~)
(センター研究補助員)		鈴木恵里
(センター研究助手)		土屋明子
(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) 出嵩玲子 (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 (創価大学工学部), 井上和秀 (九州大学大学院薬学研究院), 奥野孝枝 (山梨大学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 23 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、我々は CpG island-2 近傍から複数の *SHANK3* バリエントが発現していることを見いだしている。本年度、新潟大学脳研究所の崎村建司教授らのグループと共同で本バリエントのコンディショナルノックアウトマウスを作製した。今後、これらの *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) ニューロン・ミクログリア相関に基づいた脳発達の分子基盤に関する研究

脳内免疫担当細胞であるミクログリアは、脳内環境の維持機能に加えニューロンとの間で情報伝達を行い、神経活動を感知・制御することで脳内環境の変化にも対応しうることが判明してきた。さらに、近年の発達障害患者の死後脳研究や PET 等を用いた患者の脳画像診断においてミクログリアの異常性が観察されたことから、発達障害の発症ならびに病態進行とミクログリアとの関連性が示唆されている。しかしながら、脳発達過程のミクログリアの機能は十分解析されていない。そこで、我々は、発達過程の正常脳と病態脳におけるミクログリアの形態・動態ならびに分子発現における比較解析を通して、脳発達過程のミクログリアの機能解明を目指している。本年度、胎児期に発達神経毒で

あるバルプロ酸に暴露されたマウスにおいて、生後発達期の行動試験法を検討した。その結果、逆走地試験やハンギングワイヤ試験、ホットプレート試験等複数の試験において正常発達マウスとの相違が認められた。今後、バルプロ酸暴露マウスにおけるミクログリアについて、ニューロンの発達との相関を視野に形態ならびに分子発現解析を行う。

3) ミクログリアの機能調節分子機構の解析

正常脳では、ミクログリアは局所的傷害に反応し運動能亢進と食欲作用を示すが、活性酸素 (ROS) や炎症性サイトカインなどの細胞傷害因子を放出する活性型にはならず、ミクログリアを非活性型に維持する機構が存在すると考えられている。従って、ミクログリアの活性化抑制維持機構の解析は、病態時のミクログリアの異常活性化経路を理解する上で必要であり、予防的治療につながる知見を得るために重要である。そこで、今年度は、ヘムオキシゲナーゼ (HO-1) などの細胞内 ROS 軽減に働く酵素群の転写調節因子 Nrf2/ARE 経路に着目した。まず、初代培養ミクログリアを用いて、ミクログリア機能調節因子である細胞外 ATP の Nrf2 経路活性化に対する影響をウェスタンブロット法で調べた。ATP および ADP 刺激 1 時間後に Nrf2 の核移行は認められ、5 時間後に HO-1 蛋白質の増加が認められた。UTP と UDP、アデノシンは Nrf2 の核移行に影響しなかった。これらの結果から、ATP は P2 受容体を介してミクログリアの Nrf2/ARE 経路を活性化し、細胞内 ROS 産生の調節に関与することが示唆された。ATP 刺激直後のミクログリアでは、運動能の亢進だけではなく、酸化ストレスに対する抵抗性の増大と炎症性サイトカイン産生能の抑制に働く機構が存在する可能性がある。

4) 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) ではミクログリアの機能異常が病態進行に関与することが示唆されており、ALS モデルの変異型 SOD1 トランスジェニックラット (SOD1H46RTgR) では、顔面神経軸索引き抜き損傷 (Avulsion) による神経細胞死が野生型ラット (WR) よりも増強される (Ikeda et al. 2005)。そこで、我々は、神経細胞死亢進に関与するミクログリアの機能を明らかにするため、Avulsion した SOD1H46RTgR を解析してきた。昨年度までに、ALS 発症前に脊髄の運動神経細胞近傍で観察されたのと同様な活性化ミクログリアの集合体が WR よりも SOD1H46RTgR の顔面神経核で多数出現し、ミクログリアの増殖及び食欲活性の亢進が見出された。本年度は、ミクログリアの集合体形成や機能変化に関わる遺伝子を探索するために、Avulsion 後の顔面神経核における遺伝子発現変化を RT-PCR 法により比較解析した。その結果、ATP 受容体 P2Y12 mRNA の発現が SOD1H46RTgR で有意に WR よりも増加していた。また、マイクロダイセクション法で分取した運動ニューロン細胞体の遺伝子発現変化を解析したところ、細胞傷害マーカー ATF3 mRNA の発現が SOD1H46RTgR で有意に増加していた。以上の検討により、P2Y12 や ATF3 遺伝子が神経細胞死増悪に関与する可能性が示唆された。これらの遺伝子発現変化による細胞機能異常の解析は ALS など種々の神経変性疾患における共通の神経細胞障害機序の解明につながるものと期待される。

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

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)

グリア研究会 (幹事)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Namba T, Ming GL, Song H, Waga C, Enomoto A, Kaibuchi K, Kohsaka S, Uchino S : NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via *Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1)*. J Neurochem. 118 : 34-44, 2011
- 2) Waga C, Okamoto N, Ondo Y, Fukumura-Kato R, Goto Y, Kohsaka S, Uchino S : Novel variants of the *SHANK3* gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development. Psychiatr Genet. 21 : 208-211, 2011
- 3) Kondo S, Kohsaka S, Okabe S : Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS in vivo. Mol Brain. 17 : 4-27, 2011
- 4) Yoshino Y, Yamamoto S, Kohsaka S, Oshiro S, Nakajima K : Superoxide anion contributes to the induction of tumor necrosis factor alpha (TNF α) through activation of the MKK3/6-p38 MAPK cascade in rat microglia. Brain Res. 1422 : 1-12, 2011
- 5) Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, Zhang X, Koyano K, Yokoyama T, Kohsaka S, Inoue K, Nakanishi H : Microglial Ca²⁺-Activated K⁺ Channels Are Possible Molecular Targets for the Analgesic Effects of S-Ketamine on Neuropathic Pain. J Neurosci. 48 : 17370-17382, 2011
- 6) Kwan W, Magnusson A, Chou A, Adame A, Carson MJ, Kohsaka S, Masliah E, Möller T, Ransohoff R, Tabrizi SJ, Björkqvist M, Muchowski PJ : Bone Marrow Transplantation Confers Modest Benefits in Mouse Models of Huntington's Disease. J Neurosci. 1 : 133-142, 2012
- 7) Yamamoto S, Kohsaka S, Nakajima K. : Role of cell cycle-associated proteins in microglial proliferation in the axotomized rat facial nucleus. Glia 60 : 570-581, 2012
- 8) Ichikawa-Tomikawa N, Ogawa J, Douet V, Xu Z, Kamikubo Y, Sakurai T, Kohsaka S, Chiba H, Hattori N, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E : Laminin $\alpha 1$ is essential for mouse cerebellar development. Matrix Biol. 31 : 17-28, 2012
- 9) Sanagi T, Nakamura Y, Suzuki E, Uchino S, Aoki M, Warita H, Itoyama Y, Kohsaka S, Ohsawa K : Involvement of activated microglia in increased vulnerability of motoneurons after facial nerve avulsion in presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis model rats. Glia

60 : 782-793, 2012

- 10) Ohsawa K, Sanagi T, Nakamura Y, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S : Adenosine A3 receptor is involved in ADP-induced microglial process extension and migration. *J Neurochem.* 121 : 217-227, 2012

(2) 著 書

なし

(3) 総 説

- 1) Ohsawa K, Kohsaka S : Dynamic motility of microglia : purinergic modulation of microglial movement in the normal and pathological brain. *Glia* 59 : 1793-1799, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Kohsaka S, Sanagi T, Itoyama Y, Ohsawa K : Activation of Microglia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, WFSBP Congress 2011, Prague, Czech Republic, 5.31, 2011
- 2) Uchino S : The significance of SHANK3 in ASD. Exploring Autism Research Collaboration between Japan and the United States, Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, Tokyo, Japan, 12.2, 2011

(2) 国際学会

- 1) Namba T, Uchino S, Kohsaka S, Kaibuchi K : NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via *Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1)*. EMBO Workshop, Cell Biology of the Neuron, Heraklion, Greece, 5.7, 2011
- 2) Gonda Y, Andrews WD, Tabata H, Namba T, Nakajima K, Parnavelas JG, Kohsaka S, Uchino S, Hanashima C : The role of Robo1 in the migration and morphological development of neocortical pyramidal neurons. UCL Cortical Development Conference, Neural Stem Cells to Neural Circuits, Crete, Greece, 5.20, 2011
- 3) Graeber MB, Ohsawa K, Kohsaka S, Scheithauer BW : Microglioma as a neuro-oncological entity. The Australian and New Zealand Society for Neuropathology, 31th Annual Scientific Meeting, Sydney, Australia, 6.4, 2011
- 4) Uchino S, Waga C, Asano H, Kohsaka S : Kinetic study on DNA methylation of autism susceptibility gene, *SHANK3*, in the developing brain. The 23rd Biennial Meeting of ISN/ESN Joint Meeting, Athens, Greece, 8.28-9.1, 2011
- 5) Gonda Y, Andrews WD, Sekiguchi M, Tabata H, Namba T, Wada K, Parnavelas JG, Nakajima K, Kohsaka S, Uchino S, Hanashima C : Robo1 regulates the laminar distribution and morphological development of upper-layer pyramidal neurons. Cellular Development : Biology at the Interface, RIKEN CDB, Kobe, Japan, 9.29, 2011
- 6) Waga C, Okamoto N, Asano H, Goto Y, Uchino S, Kohsaka S : Mutations in the *SHANK3* gene in Japanese autistic patients with severe delayed speech development and mental retardation. 12th International Congress of Human Genetics (ICHG) and the 61st the American Society of Human Genetics (ASHG) Annual Meeting, Montreal, Canada, 10.13, 2011

- 7) Uchino S, Waga C, Asano H, Kohsaka S : Kinetic study on DNA methylation of autism susceptibility gene, *SHANK3*, in the developing mouse neocortex. Biological basis of mental functions and disorders. The 32nd Naito Conference, Japan, 10.19, 2011
 - 8) Gonda Y, William D. Andrews, Tabata H, Namba T, Nakajima K, John G. Parnavelas, Kohsaka S, Uchino S, Hanashima C : Robo1 regulates the migration and laminar distribution of upper-layer pyramidal neurons. Neuroscience2011, Washington DC, USA, 11. 16, 2011
 - 9) Gonda Y, William D. Andrews, Tabata H, Namba T, Nakajima K, John G. Parnavelas, Kohsaka S, Uchino S, Hanashima C : Robo1 controls the migration and laminar distribution of cortical upper-layer pyramidal neurons. 1st International Symposium Neocortical Organization, Okazaki, Japan, 3.12, 2012
- (3) 一般学会
- 1) 和賀央子, 浅野弘嗣, 岡本伸彦, 土屋明子, 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バリエーション発現解析 . 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ, 神戸, 8.23, 2011
 - 2) 権田裕子, Andrews WD, 関口正幸, 田畑秀典, 難波隆志, 和田圭司, Parnavelas JG, 仲嶋一範, 高坂新一, 内野茂夫, 花嶋かりな : Robo1 controls the laminar distribution and morphological development of upper-layer pyramidal neurons. 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ, 神戸, 8.23, 2011
 - 3) 竹澤洋亮, 高坂新一, 中嶋一行 : 中枢神経系における糖代謝へのミクログリアの関与 . 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.16, 2011
 - 4) 難波隆志, 内野茂夫, 高坂新一, 貝淵弘三 : NMDA 受容体阻害剤投与による成体海馬での統合失調症脆弱性因子 DISC1 の発現低下と新生ニューロンの移動異常. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.16, 2011
 - 5) 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は海馬依存性学習記憶形成を向上させる. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.16, 2011
 - 6) 増田寿明, 高坂新一, 中嶋一行 : ミクログリアにおける TNF α 産生はアストロサイトとの神経間相互作用によって促進される. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
 - 7) 山本伸一, 高坂新一, 中嶋一行 : ラットの顔面神経核におけるセルサイクル関連タンパク質によるミクログリアの増殖調節. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
 - 8) 本田芳成, 一宮俊文, 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 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
 - 9) 大澤圭子, 佐柳友規, 中村泰子, 鈴木恵里, 高坂新一 : アデノシンシグナルによるミクログリアの突起伸長調節. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
 - 10) 浅野弘嗣, 和賀央子, 土屋明子, 内野茂夫, 高坂新一 : 発達過程のマウス大脳皮質における Shank3 新規バリエーションの遺伝解析. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
 - 11) 林良憲, 河路広大, 孫麗, 張馨文, 横山武志, 高坂新一, 井上和秀, 中西博 : 新規疼痛抑制ターゲットとしてのミクログリア Kca チャネルの役割. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.26, 2011
 - 12) 中嶋一行, 野田真里子, 高坂新一 : 傷害顔面神経核におけるミクログリアのグルタミン酸除去能. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.27, 2011

- 13) 山本伸一, 高坂新一, 中嶋一行:軸索切断側顔面神経核におけるミクログリアの増殖メカニズム. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.27, 2011
- 14) 大澤圭子, 佐柳友規, 中村泰子, 鈴木恵里, 井上和秀, 高坂新一: アデノシン受容体 A3 を介したミクログリア突起伸長調節. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.27, 2011
- 15) 竹澤洋亮, 中嶋一行, 高坂新一: 中枢神経系における乳酸供給細胞としてのミクログリア. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.27, 2011
- 16) 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 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.27, 2011
- 17) 浅野弘嗣, 和賀央子, 土屋明子, 内野茂夫, 高坂新一: マウス大脳皮質発達過程における自閉症関連分子 Shank3 のバリエーション発現解析. 第 54 回日本神経化学会, 金沢, 9.28, 2011
- 18) 林良憲, 河路広大, 張馨文, 孫麗, 中西博, 横山武志, 高坂新一, 井上和秀: 新規鎮痛分子としてのミクログリア Ca²⁺ 活性型 K⁺ チャネルの特性. 第 16 回グリア研究会, 名古屋, 10.22, 2011
- 19) 増田匡, 飛田秀樹, 高坂新一: 蛍光ライブイメージングに適したミクログリア長期培養を目指して. 16 回グリア研究会, 名古屋, 10.22, 2011
- 20) 和賀央子, 浅野弘嗣, 土屋明子, 後藤雄一, 伊藤雅之, 内野茂夫, 高坂新一: 自閉症関連分子 Shank3 のマウス大脳皮質における新規バリエーション解析. 第 21 回臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会, 東京, 10.28, 2011
- 21) 権田裕子, William D. Andrews, 関口正幸, 田畑秀典, 難波隆志, 和田圭司, John G. Parnavelas, 仲嶋一範, 高坂新一, 内野茂夫, 花嶋かりな: Robo1 は大脳皮質上層錐体細胞の層構造形成および形態形成を調節している. 第 34 回日本分子生物学会, 横浜, 12.13, 2011
- 22) 石川理絵, 金亮, 奥川哲央, 難波隆志, 高坂新一, 内野茂夫, 喜田聡: Promoting adult hippocampal neurogenesis after single injection of memantine enhanced memory performance. 第 34 回日本分子生物学会, 横浜, 12.13, 2011
- 23) 浅野弘嗣, 和賀央子, 土屋明子, 内野茂夫, 高坂新一: シナプス機能分子 Shank3 の新規バリエーションの同定およびマウス脳発達過程における発現解析. 第 34 回日本分子生物学会, 横浜, 12.16, 2011
- 24) 権田裕子, William D. Andrews, 田畑秀典, 難波隆志, John G. Parnavelas, 仲嶋一範, 高坂新一, 内野茂夫, 花嶋かりな: 大脳皮質錐体細胞の神経細胞移動と層形成における Robo1 の役割. 第 5 回神経発生討論会, 福井, 3.15, 2012
- 25) 石川理絵, 金亮, 難波隆志, 高坂新一, 内野茂夫, 喜田聡: 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的学習・記憶形成能力の向上. 日本農芸化学会, 京都, 3.23, 2012

