

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 27 号 (通卷 35 号)

平成 24 年度



国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 平成25年3月22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24年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成24年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	9
5. 平成24年度神経研究所研究発表会（第33回）（表4）	12
II. 研究業績	
1. 疾病研究第一部	21
2. 疾病研究第二部	36
3. 疾病研究第三部	48
4. 疾病研究第四部	60
5. 疾病研究第五部	69
6. 疾病研究第六部	74
7. 疾病研究第七部	78
8. 病態生化学研究部	85
9. 微細構造研究部	90
10. 代謝研究部	96
11. 免疫研究部	101
12. 神経薬理研究部	111
13. 遺伝子疾患治療研究部	116
14. モデル動物開発研究部	128
15. 実験動物管理室	135
16. ラジオアイソトープ管理室	137
III. 委員会	139
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	145
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	147
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	148
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	149
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	150
2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所科研費研究員に関する内規	152
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	153
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	154
4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規定	155
5. 平成24年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員名簿	158
6. 平成24年度精神・神経疾患研究開発費研究事業	159

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旨として 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，臨床研究を問わず疾患の治療，診断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 3 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。平成 23 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) や脳病態統合イメージングセンター (IBIC) などの施設との連携・協力体制を強化していくことにより，センター全体のミッション達成に多いに貢献できるものと考えている。

2. 研究所の施設

研究所の施設は約 8000 m²の本館，約 4000 m²の 2 号館，約 3000 m²の実験動物研究施設の 3 棟から成っていたが，平成 12 年度には約 1800 m²の中型実験動物研究施設が新築されるとともに，ゲノム解析センターが開設され，分子・細胞生物学的研究の基盤が拡大した。平成 15 年度からは実験動物研究施設および霊長類飼育研究施設の機能強化を目的とし，中型実験動物棟の増改築が行なわれ，総合実験動物棟として生まれ変わった。さらに，平成 16 年度には精神保健研究所の移転のため新しい研究所 3 号館が建設された。また小型実験動物棟の老朽化に伴い，昨年度には遺伝子改変動物などを用いた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およびラジオアイソトープ管理室から構成されている。この 5～6 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，さきがけ研究員，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。研究者を受

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はなく、実質的な大学院大学としても機能しており、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、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。

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、最優秀論文賞に Proc Natl Acad Sci U S A.109: 13763-13768, 2012(遺伝子疾患治療研究部)、優秀論文賞に J Neurosci. 32(3): 890-902, 2012(モデル動物開発研究部) が選ばれた。また研究成果発表会では、口頭発表部門の最優秀口演発表賞に「RNA を標的とする新たなオートファジー機構の同定」(疾病研究第四部)、優秀口演発表賞に「新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解明」(病態生化学研究部)、又、ポスター発表部門の最優秀ポスター発表賞に「神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca²⁺ シグナルが筋肥大を促進する」(遺伝子疾患治療研究部)、優秀ポスター発表賞に「緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発研究」(疾病研究第一部)、更に、Most Promising 若手賞には「バルプロ酸がマーモセットの音声発達に与える影響」(微細構造研究部) 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 25 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）



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	科研究員補助手	センター研究補助手	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 船田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 大和 滋 有賀 元 齋藤 顕宣 天野 智文 向井 洋平 古澤 嘉彦	金子 尚弘 宮島 萌子 佐竹 渉 (25.1.21～)	畑中 悠佑 山田 大輔 相澤 修	藤掛 伸宏 鈴木 マリ 本七工川 明子 上山 盛夫	○藤田 寛美 ○ Peter Koppensteiner ○徐 棧芳 (24.6.1～8.31) 紺谷 千穂 岡田 知子 村上 美和子 菊地 寿枝	○和田 恵津子 (24.10.1～) 志鎌 昌子 原 佳子 三田 幸子		武内 敏秀	長嶺 聖史 富山 健一 神谷 裕子 杉山 梓 竹尾 仁良 山田 美佐 岩井 孝志 齋藤 勇二 樽松 文子 後藤 章子 古田 晶子 和田 恵津子 (～24.9.30) 藤原 悠紀 牧野 祐哉 李 珩 橋本 富男 高橋 光里 石黒 太郎 佐藤 宏匡 佐野 輝典 川添 徹也 浅羽 研亮 向野 佳奈子 大橋 正誠 今野 昌俊 ○塚越 麻衣 ○片沼 佑介 (24.5.2～5.31) ○小高 陽樹 (24.5.7～5.31) ○長谷 勝徳 (24.8.20～) ○安藤 祐子 (25.1.15～)
疾病研究第五部 荒木 敏之	長野 清一 若月 修二			辻野 精一 村井 晋	萩原 裕子 佐々木 孝寛 徳永 慎治 (24.7.1～)			○島崎 由美子 ○古野 暎子 深井 幸子			徳永 慎治 (～24.6.30) 山崎 昂彦 長島 駿 齋藤 文典 金成 広樹 三橋 佳奈 (24.9.1～)
疾病研究第六部 山村 隆 (併任部長)	荒木 亘 井上 高良 (大木 伸司)				井上 由紀子 瀬岸 正治			浅見 淳子			保坂 愛 寺川 洋平 江草 早紀 荒木 由美子 篠塚 由美 (24.7.1～)

部 長	室 長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	科研究員	科研究員	科研究員補助員	○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 ○研究見習生
疾病研究第七部 本田 学	花川 隆 (併任) 森本 雅子 (~24.11.16)	加藤 孝一 舞草 伯秀 (24.11.1~)	宇川 義一 大須 理英子 片桐 祥雅 坂井 克之 花島 律子 宮本 順 八木 尚子 田中 悟志 森口 央基 河合 徳枝 仁科 エミ 吉村 奈津江 井澤 淳 小隈 圭 幕内 充 (24.8.1~) 地村 弘二 (24.11.1~)	Charles Savo DaSalla (~24.10.31) 田中 智子 阿部 十也	上野 修	○楠村 麻紀 土屋 由里子	赤迫 こずえ				相原 孝次 北 佳保里 設楽 仁 笠原 和美 持永 新 矢野部 清美 星野 英紀 青野 武志 藤原 祐介 細田 千尋 磯谷 悠子 山下 祐一 高澤 英嗣 緒方 洋輪 (24.8.28~) 宿里 充穂 (24.10.1~) 西元 淳 (24.11.19~) 雨宮 薫 (25.1.1~) 倉重 宏樹 (25.1.1~) ○川口 雄久 (24.5.9~)	
病態生化学研究部 星野 幹雄	増山 典久 田谷 真一郎		中村 俊 伊丹 千晶 曾根 雅紀	堀 啓 早瀬 ヨネ