3. 班会議発表

- 1) 内野茂夫: シナプス機能分子 Shank3 の発現・機能異常に起因した広汎性発達障害の神経病態の解明. 厚生労働省精神・神経疾患開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(研究代表者: 一戸紀孝) 平成 23 年度班会議, 東京, 7.4, 2011
- 2) 内野茂夫: シナプス機能分子 Shank3 の発現・機能異常に起因した広汎性発達障害の神経病態の解明. 厚生労働省精神・神経疾患開発費「高次脳機能障害の生物学的基盤」(研究代表者: 一戸紀孝) 平成 23 年度班会議, 東京, 12.19, 2011
- 3) 内野茂夫: 精神遅滞・自閉性疾患患者における SHANK3 遺伝子変異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・レポジトリーの構築及び病因・病態解明に関する研究」（研究代表者：後藤雄一）平成23年度班会議，東京，1.7,2012
- 4) 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23年度班会議，東京，2.7,2012

V. 競争的研究費獲得状況

厚生労働省科学研究費補助金 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）

厚生労働省科学研究費補助金 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）

小児医学研究振興財団研究助成

「重度言語障害を伴う広汎性発達障害の神経病態の解明」研究代表者（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・レポジトリーの構築及び病因病態の解明に関する研究」研究分担者（内野茂夫）

厚生労働省精神・神経疾患研究開発費

「精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究」研究分担者（内野茂夫）

厚生労働省精神・神経疾患研究開発費

「高次脳機能障害の生物学的基盤」研究分担者（内野茂夫）

科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST

「脳内免疫担当細胞ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明」分担研究者（大澤圭子）

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）

日本学術振興会学術研究助成基金助成金 若手研究 B

「神経細胞死の亢進に関するミクログリアの機能の解析」研究代表者（佐柳友規）

11. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では神経・精神疾患の背景に存在する免疫性因子の関与を明らかにし、免疫分子・免疫細胞を標的とする神経疾患治療法を開発することに精力を傾けている。特に臨床で大きな問題になっている多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の病態解明と治療法開発を目指している。MS の動物モデル EAE では、脳内炎症を有意に抑制する薬剤が数多く発見されている。しかし、時代はマウスの実験で満足することなく、ヒトの疾病を克服する具体的な道筋を示すことをして要請しており、医師主導治験や臨床研究を積極的に進める方向で研究室を運営している。一方で、10年-20年後の科学の進歩を予想しながら、慢性炎症のかかわる様々な神経障害を克服する画期的な手法の確立を模索している。我々は10年以上も前から、神経・免疫・内分泌系、および遺伝・環境因子を巻き込む生体統御系の仕組みを解明する基礎研究も進めて来た。国内では数少ない神経免疫の研究室として認知されて来たが、昨今では行政当局や研究者もこのような複合領域に関心を持つようになっており感無量である。

本年の特筆事項は、平成21年度から始まった医療スーパー特区関連の大型プロジェクト (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」) が評価され、平成24年度以降も継続できる目処がついたことである。OCHは当研究部が自己免疫疾患の治療薬として同定した新規糖脂質で、MSの治療薬として開発するために10年以上にわたって前臨床試験や基礎研究を進めて来た。いよいよOCHをヒトに投与するFirst in Human試験が実施されることになり、研究室の歴史の中でも、重要な転換点に到達したと考えている。特筆事項の第二は、NMOに対する抗IL-6受容体抗体治療が順調に実施されたことである。また、MS患者糞便を用いた腸内細菌叢メタゲノム解析が始まったことも特筆される。「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」では、神経内科および関連基礎教室の数多くの研究者の参加する全国規模の研究班を統括し、免疫研究部は主にCIDPの診断マーカーの研究を展開した。

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

(部 長)	山村 隆
(室 長)	三宅幸子, 荒浪利昌, 大木伸司
(流動研究員)	佐久間啓, 小澤智子 (~ 9/30), 中村雅一 (10/1 ~), Benjamin JE Raveney
(外来研究補助員)	古澤雅子, 佐久間巴美 (~ 4/30), 石田直子
(科研費研究員)	千葉麻子, 水野美歩, 小澤智子 (10/1 ~), 山口広美, 任海千春, 佐賀亮子, 佐藤和貴郎 (7/1 ~ 7/31, 11/1 ~)
(科研費研究助手)	山田久美子
(併任研究員)	荒木学 (NCNP 病院), 林幼偉 (NCNP 病院)
(客員研究員)	佐藤準一 (明治薬科大学), 田川朝子 (国際医療福祉大学), 宮本勝一 (近畿大学, 高橋和也 (医王病院), 尾上祐行 (防衛医科大学)
(研 究 生)	千原典夫, 富田敦子, 野口真行, 門脇敦, 松岡貴子, 佐藤和貴郎 (8/1 ~ 10/31), 市川大樹 (6/8 ~ 6/24)
(研究見習生)	中村 創

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. 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 の分子免疫学的な解析を進めて来たが, 本年論文が JBC に掲載された. 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, ミクログリアの神経免疫生物学に関わる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の体制整備を進めた. 複数回におよぶ医薬品機構薬事戦略相談の結果を受け, First in Human 試験実施プロトコルを具体化した. 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(論文は International Immunology に掲載).

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, 松岡研究員, 中村研究員のチームは, MS 患者の末梢血の異常を同定する研究を推進した. plasmablast, T 細胞ケモカイン受容体発現, 血清アクアポリン4抗体などのアッセイ系を用いて, MS の多様性の本質に迫る研究を展開している.

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). 本年度は, 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を開始し, 第一例については6ヶ月間の予定治療期間を終了した.

5) MS の発症と消化管免疫に関する研究

門脇研究員は消化管関連リンパ球による免疫修飾のメカニズムについて, 画期的な成果を挙げた(論文準備中). 東大服部研との共同研究により, MS 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, 第一報を発表できる準備が整った.

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 Ben Raveney 研究員は, 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. T 細胞特異的 NR4A2 欠損マウスの樹立にも成功し, 現在 Th17 細胞の heterogeneity に関する新たな知見が集積しつつある.

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献:

神戸大学, 東京大学, 金沢大学, 横浜市立大学, 大阪大学の医学部大学院生の研究指導にあたった.

三宅は北里大学理学4年生の卒業研究の指導を行った。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。三宅は昭和大学医学部客員教授、早稲田大学理工学院客員准教授、順天堂大学医学部非常勤講師を務めた。

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（日本経済新聞、Medical Tribune、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11日には、特定非営利活動法人MSキャビンとの共催で「第8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）。「診断と治療社」の依頼を受け、モノグラフ「多発性硬化症 診療のすべて」（山村隆編集）を企画し、平成24年5月中旬に発刊すべく編集作業を進めた。またドイツSpringer社の依頼を受けて、「Multiple Sclerosis Immunology」（編集 Bruno Gran & Takashi Yamamura）の出版を企画し、内外一流の著者に執筆を依頼した。

マスコミ関係：

- 日本経済新聞 夕刊「らいふプラス」多発性硬化症増える患者（2011.10.28）
- Medical Tribune 2011.11.24 免疫疾患学会連合2011免疫関連学会間の交流からさらなる発展
- Kyodo Weekly No.2/2012 pp 16-17 暮らし2012 冬虫夏草から難病の新薬
- Japan Medical Society (JMS) 2012 2月号 pp27-32 新薬で治療の選択肢増えるMS.
- 病院新時代 58. Pp 16-18, Catch the Movement. 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 増加傾向にある神経難病への挑戦。「多発性硬化症センター」の大きな成果
- 共同通信：冬虫夏草から新薬誕生 コメント
徳島新聞、東奥日報、宮崎日日新聞、埼玉新聞、琉球新報、岐阜新聞、神戸新聞ほか全国の新聞に掲載

医療関係：

- CIDP/MMN 診療ガイドライン作製委員会委員（山村）
- 多発性硬化症診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）

2) NCNP 全体にまたがる活動：

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、グラチラマー酢酸、インテグリン抗体の臨床治験で治験責任医師を務めている。疾病専門センター「多発性硬化症センター」において、山村はセンター長を務めた。

三宅は小型動物管理委員、小型動物倫理問題検討委員、小型動物棟経費削減委員、小型動物棟新棟準備委員を担当し、研究部ならびに研究所への研究活動に貢献した。また多発性硬化症センターが企画する「NCNP多発性硬化症カンファレンス」の世話人として、カンファレンスの企画・運営に貢献した。

荒浪は免疫研究部が主導する研究課題の倫理申請にかかわる責任者として、5課題の倫理申請を管

理した。また情報委員会，特殊化学物質管理委員会，RI 委員会の委員として，研究部ならびに研究所の研究活動に貢献した。大木は組替え DNA 安全委員会の委員を務めた。

3) 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 政策創薬総合研究事業（ヒューマンサイエンス振興財団）「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（主任）
- 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」（楠班）：山村（分担）
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「ピッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」（神田班）：山村（分担）
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「自己免疫疾患に関する調査研究」（住田班）：三宅（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使用可能なりサーチ・リソースネットワークの構築に関する研究」班（有馬班）：山村（分担）
- 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」班（功刀班）：山村（分担）

4) 学会・学術活動など：

- International Advisory Board member, International Society of Neuroimmunology（山村）
- Steering committee member, Federation of Clinical Immunology Societies（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）
- 日本神経学会国際対応委員会委員（山村）
- 日本免疫学会国際交流委員会委員（山村）
- 日本免疫学会利益・倫理相反委員会委員（山村）
- 日本臨床免疫学会プログラム委員会委員（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）
- 日本臨床免疫学会評議員（三宅）

- 日本神経免疫学会評議員 (大木)
- Abstract Review Committee, Federation of Clinical Immunology Societies (山村)

5) 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)

6) 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。またイタリア多発性硬化症研究 Grant (FISM) およびフランス多発性硬化症研究会 (Fondation ARSEP) の審査員を務めた。三宅は Fondation ARSEP の審査員、日本学術振興会の科学研究費審査委員を務めた。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。：

The Journal of Immunology (山村 2 件), Eur J Immunol (山村 4 件, 三宅 1 件), Plos One (山村), J Neuroimmunol (山村), Clin Exp Neuroimmunol (山村), Int Immunol (2 件三宅), Neurochem Int (3 件三宅), Glia (三宅), Internal Medicine (山村, 三宅), Cell Mol Neurobiol (山村), J. Rheumatol (山村), Immunopharmacology & Immunotoxicology (三宅)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Miyazaki Y, Miyake S, Chiba A, Lantz O, Yamamura T : Mucosal-associated invariant T cells regulate T helper type 1 response in multiple sclerosis. Int Immunol 23:529-535, 2011
- 2) Sanvito L, Tomita A, Chihara N, Okamoto T, Ogawa M, Gran B, Aranami T, Yamamura T : Increase of Ki-67+ natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with interferon- α and interferon- β combined with low-dose oral steroids. J Neuroimmunol 236 : 111-117, 2011
- 3) Chiba A, Tajima R, Tomi C, Miyazaki Y, Yamamura T, Miyake S : Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and exacerbate disease in murine models of arthritis. Arthritis Rheum 64 : 153-161, 2012
- 4) Ichikawa D, Mizuno M, Yamamura T, Miyake S : Gene related to anergy in lymphocytes (GRAIL) regulates cytoskeletal reorganization through ubiquitination and degradation of Arp2/3-5 and coronin 1A. J Biol Chem 286:43465-74, 2011
- 5) Chiba A, Mizuno M, Tomi C, Tajima R, Alloza I, di Penta A, Yamamura T, Vandenbroeck K, Miyake S : A 4-trifluoromethyl analogue of celecoxib inhibits arthritis by suppressing innate immune cell activation. Arthritis Res Ther 14:R9, 2012
- 6) Toba T, Murata K, Futamura J, Nakanishi K, Takahashi B, Takemoto N, Tomino M,

Nakatsuka T, Seiichi Imajo S, Goto M, Yamamura T, Miyake S, Annoura H : Synthesis and biological evaluation of truncated α -galactosylceramide derivatives focusing on cytokine induction profile. *Bioorg & Medic Chem* 20:2850-2859, 2012

(2) 著 書

- 1) 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
- 2) 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) 山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE). 免疫の事典 桂義元, 河本宏, 小安重夫, 山本一彦編, 朝倉書店, 東京, 2011
- 4) 山村 隆: 神経免疫学. 免疫の事典 桂義元, 河本宏, 小安重夫, 山本一彦編, 朝倉書店, 東京, 2011
- 5) 山村 隆: 多発性硬化症. 神経疾患最新の治療 2012-2014, 南江堂 (編集 小林祥泰, 水澤英洋), pp166-169, 2012
- 6) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症と Th17 細胞. *Annual Review 神経* 2012 (編集: 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆) 中外医学社. pp253-260, 2012
- 7) 三宅幸子: 臓器特異的自己免疫疾患. 免疫の事典 桂義元, 河本宏, 小安重夫, 山本一彦編, 朝倉書店, 東京, 2011

(3) 総 説

- 1) Miyake S: Minds over cytokine. *Clin Exp Neuroimmunol* 3 : 1-5, 2012
- 2) Yamamura T, Miyake S: Editorial. B-cell-directed therapy. Which B cells should be targeted and how? *Immunother* 4:1-3, 2012
- 3) 三宅幸子, 山村 隆: 多発性硬化症. *実験医学* 29(10) 増刊 :180-186, 2011
- 4) 千原典夫, 山村 隆: ここまでわかった自己免疫疾患・多発性硬化症・視神経脊髄炎. *臨床検査* 55:1241-1248, 2011
- 5) 千原典夫, 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) における自己抗体産生細胞. *医学のあゆみ*, 24:534-535, 2012
- 6) 三宅幸子: 多発性硬化症の病態. *医学のあゆみ* 237 : 291-295, 2011
- 7) 三宅幸子: 胃ホルモン グレリンの実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する抑制作用. *炎症と免疫* 19 : 62-67, 2011
- 8) 三宅幸子: 多発性硬化症における免疫制御療法. *炎症と免疫* 19 : 30-34, 2011
- 9) 三宅幸子: 獲得免疫とは. *臨床検査* 55:1064-1073, 2011
- 10) 三宅幸子: 神経・内分泌・免疫連関から見た脳内免疫応答の誘導と制御. *細胞工学* 30 : 1018-1021, 2011
- 11) 三宅幸子: NKT 細胞と自己免疫. *炎症と免疫* 20:18-22, 2012
- 12) 荒浪利昌: 多発性硬化症・視神経脊髄炎に対する免疫療法. *細胞工学* 30:1060-1063, 2011
- 13) 千葉麻子: Mucosal-associated invariant T(MAIT) cell と関節炎. *臨床免疫・アレルギー科* 56 : 189-193, 2011
- 14) 千葉麻子: 自然リンパ球と関節炎. *Frontiers in rheumatology & clinical immunology* 5 : 179-

184, 2011

- 15) 佐久間 啓：粟屋福山症候群. 小児科診療. 74；986-990, 2011
- 16) 佐久間 啓：特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（福山・粟屋）. 小児内科. 43；506-508, 2011

(4) その他

- 1) 山村 隆：特集を読む前に. 基礎の基礎. 特集神経免疫. 細胞工学 30：1014-1017, 2011
- 2) 山村 隆：序. 神経免疫の新展開. 炎症と免疫 19:541, 2011
- 3) 山村 隆：安全性・有効性が期待できる経口薬 OCH. バナナチップス 78 号. 第 8 回多発性硬化症フォーラム特集. P7, 2012
- 4) 山村 隆：Photo Essay. MS キャビンとのおつきあい. Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 6：50-51, 2012
- 5) 三宅幸子：自己免疫疾患研究：関節から神経まで. 細胞工学 30：1064-5, 2011
- 6) 荒浪利昌：抗 IL-6 受容体抗体. バナナチップス 74 号, p22-24, 2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T：IL-6 targeting therapy in neuromyelitis optica (NMO). 2011 Neuromyelitis optica round table conference. A rare approach to a rare disease. Hilton LA Airport. Los Angeles, CA, 11.7, 2011
- 2) Yamamura T：State of the Art：Mechanisms of Neuroinflammation in Neuromyelitis Optica. TS Srinivasan Knowledge Conclave 2012, Neuroinflammation：A global approach, Chennai, India, 2.10, 2012
- 3) Miyake S：Innate lymphocytes in autoimmune diseases. Autoimmunity Congress Asia. Singapore, 18 November, 2011
- 4) 山村 隆：多発性硬化症と消化管免疫. ホットトピックス 2-2. 多発性硬化症の最新の病態と治療. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.18, 2011
- 5) 山村 隆：MS/NMO に対する抗体療法の可能性. シンポジウム「神経疾患に対する抗体療法」第 52 回日本学術大会. 名古屋, 5.20, 2011
- 6) 山村 隆：中枢神経系自己免疫病態の多様性. 第 35 回阿蘇シンポジウム“自己免疫疾患 – その病態解明と治療の進歩 –”. 阿蘇リゾートグランヴィリオホテル, 7.30, 2011
- 7) 山村 隆, 荒浪利昌, 大木伸司, 三宅幸子：多発性硬化症：自己免疫病仮説の再検証. 第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会 6 学会合同特別シンポジウム, 東京, 9.16, 2011
- 8) 山村 隆：腸内細菌と多発性硬化症 食の欧米化とヘルスケア. 産学連携セミナー「腸管免疫とヘルスケア 新しい製品化技術の糸口を求め」, 首都圏バイオネットワーク. 東京, 3.15, 2012
- 9) 三宅幸子：自己免疫疾患における MAIT 細胞. 第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会 6 学会合同特別シンポジウム, 東京, 9.16, 2011
- 10) 三宅幸子：腸管免疫の視点から：腸管リンパ球と多発性硬化症. 第 23 回日本神経免疫学会総会, 東京, 9.17, 2011

(2) 国際学会

- 1) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura

T : Interleukin 6 signaling enhances anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) 11th annual meeting, Washington DC, 6. 24, 2011

- 2) Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T : T Cells Expressing Matrix Metalloproteinase-9 and Osteopontin in Multiple Sclerosis. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) 11th annual meeting, Washington DC, 6.24, 2011
- 3) 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. 2nd World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS), Amsterdam, Netherland, 10.20, 2011
- 4) Okamoto T, Aranami T, Yamaguchi H, Murata M, Yamamura T : A study of activated T cell subsets in Parkinson' s disease. Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine. 2. 2-5, Frolence, Italy, 2.2-5, 2012
- 5) Raveney B, Oki S, Yamamura T : NR4A2, a nuclear receptor that controls pathogenic Th17 responses during autoimmune disease, is induced in T cells by target organ antigen presenting cells. British Society of Immunology Congress 2011, Liverpool, 12. 5th-8th, 2011
- 6) Raveney B, Oki S, Yamamura T : NR4A2 controls Th17-mediated autoimmunity. Keystone Symposia 2011 : Th17 Cells in Health and Disease (Q2), Keystone, 2.5th-10th, 2012
- 7) Lin Y, Miyake S, Yamamura T : 'Armoured' regulatory T cells, which share the signature of Th1 and Th17, expand and maintain remission of a model of multiple sclerosis. 6th World Immune Regulation Meeting (WIRM), Davos, Switzerland, 3.20, 2012

(3) 一般学会

- 1) 林 幼偉, 古澤嘉彦, 池田謙輔, 橋本恵子, 村田佳子, 岡本智子, 小川雅文, 登坂一真, 村田美穂, 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 5 2 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.19, 2011
- 2) 小川雅文, 岡本智子, 林幼偉, 村田美穂, 高橋利幸, 山村 隆 : 視神経脊髄炎の Expanded Disability Status Scale 評価の問題点. 第 5 2 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.19, 2011
- 3) 能登大介, 三宅幸子, 高橋和也, 山村 隆, 山田正仁 : 培養系での末梢血単球からのマイクログリアへの分化誘導. 第 5 2 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.19, 2011
- 4) 富田敦子, 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 林幼偉, 小川雅文, 岡本智子, 岸田日帯, 村田美穂, 黒岩義之, 山村 隆 : 多発性硬化症再発期髄液 T リンパ球の特性. 第 5 2 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.20, 2011
- 5) 千原典夫, 荒浪利昌, 林幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 戸田達史, 山村 隆 : 視神経脊髄炎 (NMO) における未熟形質細胞の関与. 第 5 2 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 5.20, 2011
- 6) 千葉麻子, 三宅幸子 : マスト細胞の活性阻害を介した関節炎の抑制. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 7.19, 2011
- 7) 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 CD28 陰性 T 細胞は病巣への遊走能を有する. 第 22 回日本末梢神経学会学術集会. 沖縄コンベンションセンター, 9.2, 2011

- 8) 千葉麻子, 田村直人, 松平欄, 頭山尚子, 高崎芳成, 山村 隆, 三宅幸子: 膠原病における Mucosal-associated invariant T 細胞の解析. 第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会, 東京, 9.17, 2011
- 9) 林幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: EAE の寛解維持機構: 'armoured' Treg の誘導. 第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会, 東京, 9.15, 2011
- 10) 岡本智子, 荒浪利昌, 山口広美, 村田美穂, 山村 隆: パーキンソン病における活性化 T 細胞サブセットの探索に関する研究. 第 23 回日本神経免疫学会. 東京, 9.15, 2011
- 11) 能登大介, 三宅幸子, 高橋和也, 山村 隆, 山田正仁: マウス及びヒトにおける末梢血単球からミクログリアへの分化誘導. 第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会, 東京, 9.17, 2011
- 12) 富田敦子, 佐藤和貴郎, 市川大樹, 林 幼偉, 岸田日帯, 三宅幸子, 小川雅文, 岡本智子, 村田美穂, 黒岩義之, 荒浪利昌, 山村 隆: メタロプロテイナーゼとオステオポンチンを高発現する CCR2 陽性 CCR5 陽性 T 細胞の MS 病態への関与. 第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会, 東京, 9.17, 2011
- 13) 千原典夫, 荒浪利昌, 林 幼偉, 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 plasmablasts の関与. 第 23 回日本神経免疫学会. 東京, 9.17, 2011
- 14) 岡本智子, 荒浪利昌, 山口広美, 山村 隆, 村田美穂: パーキンソン病 (PD) におけるリンパ球サブセットに関する研究. 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京, 10.6, 2011
- 15) 野口真行, 大木伸司, 山村 隆: T 細胞の Interleukin-9 産生に対するレチノイドの制御作用. 第 22 回日本レチノイド研究会. 東京 11. 11, 2011
- 16) 千葉麻子, 田村直人, 松平欄, 高崎芳成, 山村 隆, 三宅幸子: 膠原病における Mucosal-associated invariant T 細胞の解析. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉, 11.27, 2011
- 17) 佐久間啓, 三宅幸子, 山村隆: ミクログリア様細胞の分化における IL-34 の役割. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 11.27, 2011
- 18) 林幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 'Armoured' regulatory T cells, which share signature of Th17, maintain sustainable remission of multiple sclerosis. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 11.29, 2011
- 19) Raveney BJE, 大木伸司, 山村隆: NR4A2, a nuclear receptor that controls pathogenic Th17 responses during autoimmune disease, is induced in T cells by target organ antigen presenting cells. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 11.29, 2011
- 20) 荒浪利昌, 佐藤和貴郎, 富田敦子, 市川大樹, 林幼偉, 岸田日帯, 三宅幸子, 小川雅文, 岡本智子, 村田美穂, 黒岩義之, 山村 隆: T cells expressing matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in multiple sclerosis. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 11.29, 2011

(4) その他

- 1) Yamamura T: Multiple sclerosis and NMO. Research experience in Japan. Special Seminar at Max-Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany, 4.19, 2011
- 2) Yamamura T: Gut flora and Multiple Sclerosis. Munich Center for Neurosciences seminar, at MPI of Neurobiology, Munich, Germany, 5.3, 2011
- 3) Yamamura T: Multiple sclerosis and NKT cells. Special Seminar at UniSpital Zuerich, Department of Neurology, Zurich, Switzerland, 5.5, 2011
- 4) Yamamura T: Neuromyelitis optica: Research progress in the pathogenesis. Guest Seminar, Department Biomedizin Basel & Universitätsspital Basel, 5.9, 2011

- 5) Yamamura T: Gut flora and Autoimmunity: Lessons from multiple sclerosis models. Joint Vaccine Branch, NCI, and Mucosal Immunology Interest Group Seminar. National Institutes of Health, Bethesda, 6.23, 2011
- 6) Yamamura T: Immunopathogenesis of multiple sclerosis and gut flora. RCAI Seminar, Yokohama, 12.16, 2011
- 7) 三宅幸子: リンパ球サブセット研究の進歩から捉える多発性硬化症の病態. 第10回東京MS研究会, 東京 9.30, 2011
- 8) 三宅幸子: 自然リンパ球と自己免疫. 長崎大学大学院セミナー. 長崎, 10.20, 2011
- 9) 三宅幸子: リンパ球の体内動態. 第8回多発性硬化症フォーラム. 東京, 12.11, 2011
- 10) 三宅幸子: リンパ球サブセット研究の進歩から捉える多発性硬化症の病態. 第3回関東MS研究会. 東京, 1.28, 2012
- 11) 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, 6.1, 2011
- 12) 山村 隆: 多発性硬化症の病態に迫る, 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」, 東京, 6.9, 2011
- 13) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. Peer to peer meeting. 京都, 7.10, 2011
- 14) 山村 隆: 多発性硬化症研究の最近の進歩. 第2回青森多発性硬化症懇話会. 青森, 7.21, 2011
- 15) 山村 隆: 多発性硬化症/NMOの治療と予防. これからの10年. つくば多発性硬化症学術講演会. 9.28, 2011
- 16) 山村 隆: 多発性硬化症/NMOの治療と予防. これからの10年. 第10回東京MS研究会. 東京, 9.30, 2011
- 17) 山村 隆: 二次進行型MS. 第7回MSカンファレンス. 小平, 10.6, 2011
- 18) 山村 隆: 多発性硬化症の診断と治療: これからの10年. 第2回神経免疫瀬瀬戸西カンファレンス. 広島, 10.14, 2011
- 19) 山村 隆: MS/NMOの治療法を探索する. - 神経免疫学の醍醐味. 第11回仙台MSセミナー. 仙台, 10.28, 2011
- 20) 山村 隆: 多発性硬化症の標的抗原. 第8回MSカンファレンス. 小平, 11.19, 2011
- 21) 山村 隆: 日本初のMS新薬の開発. 第8回多発性硬化症フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49. 主催独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 特定非営利活動法人MSキャビン. 2011.12.11, 東京
- 22) 山村 隆: 多発性硬化症の研究の進歩とこれからの10年. 兵庫県多発性硬化症講演会. 神戸, 1.20, 2012
- 23) 山村 隆: 多発性硬化症治療の最前線. 第一回NCNP多発性硬化症患者教室. 小平, 2.20, 2012
- 24) 山村 隆: 多発性硬化症の標的抗原 II. 第9回MSカンファレンス. 小平, 2.20, 2012
- 25) 林 幼偉: Debate Session 「IFN療法は今後もMSに対するDMTの標準であるか?」. 第10回MSワークショップ, 札幌, 8.6, 2011
- 26) 林 幼偉: 多発性硬化症における免疫抑制剤の使用. 第8回MSフォーラム, 六本木アカデミーヒルズ 49. 主催独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 特定非営利活動法人MSキャビン. 東京, 12.11, 2011

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 岡本智子, 荒浪利昌: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における CD28 陰性 CD4 陽性 T 細胞は病巣への遊走能を有する. 精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診診断と治療法の開発に関する研究」班. 平成 23 年度班会議. 東京. 12.1, 2011
- 2) 千原典夫, 佐藤和貴郎, 富田敦子, 林幼偉, 岡本智子, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIS) における CCR5+CCR6+ ヘルパー T 細胞の役割. 精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診診断と治療法の開発に関する研究」班. 平成 23 年度班会議. 東京. 12.1, 2011
- 3) 岡本智子, 向井洋平, 村田美穂, 山村 隆: 中枢性脱髄疾患と末梢神経障害. 精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診診断と治療法の開発に関する研究」班. 平成 23 年度班会議. 東京. 12.1, 2011
- 4) 山村 隆: 研究代表者報告. 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」班. 平成 23 年度班会議. 小平. 12.8, 2011
- 5) 山村 隆, 佐藤和貴郎, 富田敦子, 市川大樹, 林幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 村田美穂, 荒浪利昌: ケモカイン受容体プロフィールによる多発性硬化症再発時髄液 T 細胞の解析. 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りサーチリソースネットワークの構築に関する研究. 平成 23 年度班会議. 12.12, 2011
- 6) 岡本智子, 池田謙輔, 川添僚也, 荒木学, 村田美穂, 山村 隆: 中枢性炎症性脱髄性疾患とインターフェロンβ. 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りサーチリソースネットワークの構築に関する研究. 平成 23 年度班会議. 12.12, 2011
- 7) 山村 隆, 千原典夫, 三宅幸子, 林 幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 大木伸司, 荒浪利昌: 視神経脊髄炎 (NMO) における plasmablasts の関与と抗 IL-6 受容体抗体療法の可能性. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班平成 23 年度班会議. 名古屋, 1.13, 2012
- 8) 千原典夫, 松岡貴子, 佐藤和貴郎, 林幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 戸田達史, 三宅幸子, 大木伸司, 荒浪利昌, 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) における plasmablasts の関与. 厚生労働省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. 平成 23 年度班会議. 東京, 1.25, 2012
- 9) 小川雅文, 岡本智子, 林幼偉, 荒木学, 村田美穂, 高橋利幸, 山村 隆: 60 歳以降に発症した抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患の検討. 厚生労働省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. 平成 23 年度班会議. 東京, 1.25, 2012

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).

- 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業／厚生労働省 (山村)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業／国立保健医療科学院 (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) 2 課題
- 文部科学研究費補助金・基盤研究 B／日本学術振興会 (三宅)
- 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業／ヒューマンサイエンス振興財団 (官民共同型研究) (三宅)

- 文部科学研究費補助金・基盤研究 C / 日本学術振興会 (大木)
- 文部科学研究費補助金・若手研究 B / 日本学術振興会 (千葉)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 / 国立保健医療科学院 (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)
- 文部科学研究費学術研究助成基金助成金・基盤研究 C / 日本学術振興会 (佐久間)
- 医学助成 / 日本多発性硬化症協会 (千原)

部員の受賞：

千原典夫：日本多発性硬化症協会 平成 23 年度医学助成 「視神経脊髄炎における未熟形質細胞の役割」

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。

[研究体制]

- (部長) 木村英雄
- (室長) 北條浩彦, 渋谷典広
- (客員研究員) 平田結喜緒, 長野哲雄, 花岡健二郎
- (流動研究員) 三上義礼, 高橋理貴,
- (研究助手) 木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子, 枝垂希子
- (研究生) 小池伸, 篠倉潔

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ニンベータシンテース (CBS) と、NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られている LTP の誘導を促進することから、神経伝達修飾物質としての H_2S を 1996 年に提案し、翌 97 年にはもう 1 つの生産酵素シスタチオニンガンマライエース (CSE) の存在と、平滑筋弛緩因子としての H_2S を提案した。これら、発見の歴史については、Science 320, 1155-1157, 2008 に紹介されている。本年度は、2009 年に本研究部が明らかにした H_2S 生合成酵素 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) の補因子 thioredoxin と dihydrolipoic acid (DHLA) を同定し、 H_2S による視細胞内カルシウム制御と細胞保護機序を解明した。また、東大薬学部との共同研究により、 H_2S 蛍光プローブを開発した。

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, Editorial Advisory Board Member. (木村部長)
3. 日本薬理学会 学術評議員 (木村部長)
4. 日本NO学会 評議員 (木村部長)

5. 羊土社「実験医学」のアドバイザー（北條浩彦）
6. 学術誌の投稿論文の査読（北條浩彦）
7. 東京大学非常勤講師（北條浩彦）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mikami Y, Shibuya N, Kimura Y, Nagahara N, Ogasawara Y, Kimura H : Thioredoxin and dihydrolipoic acid are required for 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase to produce hydrogen sulfide. *Biochem J* 439 : 479-485, 2011
- 2) Mikami Y, Shibuya N, Kimura Y, Nagahara N, Yamada M, Kimura H : Hydrogen sulfide protects the retina from light-induced degeneration by the modulation of Ca²⁺ influx. *J Biol Chem* 286 : 39379-39386, 2011
- 3) Sasakura K, Hanaoka K, Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Kimura H, Nagano T : Development of a highly selective fluorescence probe for hydrogen sulfide. *J Am Chem Soc* 133 : 18003-18005, 2011
- 4) Mikami Y and Kimura H : A mechanism of retinal protection from light-induced degeneration by hydrogen sulfide. *Commun Integr Biol* 5, 1-3, 2012
- 5) Taniguchi S, Kimura T, Umeki T, Kimura Y, Kimura H, Ishii I, Itoh N, Naito Y, Yamamoto H, Niki I : Protein phosphorylation involved in the gene expression of the hydrogen sulphide producing enzyme cystathionine gamma-lyase in the pancreatic beta-cell. *Mol Cell Endocrinol* 350 : 31-38, 2012
- 6) Ohnishi Y, Totoki Y, Toyoda A, Watanabe T, Yamamoto Y, Tokunaga K, Sakaki Y, Sasaki H, Hohjoh H : Active role of small non-coding RNAs derived from SINE/B1 retrotransposon during early mouse development. *Mol Biol Rep* 39 : 903-909, 2012
- 7) Eda A, Takahashi M, Fukushima T, and Hohjoh H : Alteration of microRNA expression in the process of mouse brain growth. *Gene* 485 : 46-52, 2011

(2) 著 書

北條浩彦 : 「RNAi 法の基礎と応用そして評価方法」. 組織細胞化学 2011 見るバイオサイエンス - 基礎から最先端技術まで -, 編集 : 川上速人, 日本組織細胞化学学会, pp93-101, 2011

(3) 総 説

- 1) Kimura H : Hydrogen sulfide : its production, release and functions. *Amino Acids* 41 : 113-121, 2011
- 2) Rong W, Kimura H, Grundy D : The neurophysiology of hydrogen sulfide. *Inflamm Allergy Drug Targets* 10 : 109-117, 2011
- 3) Kimura H : Hydrogen sulfide : its production and functions. *Exp Physiol* 96 : 833-835, 2011
- 4) 木村英雄 : シグナル分子および細胞保護因子としての硫化水素. *日本薬理学雑誌* 139, 5, 2012
- 5) 木村英雄 : 硫化水素 : 生合成, 放出, 生理機能. *日本薬理学雑誌* 139, 6-8, 2012

- 6) 高橋理貴, 北條浩彦: トリプレット・リピート病原因遺伝子に対するテーラーメイド RNAi ノックダウン. 実験医学 29: 931-934, 2011

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, 2011
招待 特別講演
- 2) 木村英雄: 硫化水素: 生合成, 放出, 生理機能, 第 84 回日本薬理学会年会シンポジウム, 横浜, 3.23, 2011
- 3) Kimura H: Hydrogen sulfide: its production and functions. In Emerging roles for gasotransmitters. Experimental Biology 2011, Washington DC, 4.12, 2011. 招待講演
- 4) 木村英雄: 企画講演Ⅳ 毒ガス硫化水素の医療応用, 第 26 回日本老年精神医学会, 東京, 6.17, 2011 招待講演
- 5) Kimura H: H₂S production and its neuroprotective effect. 12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. Beijing, China, 8.1, 2011 招待講演
- 6) Kimura H: The production and function of hydrogen sulfide. The 2nd Polish Congress of Biochemistry and Cell Biology (the 46th Meeting of the Polish Biochemical Society, the 11th Conference of the Polish Cell Biology Society), Krakow, Poland, 9.6, 2011 招待講演
- 7) Kimura H: Hydrogen sulfide is a cytoprotectant from oxidative stress. The 2nd Polish Congress of Biochemistry and Cell Biology (the 46th Meeting of the Polish Biochemical Society, the 11th Conference of the Polish Cell Biology Society), Krakow, Poland, 9.8, 2011 招待講演
- 8) 北條浩彦: ハンチントン病原因遺伝子の特異的発現抑制, JHDN 設立 10 周年記念集会, 大田区産業プラザ PiO, 東京, 9.23, 2011
- 9) 北條浩彦: RNAi 法の基礎と応用そして評価方法, 第 36 回組織細胞化学講習会, 三鷹公会堂, 東京, 8.3, 2011
- 10) Hohjoh H: Mammalian RNA interference (RNAi) and its application: allele-specific silencing by RNAi, Global COE Liaison Laboratory regular seminar, Kumamoto, Japan, 7.6, 2011

(2) 国際学会

- 1) Takahashi M, Watanabe S, Murata M, Furuya H, Kanazawa I, Wada K, Hohjoh H: Allele-specific silencing by RNA interference against disease-causing alleles, Nucleic Acid Therapeutics: From base pairs to bedsides, Keystone Symposia, Santa Fe, USA, 1.11, 2012
- 2) Hohjoh H, Takahashi M, Katagiri T, Furuya H: Disease-causing allele specific silencing against the *ALK2* mutants, *R206H* and *G356D*, in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. American Society of Human Genetics/ICHG 2011 meeting, Montreal, Canada, 10.14, 2011
- 3) Takahashi M, Chiyo T, Okada T, and Hohjoh H: Small interfering RNAs targeting oncogenic EGFR alleles as a possible cancer agent. American Society of Human Genetics/ICHG 2011 meeting, Montreal, Canada, 10.14, 2011

(3) 一般学会

- 1) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 木村英雄: 脳における硫化水素の生産酵素. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2011
- 2) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素はグルタチオンの産生の増大と, ミトコンドリアにおける酸化ストレスの抑制により, 神経細胞を酸化的ストレスから保護する. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 3.22, 2011
- 3) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹, 永原則之, 木村英雄: H₂S の生産制御と細胞保護作用. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 3.23, 2011
- 4) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 木村英雄: マウス脳における新規の H₂S 生産経路. 第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 9.9, 2011
- 5) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 木村英雄: 脳における硫化水素生産経路の探索. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.16, 2011
- 6) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 永原則之, 山田雅弘, 木村英雄: 網膜における H₂S の生産制御とその細胞保護作用の解析. 第 34 回日本神経科学大会 横浜, 9.16, 2011
- 7) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素は, 酸化的ストレスから神経細胞を保護する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
- 8) 木村英雄, 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹: H₂S 生産酵素 3MST の補因子の探索. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 横浜, 9.17, 2011
- 9) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 永原則之, 山田雅弘, 木村英雄: 網膜における硫化水素の生合成と細胞保護作用. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 9.22, 2011
- 10) Kimura Y, Goto Y, Kimura H: Neuroprotection by hydrogen sulfide: Suppression of oxidative stress in mitochondria by increasing glutathione levels. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 9.23, 2011
- 11) 木村英雄, 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹: 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素の硫化水素生産補因子: 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 9.23, 2011
- 12) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 木村英雄: マウス脳における新規の H₂S 生産経路. 第 84 回日本生化学会大会 京都, 9.24, 2011
- 13) 渋谷典広, 石上磨里, 田中真紀子, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 木村英雄: マウス脳における硫化水素の生産酵素. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 3.15, 2012
- 14) 木村由佳, 後藤雄一, 木村英雄: 硫化水素は, グルタチオンの産生の増大と, ミトコンドリアにおける酸化的ストレスの抑制により, 神経細胞死を軽減する. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 3.15, 2012
- 15) 木村英雄, 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 永原則之, 小笠原裕樹: 生体内硫化水素合成酵素 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素の補因子, チオレドキシンとジヒドロリボ酸. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 3.15, 2012
- 16) 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 永原則之, 山田雅弘, 木村英雄: 網膜光障害における硫化水素 (H₂S) の細胞保護作用. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 3.16, 2012
- 17) Takahashi M, Chiyo T, Okada T, Hohjoh H: Small interfering RNAs targeting oncogenic EGFR alleles as possible cancer agents, 第 35 回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.14, 2011
- 18) 北條浩彦, 高橋理貴, 渡邊莊子, 村田美穂, 古谷博和, 金澤一郎, 和田圭司: 一塩基多型を目印にした変異型ハンチンチン遺伝子の特異的 RNAi ノックダウン, 第 56 回日本人類遺伝学会大会,

千葉, 11.12, 2011

(4) その他:

- 1) Kimura H: Hydrogen sulfide: Its production and functions. OIST Seminar, (独) 沖縄科学技術研究整備機構, 沖縄, 6.16, 2011
- 2) 木村英雄: 生理活性物質としての硫化水素. 第7回 Young Researchers Conference, 東京, 11.8, 2011
- 3) 北條浩彦: RNAi の医療応用と現状, そして問題点, 第16回若手育成カンファレンス, (独) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター, 東京, 1.6, 2012
- 4) Hohjoh H: Allele-specific silencing by RNA interference, The Laboratory of Metabolism (LM) Distinguished Seminar Series. The Laboratory of Metabolism, National Cancer Institute (NCI), National Institute of Health (NIH), Bethesda, USA, 12.5, 2011
- 5) 北條浩彦: 対立遺伝子特異的 RNAi 法を用いた疾患原因遺伝子の特異的発現抑制, 平成23年度 ALS ネットワーク共同研究会, 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, 11.26, 2011

3. 班会議発表

- 1) 北條浩彦: 脳エイジングに伴うマイクロ RNA 発現プロファイル解析. 厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経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, 1.20, 2012
- 2) 北條浩彦: RNAi を用いた神経疾患治療法の開発. 厚生労働省 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」(主任研究者: 山村 隆) 平成22年度班会議, 東京, 12.1, 2011

V. 競争的研究費獲得状況

日本学術振興会学術研究助成基金助成金 挑戦的萌芽研究

「新規ガス性生理活性物質硫化水素の生理機能」木村英雄 (研究代表)

厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業

「認知症の新規治療法開発に向けた硫化水素の動態に関する研究」渋谷典広 (研究代表)

日本学術振興会学術研究助成基金助成金 若手研究 (B)

「認知症患者死後脳を用いた硫化水素の動態解析研究」渋谷典広 (研究代表)

日本学術振興会学術研究助成基金助成金 若手研究 (B)

「硫化水素の生産・放出と神経細胞保護作用」三上義礼 (研究代表)

日本学術振興会・文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)

「硫化水素の神経細胞保護作用機構の解明」木村由佳 (研究代表)

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（筋ジス犬）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。昨年度から、グラクソ・スミスクライン（GSK）社による DMD に対するエクソン 51 スキップの国際共同治験に Phase III の段階から参加することができた。これは、筋ジストロフィーに対する約 20 年ぶりの治験となったばかりでなく、精神・神経・筋疾患分野、殊に希少性疾患に対する我が国初の世界同時進行型の国際共同治験との評価を受けた。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。研究生である日本医科大学の高橋永幸と、科研費研究員である千代智子は博士号の称号を受けた。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。

- | | |
|-------------------|--|
| （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） | 森 まどか, 木村 円 (23.7.11 ~) |
| （客 員 研 究 員） | 石井亜紀子, 亀谷修平, 中村昭則, 土方貴雄, 深田宗一朗, 藤井洋子, 山木邦比古, 湯浅勝敏, 横田俊文, 尾方克久, 廣實真弓, 吉田邦広, 根岸洋一 (23.9.1 ~) |
| （流 動 研 究 員） | 齊藤 崇, 谷端 淳, 西山尚志 (23.7.1 ~), 岡田浩典 (~ 23.9.30) |
| （科 研 費 研 究 員） | 喜納裕美, 倉岡睦季, 千代智子, 増田 智, Janek HYZEWICZ (23.9.1 ~), 岡田浩典 (23.10.1 ~), 本木和美 (23.11.1 ~), 川口奈奈子 (~ 23.5.31), 西山尚志 (~ 23.6.30), 青木吉嗣 (~ 23.9.30), 王 博 (~ 23.9.30) |
| （科 研 費 研 究 助 手） | 小川理恵 (23.10.6 ~) |
| （学 振 研 究 員） | 笠原優子, 小野悠介 (~ 23.8.31) |
| （外 来 研 究 員） | 田中克尚 (23.4.11 ~), 田山 学 (23.6.1 ~), 坂本修平 (23.7.1 ~), 青木吉嗣 (23.10.1 ~), 渡辺直樹 (24.1.4 ~) |
| （外 来 研 究 補 助 員） | 竹内和子, 湯野栄子, 星野久美, 中村美穂, 江沼裕子 (~ 23.5.31, 23.7.26 ~), 中嶋教子 (23.6.1 ~ 23.8.31) |
| （研 究 補 助 員） | 中川良子 |
| （セ ン タ ー 研 究 助 手） | 若月明香 (~ 23.4.30), 菊野恵美子 (23.10.6 ~ 24.1.31), 森 智子 (24.3.1 ~) |
| （研 究 生） | 伊藤尚基, 木村公一, 有村純暢, 福田正裕, 鈴木直輝, 高橋永幸, 林地のぞみ, 弓削田直子, 小林正典, 渡邊由香 (23.9.1 ~), 小野悠介 (23.9.1 ~ 24.2.29) (以上, 研究生) 白石由梨花, 大竹成明 (24.2.20 ~ 3.16), 邦武克彦 (24.2.20 ~ 3.16) (以上, 研究見習生) |

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、昨年度から GSK 社との連携により、人工核酸として 2'-O メチルを用いたエクソン 51 スキップの国際共同治験を開始した。今年度は、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。エクソン 53 スキップのためのアンチセンスの配列については既に特許申請を行っており、人工核酸についても国内製薬企業により製造が進み、医薬品機構との面談でも開発の方針について基本的に合意が得られていることが特筆される。一方、AAV ベクターを用いた遺伝子治療の実用化に向けては、免疫応答の克服が課題であり、筋ジストロフィーを用いた免疫寛容誘導療法に関する研究を進めている。また、国内企業との協業により、研究用ベクター作製系のキット化や臨床用 GMP 準拠ベクター製造系の開発を推進している。

(2) 幹細胞再生移植治療

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。我々は低分子化合物によるスクリーニングのストラテジーに基づき研究を進めている他、DMD 患者由来線維芽細胞から疾患特異的 iPS 細胞を樹立することができたので、効率化のために地道な努力を続けている。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

筋ジストロフィー犬は新生仔期に高 CK 血症を呈し、しかも呼吸障害により生後 1 週間内に死亡することが多い点に注目して研究を進めてきた。呼吸開始前の横隔膜の検索では、DMD で病態との関連が注目されている Osteopontin の発現が増加しており、一方、呼吸開始後の横隔膜では炎症反応との関連が指摘されている Cytokine 等の発現が顕著に増加していた。今後の筋ジストロフィーの病態及び治療を考える上で、極めて興味深い知見であり、研究を継続している。

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」の全国大会並びに九州地方大会等に参加し、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

Nature をはじめとし、Molecular Therapy, American Journal of Pathology を中心とする数多くの国際一流誌から査読を求められた。また、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、オランダが中心の筋ジストロフィー親と患者の会 (PPMD)、シンガポール研究庁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、米国遺伝子細胞治療学会 (ASGCT) では、

筋分科会のメンバーを勤めた。

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。前者については、TREAT-NMD Academic Task Force memberとして、後者については、治療のための分科会のメンバーとして活動する一方、センター病院を中心に進めている医師主導型国際共同治験を開始するためにCQMSを中心とする臨床評価系導入のために努力した。また、エクソン・スキップを実現するための国際的な取り組みとして、International Duchenne Exon Skipping Consortium (iDESC)に運営メンバーとして加わった。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Miyazaki D, Nakamura A, Fukushima K, Yoshida K, Takeda S, Ikeda S : Matrix metalloproteinase-2 ablation in dystrophin-deficient mdx muscles reduces angiogenesis resulting in impaired growth of regenerated muscle fibers. *Hum Mol Genet.* 20 : 1787-1799, 2011
- 2) 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.* 30; 6(3):e18388, 2011
- 3) Takahashi H, Kanesaki H, Igarashi T, Kameya S, Yamaki K, Mizota A, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Takahashi H : Reactive gliosis of astrocytes and Müller glial cells in retina of POMGnT1-deficient mice. *Mol Cell Neurosci.* 47 : 119-130, 2011
- 4) Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, Wilton SD, Wolff JA, Wooddell CI, Xiao X, Tremblay JP : Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther.* 19 : 830-840, 2011
- 5) Yamada T, Okaniwa N, Saneyoshi H, Ohkubo A, Seio K, Nagata T, Aoki Y, Takeda S, Sekine M : Synthesis of 2'-O-[2-(N-Methylcarbamoyl)ethyl]ribonucleosides using Oxa-Michael reaction and chemical and biological properties of oligonucleotide derivatives incorporating these modified ribonucleosides. *J Org Chem.* 76 : 3042-3053, 2011
- 6) Takano H, Fujii Y, Yugeta N, Takeda S, Wakao Y : Assessment of Left Ventricular Regional Function in Affected and Carrier Dogs with Duchenne Muscular Dystrophy Using Speckle Tracking Echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord.* 11 : 23 doi:10.1186/1471-2261-11-23, 2011
- 7) Hoffman EP, Bronson A, Levin AA, Takeda S, Yokota T, Baudy AR, Connor EM : Restoring dystrophin expression in duchenne muscular dystrophy muscle progress in exon skipping and stop codon read through. *Am J Pathol.* 179 : 12-22, 2011
- 8) Masamizu Y, Okada T, Kawasaki K, Ishibashi H, Yuasa S, Takeda S, Hasegawa I, Nakahara K : Local and retrograde gene transfer into primate neuronal pathways via adeno-associated virus serotype 8 and 9. *Neuroscience.* 193 : 249-258, 2011 (モデル動物開発部共同研究)

- 9) Shin JH, Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Ohshima-Hosoyama S, Kinoshita K, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S : Improvement of cardiac fibrosis in dystrophic mice by rAAV9-mediated microdystrophin transduction. *Gene Ther.* 18 : 910-919, 2011
- 10) Kondo H, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Notomi T, Sorimachi H, Takeda S, Noda M : MURF1 deficiency suppresses unloading-induced effects on osteoblasts and osteoclasts to lead to bone loss. *J Cell Biochem.* 112 : 3525-3530, 2011
- 11) Taniguchi-Ikeda M, Kobayashi K, Kanagawa M, Yu CC, Mori K, Oda T, Kuga A, Kurahashi H, Akman HO, DiMauro S, Kaji R, Yokota T, Takeda S, Toda T : Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature.* 478 : 127-131, 2011
- 12) Fukada S, Yamaguchi M, Kokubo H, Ogawa R, Uezumi A, Yoneda T, Matev MM, Motohashi N, Ito T, Zolkiewska A, Johnson RL, Saga Y, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H : Hesr1 and Hesr3 are essential to generate undifferentiated quiescent satellite cells and to maintain satellite cell numbers. *Development.* 138 : 4609-4619, 2011
- 13) Wang B, Miyagoe-Suzuki Y, Yada E, Ito N, Nishiyama T, Nakamura M, Ono Y, Motohashi N, Segawa M, Masuda S, Takeda S : Reprogramming efficiency and quality of induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) generated from muscle-derived fibroblasts of mdx mice at different ages. *PLoS Curr.* 10.1371/currents.RRN1274, 2011
- 14) Uezumi A, Ito T, Morikawa D, Shimizu N, Yoneda T, Segawa M, Yamaguchi M, Ogawa R, Matev MM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Tsuchida K, Yamamoto H, Fukada S : Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J Cell Sci.* 124 : 3654-3664, 2011
- 15) Koo T, Okada T, Athanasopoulos T, Foster H, Takeda S, Dickson G : Long-term functional adeno-associated virus-microdystrophin expression in the dystrophic CXMDj dog. *J Gene Med.* 13 : 497-506, 2011
- 16) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Ohshima-Hosoyama S, Okada H, Wada-Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S : Long-term engraftment of multipotent mesenchymal stromal cells that differentiate to form myogenic cells in dogs with Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther.* 20 : 168-177, 2012
- 17) Ono Y, Masuda S, Nam H, Benezra R, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : Slow-dividing satellite cells retain long-term self-renewal ability in adult muscle. *J Cell Sci.* 125 : 1309-1317, 2012

(2) 著 書

- 1) Okada T, Takeda S : Progress and Challenges in AAV-Mediated Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Viral Gene Therapy* (ed. by Ke Xu), InTech, Croatia, pp225-240, 2011
- 2) Nagata T, Takeda S : The frontier of antisense oligonucleotide induced therapy (ed. by Takeda S). *Fifty years of neuromuscular disorder research after discovery of creatine kinase as a diagnostic marker of muscular dystrophy*, IGAKU-SHOIN Ltd., Japan, pp56-67, 2011
- 3) Yokota T, Takeda S : Antisense oligo-mediated multiple skipping in a dog model of duchenne muscular dystrophy (ed. by Duan D). *Muscle gene therapy, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Springer Science + Business Media, USA, pp299-312, 2011

- 4) 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法. 神経疾患最新の治療 2012-2014, 南江堂, 東京 pp48-53, 2012

(3) 総 説

- 1) 武田伸一: 特集に寄せて一骨格筋研究の見通し. 生体の科学, 62:78, 2011
- 2) 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ療法. 生体の科学, 62:128-33, 2011
- 3) 青木吉嗣, 鈴木友子: 筋痛の診断と治療. Monthly Book Orthopaedics. 24:143-152, 2011
- 4) Aoki Y, Shimizu Y, Nagata T, Takeda S: Challenges to oligonucleotides-based therapeutics, especially with regards to exon 51 skipping for Duchenne muscular dystrophy. Modeling, Simulation and Applied Optimization (ICMSAO). 2011.5775520.
- 5) 永田哲也, 武田伸一: 筋ジストロフィーの新しい治療戦略. 神経内科, 74:339-346, 2011
- 6) 武田伸一: 神経筋疾患研究の将来の展望. 学術の動向, 16:73-77, 2011
- 7) Nakamura A, Takeda S: Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. Lancet, 378:546-547, 2011
- 8) 西山尚志, 武田伸一: iPS 細胞と筋ジストロフィー—筋ジストロフィーの細胞移植治療の実現化を目指して. BRAIN and NERVE, 64:39-46, 2012
- 9) Aoki Y, Nagata T, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S: Antisense oligonucleotide-mediated exon 51-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. International Journal of Advanced Computer Science, Vol. 1, No. 5, 209-214, 2011
- 10) 武田伸一: デュシェンヌ型に対するエクソン・スキップ療法. 臨床神経, 51:914-916, 2012
- 11) 木村 円, 中村治雅, 林 由紀子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 日本におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システム—国際的な希少疾病データベースモデルとしての Remudy の取り組み. 生体の科学, 63:62-68, 2012

(4) その他

- 1) 武田伸一: 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. 日本筋ジストロフィー協会, 会報「一日も早く」平成 23 年 7 月号

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: Isolation and characterization of a long-term self-renewable population in activated satellite cells. 4th International congress of Myology, Lille, France, 5.11, 2011
- 2) 武田伸一: デュシェンヌ型に対するエクソンスキップ治療. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
- 3) 武田伸一: 骨格筋の幹細胞と再生の分子機構, 第 3 回シグナルネットワーク研究会, 東京, 5.27, 2011
- 4) 武田伸一: モルフォリノオリゴヌクレオチドによる Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療の臨床応用, 日本薬学会第 26 年会, 東京, 5.29, 2011
- 5) Takeda S: TREAT-NMD Task Force Meeting. Task Force-Regional Feedback, Freiburg, Germany, 6.7, 2011

- 6) Takeda S : Advances in molecular and cell therapy on Duchenne muscular dystrophy. 第 17 日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.17, 2011
- 7) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対する新たな治療へ. 第 60 回兵庫県神経疾患懇話会, 神戸, 10.1, 2011
- 8) Takeda S : Neuromuscular disorders; Current status of treatment of muscular dystrophy in Japan. The Korean Child Neurology Society Meeting, Seoul, Korea, 10.22, 2011
- 9) 武田伸一 : 臨床研究の推進を担うトランスレーショナル・メディカルセンター (TMC). 国立精神・神経医療研究センター 山梨大学連携講演会, 山梨, 11.28, 2011
- 10) 齊藤 崇, 武田伸一 : 患者由来細胞を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング治療の開発. 第 32 回日本臨床薬理学会年会, 静岡, 12.1, 2011
- 11) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法の現状と未来. 第 2 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム, 東京, 1.19, 2012
- 12) 武田伸一 : 特別講演: 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の現状と未来. 第 17 回信州遺伝子治療研究会, 長野, 1.20, 2012
- 13) Takeda S : Molecular mechanism of muscle hypertrophy –NO/peroxynitrite-induced activation of TRPV1. University of Geneva, Geneva, Switzerland, 3.21, 2012
- 14) Takeda S : Advances in molecular and cell therapy of Duchenne muscular dystrophy. 75th Anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award, Szeged, Hungary, 3.24, 2012
- 15) 武田伸一 : 筋ジストロフィー新規治療法開発の最前線. 革新的バイオ医薬品: 研究開発と評価科学の最新動向, 日本薬学会第 132 年会, 札幌, 3.29, 2012

(2) 国際学会

- 1) Aoki Y, Nagata T, Shimizu Y, Takeda S : Challenges for antisense oligonucleotide-based therapeutics, in particular for exon 51-skipping in Duchenne muscular dystrophy. 4th International conference on modeling, simulation and applied optimization. Kuala Lumpur, Malaysia, 4.21, 2011
- 2) Ono Y, Masuda S, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : Identification of a long-term self-renewable population in activated satellite cells. The molecular and cellular mechanisms regulating skeletal muscle, development and regeneration, EMBO conference series, Wiesbaden, Germany, 5.13, 2011
- 3) Kasahara Y, Kinoh H, Okada H, Shin JH, Nishiyama A, Hosoyama S, Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S : Long-term engraftment of mesenchymal stromal cells that can differentiate to form myogenic cells in dog with Duchenne muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.20, 2011
- 4) Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Takeda S : Mechanism of uptaking Morpholino into dystrophin-deficient muscle fibers. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.20, 2011
- 5) Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S : Immune tolerance induction in canine X-linked muscular dystrophy with rAAV9-microdystrophin transduction. American society of gene & cell therapy 14th Annual meeting, Seattle, USA, 5.21, 2011
- 6) Wang B, Ito N, Ono Y, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : TGF- β and BMP signals limit

reprogramming of aging fibroblasts from dystrophin-deficient mdx muscle. International society for stem cell research, 9th Annual meeting, Toronto, Canada, 6.17, 2011

- 7) Ito N, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Ruegg UT, Takeda S : nNOS is an essential mediator for mechanical overload-induced muscle hypertrophy. International Conference On Muscle Wasting , Ascona, Switzerland, 9.20, 2011
- 8) Takeda S : Neuromuscular disorders; Current status of treatment of muscular dystrophy in Japan. The Korean Child Neurology Society Meeting, Seoul, Korea, 10.22, 2011

(3) 一般学会

- 1) 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 永田哲也, 武田伸一 : モルフォリノ人工核酸が筋線維に取り込まれる機構の解明. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
- 2) 中村治雅, 大矢 寧, 森 まどか, 小牧宏文, 本吉慶史, 松村 剛, 西野一三, 村田美穂, 武田伸一, 川井 充 : 筋ジストロフィー患者登録 (REMUDY) 希少疾病の治療に向けて. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
- 3) 吉村俊朗, 伊藤美佳子, 片岡英樹, 福留隆泰, Eric Krejci, 岡田尚巳, 武田伸一, 本村政勝, 辻野 彰, 吉村俊祐, 栢田智子, 中田るか, 徳田昌紘, 福田 卓, 大野欽司 : コリンエステラーゼ阻害剤投与マウスと CollagenQ 欠損マウスにおける運動終板微細構造の比較. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18, 2011
- 4) 永田哲也, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一 : アンチセンス・モルフォリノによ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. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
- 5) 中村昭則, 小林正典, 池田修一, 武田伸一 : 筋ジストロフィー犬横隔膜におけるジストロフィー変化の二段階制御機構. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
- 6) 宮崎大吾, 中村昭則, 福島和宏, 吉田邦広, 武田伸一, 池田修一 : Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 欠損による骨格筋再生障害とそのメカニズムの解明. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.19, 2011
- 7) 今村道博, 松本大和, 稲葉由美, 万年英之, 武田伸一 : Effect of a Point Mutation in the WWP1 Gene Associated with Chicken Muscular Dystrophy on Mouse Muscle Expressing Mutated WWP1 Transgene. 第63回日本細胞生物学会大会, 北海道, 6.28, 2011
- 8) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K : Protein-anchoring therapy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.15, 2011
- 9) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Nishiyama A, Okada T, Takeda S : Dystrophic mdx mice are severely compromised with cardiac and respiratory dysfunction by genetic ablation of anti-inflammatory cytokine IL-10. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.15, 2011
- 10) Okada H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Hohjoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S : Disruption of common marmoset dystrophin mRNA to generate non-human primate DMD model. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.16, 2011
- 11) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin JH, Okada T, Takeda S : Effective transgene expression in non-human primate muscle with AAV type9 vectors following immune

- suppression. 第 17 回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.16, 2011
- 12) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: AAV empty capsids mediate effective nuclear transportation of morpholino in the muscle cells. 第 17 回日本遺伝子治療学会学術集会, 福岡, 7.16, 2011
 - 13) 中村美穂, 西山尚志, 鈴木友子, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーの症候性キャリアからの iPS 細胞の樹立. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.13, 2011
 - 14) 小林千浩, 谷口 (池田) 真理子, 金川 基, 游 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史: SVA レトロトランスポゾン挿入による病的 exon-trapping と福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.14, 2011
 - 15) 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) は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 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.16, 2011

(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 23 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, 2011
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーの治療の最前線. 国際医療福祉大学大学院, 東京, 4.27, 2011
- 3) 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, 武田伸一: 9 型 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬胎仔への遺伝子導入と免疫寛容の誘導. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.9, 2011
- 4) 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 岡田尚巳, 武田伸一: IL-10 欠損 mdx マウスの作出と病態解析. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.9, 2011
- 5) Wang B, Ito N, Ono Y, Kawaguchi N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Impact of age on the generation and re-differentiation of iPSCs derived from mdx muscle at different ages. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究所発表会, 東京, 5.10, 2011
- 6) 鈴木友子: 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, 第 48 回日本筋ジストロフィー協会全国大会, 東京, 5.22, 2011
- 7) 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. 第 47 回 日本筋ジストロフィー協会 九州ブロック福岡大会, 福岡, 6.11, 2011
- 8) 永田哲也: 筋ジストロフィー治療研究の進歩. 第 8 回筋ジストロフィー市民公開講座, 東京, 7.2, 2011
- 9) 武田伸一: 筋ジストロフィー研究の最前線, 第 7 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, 7.13, 2011
- 10) 鈴木友子, 中村美穂, 西山尚志, 伊藤尚基, 武田伸一: 筋ジストロフィー患者由来の iPS 細胞の樹立と筋分化誘導実験—進捗状況と問題点—. 第 6 回 筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
- 11) 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 谷端 淳, 齊藤 崇, 中村昭則, Eric Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: モルフォリノを用いたエクソン 45-55 ブロックスキップにより Duchenne 型筋ジストロフィーマウスの筋病理と筋機能は改善する. 第 6 回 筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011
- 12) 木村 円, 中村治雅, 林由起子, 松田 悠, 後藤加奈子, 森まどか, 小牧宏文, 西野一三, 武田伸一,

川井 充：筋ジストロフィー患者情報登録制度 Remudy の紹介. 第 6 回 筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011

- 13) 谷口 (池田) 真理子, 小林千浩, 金川 基, 遊 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史: Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. 第 6 回 筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 熊本, 11.5, 2011

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィー疾患患者からの特異的 iPS 細胞の樹立とその問題点, 平成 23 年度文部科学省科学技術試験研究委託事業, 再生医療の実現化プロジェクト 第 4 回夏のワークショップ, 大阪, 7.8, 2011
- 2) 関根光雄, 横内 瑛, 岡庭夏己, 正木慶昭, 原川太郎, 鈴木 真, 山田剛史, 山田 研, 大窪章寛, 清尾康志, 青木吉嗣, 永田哲也, 武田伸一: 遺伝子制御機能を持つ人工核酸の創出. 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 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
- 3) 横田俊文, 青木吉嗣, 永田哲也, 中村昭則, 齊藤 崇, Kanneboyina Nagaraju, Eric Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: エクソン 45-55 マルチ・スキッピングによるジストロフィン発現誘導と治療法の開発. 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 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
- 4) 武田伸一, 青木吉嗣, 永田哲也, 横田俊文, Terence Partridge: 新規アンチセンス治療法開発に向けた筋線維への核酸取り込み機構の解明. 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 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
- 5) 谷口 (池田) 真理子, 小林千浩, 金川 基, 遊 智傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一, 戸田達史: SVA レトロトランスポゾンによる病的エクソントラッピングと福山型筋ジストロフィーにおけるレスキュー. 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 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
- 6) 橋戸和夫, 岸 宗一郎, 小牧宏文, 青木吉嗣, 武田伸一: 血清 microRNA 測定による筋ジストロフィー新規診断法の確立 - Duchenne 型筋ジストロフィー患者血清を用いた筋特異的 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 23 年度班会議, 東京, 12.1, 2011
- 7) 深田宗一朗, 山口賢彦, 米田智廣, 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 を介した骨格筋幹細胞の未分化性維持機構 -. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
- 8) 福田恵一, 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 液性因子による変性骨格筋の再生療法の開発 - G-CSF によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する有効性の検討 - 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
- 9) 上住聡芳, 深田宗一朗, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 間葉系前駆細胞による筋再生制御機構

- の解析. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
- 10) 二川 健, 河野尚平, 安倍知紀, 越智ありさ, 近藤茂忠, 平坂勝也, 真板綾子, 奥村裕司, 東 端晃, 埜中征哉, 武田伸一: 筋萎縮における機械的ストレス感知機構の解明ーミトコンドリアを介した無重力ストレスの感知機構ー. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
 - 11) 武田伸一, 鈴木友子, 西山尚志, 瀬川 亮, 中村美穂, 伊藤尚基: 多能性幹細胞を骨格筋へ分化誘導する低分子化合物の同定. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
 - 12) 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: ベクターを用いた筋ジストロフィー犬免疫寛容誘導療法と機能解析. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
 - 13) 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 小林正典, 中村昭則, 湯浅勝敏, 弓削田直子, 岡田尚巳: Duchenne 型筋ジストロフィー・モデル犬 CXMD」における疾患重症度と修飾因子の解析. 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 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
 - 14) 木村 円, 林 由起子, 中村治雅, 森 まどか, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: Remudy 患者情報登録部門の現状と課題. 精神・神経疾患研究開発費「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者 木村 円) 平成 23 年度班会議, 東京, 12.2, 2011
 - 15) 谷口 (池田) 真理子, 小林千浩, 金川 基, 游智 傑, 小田哲也, 久我 敦, 倉橋浩樹, 横田俊文, 武田伸一: 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の遺伝子異常と蛋白質 / 細胞病態および治療に関する研究 - SVA レトロトランスポゾンによる病的エクソントラッピングと福山型筋ジストロフィーにおけるレスキューー. 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診断・治療開発を目指した基盤研究」(主任研究者 西野一三) 平成 23 年度班会議, 東京, 12.5, 2011
 - 16) 鈴木友子, 西山尚志, 瀬川 亮, 伊藤尚基, 武田伸一: 多能性幹細胞を骨格筋へ分化誘導する低分子化合物の同定の試み. 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戦略的研究」(主任研究者 荒木敏之) 平成 23 年度班会議, 東京, 12.6, 2011
 - 17) 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 23 年度成果報告会, 文部科学省科学技術試験研究委託事業・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, 12.9, 2011
 - 18) 岡田尚巳: 筋ジストロフィーモデルマウスモセットの開発. 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋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 関 和彦) 平成 23 年度班会議, 東京, 12.21, 2011
 - 19) 武田伸一: 産官学連携医療クラスタープラン (TMC). 精神・神経疾患研究開発費「独立行政法人国立精神・神経医療研究センターにおける経営戦略企画に関わる研究」(主任研究者 藤崎清道) 平成 23 年度 企画戦略室活動報告会 (平成 23 年度 研究開発費発表会), 東京, 3.5, 2012

4. 特許

- 1) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美: 薬剤送達粒子及びその製造方法. 特願 2011-092252, 平成 23 年 4 月 18 日出願
- 2) 武田伸一, 中村昭則, 小林正典, 岡田尚巳: 筋ジストロフィーの病態および治療評価のための分子マーカー. 特願 2011-142312, 平成 23 年 6 月 27 日出願
- 3) 岡田尚巳, 小澤敬也: 遺伝子導入効率増強剤 (Gene introduction efficiency enhancer)
米国移行出願: PCT/JP2004/005166, 平成 17 年 10 月 25 日出願 (平成 23 年 8 月 2 日成立, 特許番号 US7988957B2)
- 4) 武田伸一, 永田哲也 外 2 名: アンチセンス核酸. 特願 2011-288040, 平成 23 年 12 月 28 日出願
- 5) 武田伸一, 伊藤尚基, Urs T. Ruegg, 鈴木友子: 筋肥大を促進する物質又は因子のスクリーニング法. 特願 2011-200716, 平成 23 年 9 月 14 日出願
- 6) 岡田尚巳, 千代智子, 武田伸一: 薬剤取り込み増強剤. 特願 2012-078035, 平成 24 年 3 月 29 日出願

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」(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・治療法の開発に関する戦略的研究」(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・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(分担研究者 岡田尚巳)

・成育医療研究開発費

研究課題名「成育疾患に対する細胞・遺伝子治療の臨床応用に関する研究」(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)」(研究代表者 武田伸一) (研究分担者 岡田尚巳) (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)」(研究代表者 武田伸一) (研究分担者 岡田尚巳) (研究分担者 永田哲也)

・厚生労働科学研究費 (障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野))

研究課題名「エクソン 53 を標的としたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療薬の開発 (H23 - 神経・筋一般 - 005)」(研究代表者 武田伸一) (研究分担者 永田哲也) (研究分担者 岡田尚巳)

・厚生労働科学研究費 (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」(研

究分担者 武田伸一)

- ・ 文部科学省科学技術試験研究委託事業・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)
- ・ 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子劇症型の病因解明と胎子治療の検討」(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(B)
研究課題名「大脳領野間機能的シナプス結合の系統的マッピングと領野間シナプス可塑性の研究」(研究分担者 岡田尚巳)
- ・ 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「筋ジストロフィー犬における機械刺激チャ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(C)
研究課題名「 $\alpha 1$ syntrophin 欠損マウスを用いた視神経脊髄炎の病態解析」(研究分担者 鈴木友子)
- ・ 文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)
研究課題名「脂肪組織の可塑性とアドレナリン受容体・グルココルチコイド受容体発現との関連」(研究代表者 谷端 淳)
- ・ 学術研究助成基金助成金 若手研究(B)
研究課題名「コモンマーモセット受精卵へのアデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子導入法の開発」(研究代表者 岡田浩典)
- ・ 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)
- ・ 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「筋衛星細胞における機能的不均一性の分子機構の解明」(研究代表者 小野悠介)

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。前者については実験が軌道に乗り、後者については標的疾患が定まるとともに順調に進展している。

(部長)	関和彦
(室長)	石橋英俊, 中原潔 (~ 9.14), 山田洋 (7.1 ~), 武井智彦 (1.1 ~)
(研究員)	武井智彦 (~ 12.31, 霊長類管理室)
(流動研究員)	本橋秀之, 金祉希, 羽柴典子 (11.4 ~, 霊長類管理室)
(外来研究員)	大屋知徹, 佐々木千香 (~ 12.31)
(科研費研究員)	Sandra Milena Puentes Martinez (4.12 ~), 佐々木千香 (1.1 ~)
(訪問研究員)	David Paul Kowalski (6.21~8.22), Andrew Jackson (8.1 ~ 8.7), Jonas Zimmermann (7.25 ~ 8.19)
(センター研究助手)	荒木明子 (~ 4.30), 三村京子, 耶雲幸子 (4.7 ~), 平野綾子
(客員研究員)	内田信也, 古江秀昌, 歌大介, 鈴木隆文, 富岡郁夫 (3.13 ~)
(研究生)	矢口博彬, 小倉太郎, 正水芳人, 中島剛 (7.12 ~)

II. 研究活動および研究紹介

1) 把握運動の制御における中枢神経基盤の解明

手で対象物を把握・操作する運動機能(把握運動)はヒトを始めとする霊長類において飛躍的に発達した運動機能である。把握運動を制御する中枢神経機構を明らかにすることは、脊髄損傷や脳梗塞からの回復機構を理解するために必要不可欠である。本研究では、マカクザルを対象とし、把握運動における中枢神経活動(大脳皮質運動関連領野, 脊髄介在ニューロン群)および末梢筋活動を記録し、把握運動がどのような神経基盤によって発現しているのかを、電気生理学的に検討していくことを目的としている。本年度の成果として、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いることが明らかとなり、さらにこの介在ニューロンからの投射パターンが手指筋肉の基本的な共活動パターン(hand muscle synergy)を形成していることが示唆された。上記の結果について国際学会での発表を行なった。(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。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。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、様々な古典的反射回路に属する脊髄介在ニューロンが課題合目的的に活動している事が明らかになった。(担当: 関)

3) 随意運動時に下行路入力に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行する複数の経路間の機能分担様式

の理解は脳損傷後の機能代償機構解明につながる重要な課題である。我々は、マカクザルをモデル動物として、覚醒行動下の動物から筋活動を生み出す運動ニューロンに投射する脊髄介在ニューロン群の活動を記録し、それらに投射する下行路を電気刺激によって同定し、各下行路が複数の関節、筋を協調的に動かすための機構を明らかにすることを目指している。本年度は到達一把握運動中のマカクザルから赤核脊髄路細胞の起始核である赤核巨大細胞群の神経活動を電気生理学的に記録し、そのうち脊髄運動ニューロンへ興奮及び抑制的投射する細胞群の同定に成功した。(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。本研究では、覚醒行動下サル筋の筋感覚神経にこの興奮性試験を適用し、随意運動時に筋求心性神経へのシナプス前抑制がどのように働くのかを評価した。本年度は、関節トルクを一定に維持する事が求められる運動時に、一次求心性神経へのシナプス前抑制が減衰し、主働筋からの求心性情報が積極的に中枢神経系に取り込まれてい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が高次脳機能に果たす役割を解析し、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の検討を進めた。昨年度までに得られたデータを元に、マーモセット脳の安静時自発的脳活動に関する論文発表を準備中である。(担当：中原)

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、研究機関との連携の元、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによる霊長類中枢神経系ニューロンに対する遺伝子導入とその応用を進めてきた。昨年度までの成果を発展させ、新潟大学において研究を継続している。チャンネル・ロドプシンおよびハロ・ロドプシンを霊長類脳に導入し、高次機能に伴う脳活動を光照射によって操作すること、さらに神経疾患モデルにおける光照射による治療法開発が進行中である。(担当：中原)

7) 霊長類の基礎的発生工学技術の開発

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い、遺伝子改変マーモセット作製に成功した。(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運動機能評価法の開発の一環として、坐骨神経を電気刺激し下腿三頭筋の筋力を測定した。足首を固定して足の裏に圧力センサーを設置し、等張性の単収縮、不完全強縮、完全強縮を測定し、刺激頻度-張力曲線を得ることに成功した。(担当：山田)

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、in vivoパッチクランプと同時に細胞に色素を注入し、記録細胞を可視化することに成功した。(担当：関、古江、歌)

III. 社会活動

1) 市民社会に対する貢献

関は第8回NBR公開シンポジウムにて講演した。

「手と指の運動は脳によってどのように制御されているか」12.9, 2011

2) 専門教育面に対する貢献

山田は玉川大学にて大学院特別講義を行った。

「Relating Risk Preference, Water Rewards, and Thirst : Wealth and Utility in Monkeys」 7.22, 2011

関は第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会にて講演を行った。

「随意運動の制御における脊髄神経回路の役割を再考する」 11.3, 2011

3) 教育活動

関は京都大学にて講義を行った。

「霊長類における手指運動の制御メカニズム-神経機構とそれを利用した運動再建技術の開発」 2.6, 2012

4) その他

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Matsuo T., Kawasaki K., Osada T., Sawahata H., Suzuki T., Shibata M., Miyakawa N., Nakahara K., Iijima A., Sato N., Kawai K., Saito N. & Hasegawa I. : Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front. Syst. Neurosci.* 5:34.doi:10.3389/fnsys. 2011.00034.
- 2) Jonas B Zimmermann., Seki K., Andrew Jackson. : Reanimating the arm and hand with intraspinal microstimulation. *J. Neural Eng.* 8(5). 054001, Aug, 2011
- 3) Yamada H., Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Kimura M. : Neuronal basis for evaluating selected action in the primate striatum. *Eur J Neurosci.* Aug. 22., 2011
- 4) Hideyuki H. Motohashi., Tadashi Sankai and Hidemi Kada. : Live offspring from cryopreserved embryos following in vitro growth, maturation and fertilization of oocytes derived from preantral follicles in mice. *J. Reprod. Dev.*, 57, 715-722, 2011
- 5) Seki, K. and Fetz, EE. : Gating of Sensory Input at Spinal and Cortical Levels during Preparation and Execution of Voluntary Movement. *Journal of Neuroscience*, 32(3) : 890-902, Jan., 2012
- 6) Koshiha M, Mimura K, Sugiura Y, Okuya T, Senoo A, Ishibashi H., Nakamura K : S. Reading marmoset behavior 'semantics' under particular social context by multi-parameters correlation analysis, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35 : 1499-1504, 2011

(2) 著 書

(3) 総 説

(4) その他

- 1) 関和彦：「素顔のニューロサイエンティスト：Eberhard E Fetz」 Clinical Neuroscience Vol. 30 (3), 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦：霊長類の脊髄による運動制御のメカニズムとその利用。奈良先端科学技術大学院大学，奈良，5.25，2011
- 2) 関和彦：随意運動の制御における脊髄神経回路の役割を再考する。第48回日本リハビリテーション医学会学術集会，幕張，11.3，2011
- 3) 関和彦：手と指の運動は脳によってどのように制御されているか。第8回NBR公開シンポジウム，東京，12.9，2011
- 4) 関和彦：霊長類における手指運動の制御メカニズム -- 神経機構とそれを利用した運動再建技術の開発 --。京都大学，2.6，2012

(2) 国際学会

- 1) Takei T., Seki K. : Neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. 5th for Neuroscience Satellite Symposium on Motor Systems, Bethesda, MD, USA, P29, 11.11, 2011
- 2) Seki K., Kim G., Takei T. : Correlation between peripheral inputs to primate spinal INs and their activities during voluntary movements. 5th for Neuroscience Satellite Symposium on Motor Systems, Bethesda, MD, USA, P30, 11.11, 2011
- 3) Kim G., Takei T., Seki K. : Volitional muscle activity is controlled by spinal interneurons that mediate proprioceptive reflex in awake, behaving monkey. 5th for Neuroscience Satellite Symposium on Motor Systems, Bethesda, MD, USA, P31, 11.11, 2011
- 4) Seki K., Kim G., Takei T. : Correlation between peripheral inputs to primate spinal INs and their activities during voluntary movements. The 41st annual meeting of the Society for the Neuroscience, Washington D.C., USA, NN1/591.23, 11.15, 2011
- 5) Kim G., Takei T., Seki K. : Volitional muscle activity is controlled by spinal interneurons that mediate proprioceptive reflex in awake, behaving monkey. The 41st annual meeting of the Society for the Neuroscience, Washington D.C., USA, MM30/591.22, 11.15, 2011
- 6) Takei T., Seki K. : Neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. The 41st annual meeting of the Society for the Neuroscience Washington D.C., USA, RR22/185.03, 11.13, 2011
- 7) Shin D., Takei T., Kambara H., Koike Y., Seki K. : Reconstruction of finger force from the M1 activities of a Japanese monkey. The 41st annual meeting of the Society for the Neuroscience, Washington D.C., USA, RR2/84.08, 11.12, 2011

(3) 一般学会

- 1) 谷口遼馬, 本橋秀之, 山海直, 加田日出美：マウス成長途上卵母細胞培養における代替血清培地の検討。第52回日本哺乳動物卵子学会，栃木県，5.22，2011.

- 2) 本橋秀之, 石橋英俊: 非ヒト霊長類をモデルとした卵巣組織凍結保存. 第 29 回日本ヒト細胞学会, 富山県, 8.21, 2011
- 3) 関和彦, 武井智彦, 矢口博彬, 大屋知徹: 多極アレイ電極を用いたサル頸髄神経活動の記録と電気刺激方法の確立 Application of multi-electrode arrays for recording and stimulating in the cervical spinal cord of a sedated monkey. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011
- 4) 武井智彦, 関和彦: 把握運動の筋シナジー形成における脊髄介在ニューロンの役割 Spinal interneurons contribute to generation of muscle synergies in primate grasping. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.17, 2011.
- 5) 辛徳, 武井智彦, 神原裕行, 小池康晴, 関和彦: サルの M 1 活動から指力を予測する研究 Prediction of finger force from the neuronal activities of the primary motor cortex. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 9.15, 2011
- 6) 谷口遼馬, 本橋秀之, 山海直, 加田日出美: 代替血清培地を用いたマウス成長途上卵母細胞培養における良好な受精・初期胚発生能. 第 56 回日本生殖医学会, 神奈川県, 12.8, 2011
- 7) 石井一, 亀井淳, 南本敬史, 石橋英俊: 麻醉下皮下輸液がマーモセットの血糖値に与える効果 日本実験動物技術者協会 関東支部第 37 回懇話会, 千葉, 3.17, 2012

(4) その他

- 1) 矢口博彬, 大屋知徹, 武井智彦, 満洲邦彦, 関和彦: サル脊髄に留置された電極アレイによる刺激効果の長期的変化. 第 5 回 MC 研究会, 岡崎, 6.18, 2011
- 2) 金祉希, 武井智彦, 関和彦: 覚醒動物の随意運動制御における脊髄反射回路の機能. 第 5 回 MC 研究会, 岡崎, 6.17, 2011
- 3) 武井智彦: 把握運動の筋シナジー形成に関わる脊髄介在ニューロン活動. 第 5 回 MC 研究会, 岡崎, 6.18, 2011
- 4) プエンテスサンドラ, 倉知正, 柴崎貢志, 成瀬正江, 三國雅彦, 好本裕平, 今井英明, 石崎泰樹: Microvascular endothelial cells transplantation improves the locomotor function after lacunar infarction in the rat internal capsule. 第 5 回 MC 研究会, 岡崎, 6.17, 2011
- 5) 関和彦: 体性感覚を用いた質感認知の脳内機構. 第 2 回質感脳情報学領域班会議, 神戸, 6.28, 2011
- 6) 山田洋: Relating Risk Preference, Water Rewards, and Thirst: Wealth and Utility in Monkeys. 玉川大学, 7.22, 2011
- 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 6 回領域会議プログラム, 茅野, 7.25, 2011
- 8) 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 7 回領域会議プログラム, 姫恋, 12.4, 2011
- 9) 関和彦: 随意運動によって誘発される体性感覚入力の中枢神経系を駆動するか. 第 3 回質感脳情報学領域班会議, 大阪, 12.5, 2011
- 10) Hiroshi Yamada: Well-Trained Rhesus monkeys are risk averse for fluid rewards: Relating Risk Preference and Thirst, 平成 23 年度 生理学研究所研究会「グローバルネットワークによる脳情報処理」, 岡崎, 1.6, 2012
- 11) 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

- 12) Kim G., Takei T., Seki K. : Spinal interneurons mediating proprioceptive reflex contribute to control of voluntary muscle activity in awake, behaving monkey. *Frontiers in Primate Neuroscience Researches*, Tokyo Medical & Dental University, Feb.22-24, 2012
- 13) Takei T., Seki K. : A neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. *Frontiers in Primate Neuroscience Researches*, Tokyo Medical & Dental University, 2.24, 2012
- 14) 山田洋 : Relating risk preference, water rewards, and thirst : Utility and satiety state in monkeys. 北海道大学グローバル COE 「心の社会性に関する教育研究拠点」総括シンポジウム. 心は「なぜ」, 「どのように」社会的か? ~フロンティアとアジェンダ~, 竹橋, 3.17, 2012

3. 班会議発表

- 1) 関和彦 : マーモセットの感覚・運動機能計測法の確立. H23 年度精神・神経疾患開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」第一回班会議, 東京, 12.21, 2011
- 2) 石橋英俊 : 遺伝子改変マーモセット作出に関する技術開発. H23 年度精神・神経疾患開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」第一回班会議, 東京, 12.21, 2011

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 神経・筋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 関和彦
- 2) 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
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 随意運動の制御における脊髓反射回路の役割 研究代表者 関和彦
- 4) 文部科学省科学研究費補助金 (新学術領域研究 (研究領域提案型) (継続の研究領域)) 体性感覚を用いた質感認知の脳内機構 研究代表者 関和彦
- 5) 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
- 6) 精神・神経疾患研究開発費 精神・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究 分担研究者 石橋英俊
- 7) 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
- 8) 文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究) 拡張効用関数の一般化とヒト動機付け行動への展開 分担研究者 山田 洋
- 9) 学術研究助成基金助成金 (若手研究 (B)) 多チャンネル神経回路活動同時記録による大脳皮質-脊髓連関機構の解明 研究代表者 武井智彦
- 10) 日本学術振興会 (特別研究員奨励費) 到達-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科研費研究員の山本和弘がコモンマーマ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。また、流動研究員の吉村文がマウス及びラットのES細胞を使った遺伝子改変動物の作製に従事した。

平成23年度の人員構成は以下の通り。

（管理室長） 玉井 淑貴

（科研費研究員） 山本 和弘

（流動研究員） 吉村 文

（センター研究助手） 伊達 真由美、片山 幸枝、粕川 基美（2012.3.29着任）

II. 管理業務および研究活動

今年度においても定常的な管理業務を遂行し、加えて以下に記す業務に従事した。

- 1) 管理業務：神経研究所における動物実験データの信頼性確保、動物愛護に配慮した適切な動物の飼育、及び、遺伝子組換え動物の適切な管理を行うために、小型動物飼育施設（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年度に完成した新小型実験動物棟への動物と実験機器移動計画の策定、及び、動物管理に必要な計画の立案を行い現在も計画通りに移動を実施している。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の飼育に貢献した。
- 2) 胚操作委託業務：山本科研費研究員は、総合実験動物棟3階小型動物飼育施設及び新規に稼働する小型実験動物棟への収容動物を清浄化するため、現小型棟で飼育中の系統マウスの体外受精・凍結胚作製・凍結胚の仮親への移植作業を行った。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：山本科研費研究員は平成21～23年度、厚生労働省 精神・神経委託費「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」の協力研究者として、研究に従事した。吉村流動研究員は平成23年度、疾病4部と病態生化学研究部との共同研究として、マウスES細胞を使ったノックアウト・ノックインマウスの作製に従事した。また、国立がん研究センター研究

所との共同研究として、ラット ES 細胞を使ったトランスジェニックラットの開発に従事した。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 平成 21 ～ 23 年度：山本流動研究員が、厚生労働省 精神・神経委託費「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」の協力研究者として、研究に従事した。

Ⅳ. 研究業績

研究業績はなし

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、岸宗一郎が引き続き流動研究員として 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センター研究補助員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 23 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、動物画像解析施設を生体分子イメージングを行うため稼働・運用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 サイクロトロンの設置。
- ② サイクロトン製造核種の追加と貯蔵量の増量。
- ③ 建物の改修工事（排水設備の一部改修等）。

申請書の受理後、サイクロトロンの設置作業とビーム出し等の試験運転を開始した。

さらに ^{18}F の物理性状（ガス）の追加を行うための変更申請を平成 24 年 1 月に行い、同年 2 月 16 日承認・許可を受けた。

^{32}P の許可使用数量を減量するなどして定期検査・定期確認の対象から外れていたが、サイクロトロンを設置することにより再び特定許可使用者となり、定期的な検査・確認の対象となった。

この他には、通常の業務として管理状況報告書の提出、使用前教育および取扱実習、再教育、年 2 回の自主点検、廃棄物の引渡し等を行った。23 年 4 月より、管理区域の汚染検査・清掃を RI 管理室が担当することにより、使用者の負担減を図った。

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) Numakawa T, Yamamoto N, Chiba S, Richards M, Ooshima Y, Kishi S, Hashido K, Adachi N, Kunugi H. : Growth factors stimulate expression of neuronal and glial miR-132. *Neurosci Lett.* 2011 Nov 21;505(3):242-7. Epub 2011 Oct 19.

(3) 総 説

- 1) Numakawa T, Richards M, Adachi N, Kishi S, Kunugi H, Hashido K. : MicroRNA function and neurotrophin BDNF. Neurochem Int. 2011 Oct;59(5):551-8. Epub 2011 Jun 24.

2. 学会発表

(2) 国際学会

Soichiro Kishi, Tadahiro Numakawa, Naoki Adachi, Hiroshi Kunugi, and Kazuo Hashido : Possible Involvement of miRNA-132 in Neuronal Function of Brain-derived Neurotrophic Factor : Protein and Peptide Conference (PepCon-2012) : Beijing International Convention Center (Beijing) : March 25, 2012

(4) その他

岸宗一郎, 沼川忠広, 安達直樹, 水野英哉, 功刀浩, 橋戸和夫 : BDNF 依存的 miR-132 の発現増加へのグルココルチコイドの抑制作用 : 第 30 回 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 : 京都ガーデンパレス : 2011 年 7 月 15 日 (金) ~ 16 日 (土)

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 岸宗一郎, 小牧宏文, 青木吉嗣, 武田伸一 : 血清 microRNA 測定による筋ジストロフィー新規診断法の確立, 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 23 年度研究班会議. 東京, 12. 1, 2011

(管理室長 橋戸和夫)

Ⅲ 委 員 会

小型実験動物倫理問題検討委員会

本委員会は動物実験倫理問題検討委員会として平成2年5月に発足し、総合実験動物棟の竣工等に伴い現在の名称に変更された。本委員会は小型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうかを検討している。平成23年度から新たに外部機関の委員を招くことになった。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。さらに計画された実験の終了にあたっては終了報告書の提出を求め、原計画からの逸脱や想定外の状況が無かったことを確認した。また、ヒューマンサイエンス振興財団の動物実験自己評価報告書様式に従って自己評価を開始し、23年度中に22年度に関する最初の自己評価を実施した。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23年10月18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24年3月現在委員は、田口文広(外部委員)、井上高良、功刀浩、後藤雄一、星野幹雄、三宅幸子、林田浩一、玉井淑貴と荒木である。

(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23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、22年度から建設中であった新小型実験動物研究施設が平成23年11月に完成した。備品の搬入、内部の消毒、動物の試験飼育を経て、平成24年度から研究利用を開始する予定である。

(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を検討することを目的としている。本年度は、動物の愛護および管理に関する法律、厚生労働省の所管する実施機関等における動物実験等の実施に関する基本指針及び日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「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」にもとづいて倫理審査と監督を行った。平成24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9題、終了報告書3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23年10月18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24年3月現在委員は武田伸一、山村

隆, 武藤 眞 (外部委員), 関 和彦, 荒木敏之, 林田浩一, 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4月、センターの独法化への移行に伴い、申請書等の軽微な変更がなされた。平成23年度については、9月15日に開催された委員会で、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機器の使用状況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23年度中に実施された研究課題は9題であり、実験期間が終了した3題については実験終了報告書が提出された。平成24年3月現在、委員は玉井淑貴、橋戸和夫、若林千里、若月修二、内野茂夫、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6月14日、および平成24年度の計画の審査を2月24日に行った。提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果、修正を要求するものがあつたが、採択可と判断した課題に対して総長が承認した。平成24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, 武井智彦), 事務部門より1名 (林田浩一), 霊長類に関する外部有識者1名, 獣医師の資格を持つもの1名 (石橋英俊) であつた。

(霊長類実験倫理委員会委員長 関 和彦)

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は、神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」等に基づき、霊長類研究施設における円滑な管理運営を審議する委員会である。今年度は、4月20日、12月12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、霊長類研究施設ガイドブックの改訂、動物画像解析棟飼育管理作業ユーザーガイドの審議等の決議を行った。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, 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) であつた。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

RI委員会

登 録 人 数 : 85 人 (昨年度 : 86 人) ほぼ同数であつた。

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80倍に増加している。これは新たに許可を受け、製造を開始したサイクロトロンによる¹¹Cと¹⁸Fが加わつたことによるものである (別表参照)。

定期検査等：本年度は新規開設を申請し許可された動物画像解析施設に対する法令に基づく施設検査が平成 23 年 10 月 6 日に行われ、合格した。

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、同年 8 月 25 日付で承認・許可された。

(1) サイクロトロンの新規設置

(2) サイクロトロン製造核種の追加および数量の変更申請

(3) 建物の改修工事（排水設備の一部改修等）

さらに ^{18}F の物理性状（ガス）の追加を行うための変更申請を平成 24 年 1 月に行い、同年 2 月 16 日承認・許可を受けた。

施設の運用等について：23 年 4 月より、管理区域の汚染検査・清掃を RI 管理室が担当することにより、使用者の負担減を図った。

また、計画停電・節電に対応するため、通常は空調を停止し RI 実験の申請があるときのみ空調機を運転することとした。

神経研究所 RI 年間使用量

(単位 MBq)

核種	平成 22 年度	平成 23 年度	増減
^{32}P	1318.3	2345.7	1027.4
^3H	470.0	399.9	-70.1
^{35}S	1554	1524.0	-30.0
^{14}C	0	3.6	3.6
^{51}Cr	0	0.0	0.0
^{125}I	0.037	0.1	0.1
^{45}Ca	0	0.0	0.0
^{33}P	0	83.3	83.3
^{11}C	-	106680.0	106680.0
^{18}F	-	151130.0	151130.0
年間総使用量	3342.34	262166.6	258824.2

放射線業務従事者数

平成 22 年度	86 人	(年度末人数)
平成 23 年度	85 人	(年度末人数)

(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 号館にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。しかし、同時に H22 年に神経研究所 2 号館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いう管理体制でおこなった。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・データ収集には、小島依子流動研究員が主としてあたっていた。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、本年度、病院に移した。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、電顕施設の利用についても一元化され、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、Desk Net's に直接、利用希望を書き込めるシステムを H22 年より始め、これが功をそうして、独立ユーザーが 7 人ほど誕生し、効率よく電顕を使用できる様になった。しかし、H22 年度の 2 月に実際の運用に強く関わっていた小島依子流動研究員の 4 月からの辞任が決定され、これを埋めるべく 2 人のテクニカルスタッフの採用が決められた。来年度は、彼らと新たな関係を構築し、よりよい電子顕微鏡使用の効果を上げていきたい。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成 23 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 (2 件)。また、平成 24 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

- 神経研究所の研究者にとっては近年オンライン雑誌の重みが増す一方であること、図書の収納スペースには限りがあることなどを考慮して、徐々に冊子体の購入を制限する方向で動いており、図書委員会でも主な議論の対象になっている。
- 今年度はオンライン雑誌パッケージ購入によって閲覧できるタイトル数を増やした。一方では、各雑誌から毎月ダウンロードされる論文数をもとに真に必要な雑誌を選択する等の新しい方向性が見えて来た。
- 図書館の運営に当たっては図書館長が立ち上げたスタッフミーティングが重要なものになってきており、神経研究所からも出席することが定例となった。

(図書委員長 山村 隆)

情報委員会

平成 23 年度から企画戦略室長を委員長とする NCNP 情報委員会が組織され、NCNP 全体の情報戦略を検討する体制が整備された。これにともない、センター全体の情報戦略とすりあわせながら神経研究所情報委員会の活動を調整した。研究所ホームページの開示承認システムを検討し直し、各研究部のホームページは各研究部長が責任をもって開示することとし、情報委員会としては全体のホームページのコンテンツに注力することとした。また、平成 22 年度の NCNP 全体の情報ネットワーク基盤整備によって実現した各種システムは大きなトラブルなく運用された。電子メールについて、正規のメールが自動的にスパムフィルタによってブラックリストに掲載され、受信者に届かない事態が発覚したため、ユーザーがフィルタによって隔離されたメールをチェックできるシステムを整備した。また、情報セキュリティ自己点検を実施し、前年度よりもセキュリティ意識の改善がみられた。

(情報委員会委員長 本田 学)

組換え DNA 実験安全委員会

「遺伝子組換え生物等の使用等の規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 23 年度については、平成 23 年 9 月 7 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。平成 23 年度申請

され承認を受けた課題は 37（うち継続 36, 新規 1）件である。平成 23 年 3 月時点での委員は、星野幹雄、永井義隆、木村英雄、大木伸司、岡田尚巳、林田浩一、赤澤智宏（東京医科歯科大学）である。

（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。平成 23 年 4 月 1 日から酸化プロピレンの安全管理について規制強化が施行・適用され、ホルマリン、砒素と同様の安全管理を行うことになった。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）

動物画像解析施設管理委員会

平成 23 年度に動物用 PET 用のサイクロトロンおよびその周辺機器が搬入され、またサイクロトロンオペレーター 1 名及び PET カメラのオペレーター 1 名が赴任した。このことをうけマニュアルの構築や書類の整備および管理、動物画像解析施設棟のインフラや検査器具、入退室管理などの整備のとりまとめを行った。また当センターのサイクロトロン、ホットラボを用い 11C 標識 raclopride, 11C 標識 DASB, 11C 標識 NMSP, 11C 標識 PK11195, 11C 標識 Verapamil, 18F 標識 FDG といったリガンドの合成検証を行った。

一方、動物用 PET・CT の研究利用の促進、安全指導、使用の調整などを目的に動物画像解析研究推進委員会を設立した。実験動物を対象とした放射性リガンドを用いる研究を推進していくうえで小型実験動物研究施設管理委員会、霊長類研究施設管理委員会、RI 委員会との連携体制を確立した。

動物用 PET・CT の研究利用の促進の立場から平成 23 年度には外部講師を招いて 2 度の公開セミナーを行った。

（動物画像解析施設管理委員会委員長 功刀 浩）

雑 誌 名

1. Abstracts Society for Neuroscience 1996 ~ 2005
2. Acta Myologica 2000 ~ 2009
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2009 (2010 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012より onlineのみ)
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 ~ 2011 (2012より onlineのみ)
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 ~ 2010 (onlineは2011年をもって発行中止)
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 ~ 2011 (2012より onlineのみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
123. Developmental Cell 2002 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
139. European Journal of Immunology 1983 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
148. Experimental Cell Biology 1985 ~ 1989
149. Experimental Cell Research 1968 ~ 2011 (2012 より online のみ)
150. Experimental Gerontology 1987 ~ 1994
151. Experimental Neurology 1959 ~ 2011 (2012 より online のみ)
152. Experimental Pathology 1985 ~ 1991
153. FASEB Journal 1987 ~ 2011 (2012 より online のみ)
154. FEBS Journal 2005 ~ 2009 (2010 より online のみ)
155. FEBS Letters 1968 ~ 2011 (2012 より online のみ)
156. Federation Proceedings 1985 ~ 1987
157. Free Radical Biology and Medicine 2004 ~ 2007

158. Gene 1986 ~ 1998
159. Gene Expression Patterns 2002 ~ 2011 (2012 より online のみ)
160. Gene Therapy 1994 ~ 2009 (2010 より online のみ)
161. Genes & Development 1987 ~
162. Genes to Cells 1996 ~ 2011 (2012 より online のみ)
163. Genetical Research 1987 ~ 2007
164. Genetics 1987 ~ 2009 (2010 より online のみ)
165. Genome 1987 ~ 2009
166. Genome Research 2003 ~
167. Genomics 1987 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
174. Human Immunology 1996 ~ 2007
175. Human Molecular Genetics 1992 ~ 2009 (2010 より online のみ)
176. Human Mutation 1996 ~ 2011 (2012 より online のみ)
177. Humangenetik = Génétique humaine 1964 ~ 1975
178. Immunity 1995 ~ 2011 (2012 より online のみ)
179. Immunogenetics 1992 ~ 2007
180. Immunological Reviews 1987 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
232. Journal of Inherited Metabolic Disease 1985 ~ 2010
233. Journal of Intellectual Disability Research 1992 ~ 2010
234. Journal of Leukocyte Biology 2008 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
244. Journal of Molecular Diagnostics 2000 ~ 2001
245. Journal of Molecular Neuroscience 1991 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
256. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2008 (2009 より online のみ)
282. Life Sciences 1968 ~ 2005
283. Lipids 1985 ~ 2007
284. Magnetic Resonance Imaging 1993 ~ 2011 (2012 より online のみ)
285. Mammalian Genome 1993 ~ 2007
286. Matrix 1990 ~ 1998
287. Mechanisms of Development 1991 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
295. Molecular & Chemical Neuropathology 1989 ~ 1998
296. Molecular Biology of the Cell 1996 ~ 2007 (2008 より online のみ)
297. Molecular Biology Reports 1987 ~ 1995
298. Molecular Cell 1999 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より無料 online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
328. Neurobiology of Disease 1997 ~ 2001, 2004 ~ 2011 (2012 より online のみ)
329. Neurochemical Pathology 1987 ~ 1988
330. Neurochemical Research 1985 ~ 2005
331. Neurochemistry International 1987 ~ 2011 (2012 より online のみ)
332. Neurodegeneration 1993 ~ 1996
333. Neuroendocrinology 1987 ~ 2010 (2011 より online のみ)
334. Neurogenetics 1998 ~ 2011 (2012 より online のみ)
335. Neurology 1970 ~ 2009 (2010 より online のみ)
336. Neuromuscular Disorders 1991 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
347. Neuroscience Research 1984 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より無料 online のみ)
352. Oncogene 1991 ~ 2009 (2010 より online のみ)
353. Pathobiology 1990 ~ 1994
354. Pediatric Neurology 1987 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 ~ 2011 (2012 より online のみ)
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 (休刊)
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、門戸を広く開放し、施設の共同利用、人的交流を図り、病院及び精神保健研究所職員の研究者を受け入れることを目的に以下のとおり運営要領を定める。

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

2 受け入れ手続き

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

3 任命及び併任期間

- (1) 毎年度毎及び随時、各部より申請し、部長会の承認後、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出来る。
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，大学卒業者または国立精神・神経医療研究センター総長（以下「総長」という。）が同等以上の力を有すると認められた者で，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出来る。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得た後、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23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	高知大学神経精神科学 教授
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
塚原太郎	厚生労働省大臣官房厚生科学課長
片岡佳和	厚生労働省医政局国立病院課長
山本尚子	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23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	H23年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	25,000	平成24年 3月	9
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	25,000	〃	13
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	18,000	〃	10
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	〃	12
21委-5	脳形成異常を主とする発達期脳障害の病因・病態と治療に関する研究	国立精神・神経医療研究センター病院 部長 佐々木 征行	23,000	〃	12
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	23,000	〃	12
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	〃	11
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	〃	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	20,000	〃	11
22-1	わが国における低強度認知行動療法の実施マニュアルの開発と地域への応用可能性に関する研究	国立精神・神経医療研究センター CBT センター長 大野 裕	10,000	平成25年 3月	4
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	〃	15
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	15,000	〃	8
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	〃	16
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	73,000	〃	24
22-6	発達障害の診断および治療法開発に関する臨床研究	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 稲垣 真澄	22,000	〃	10
22-7	死後脳の多施設共同研究に使用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	国立精神・神経医療研究センター病院 部長 有馬 邦正	37,500	〃	27
22-8	独立行政法人国立精神・神経医療研究センターにおける経営戦略企画に係わる研究	国立精神・神経医療研究センター企画戦略室長 藤崎 清道	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・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 山田 光彦	10,000	〃	3

課題番号	研究課題名	主任研究者	H23年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
23-1	精神医学的障害の早期発見と早期介入：児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究	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	13,000	平成 26 年 3 月	6
23-2	心身症の病態解明ならびに効果的治療法の開発研究	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 室長 安藤 哲也	17,000	”	9
23-3	睡眠医療及び睡眠研究用プラットフォーム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 三島 和夫	28,000	”	15
23-4	遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究	国立精神・神経医療研究センター TMC 臨床研究支援部 室長 木村 円	40,000	”	12
23-5	筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 西野 一三	56,000	”	23
23-6	筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究	国立精神・神経医療研究センター病院 医長 小牧 宏文	38,000	”	21
23-7	高次脳機能障害の生物学的基盤研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 一戸 紀孝	18,000	”	7
23-8	精神科医療の質の評価と均てん化に関する研究	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 弘人	10,000	”	4
23-9	神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長 関 和彦	35,000	”	6
23-10	精神疾患の鑑別診断および転帰の予測における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の有用性に関する研究	国立精神・神経医療研究センター病院上級専門職 中込 和幸	27,000	”	9
(28)研究課題			699,500		321

(独)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第26号 (通号34号) 平成23年度

発行 平成24年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 関和彦
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
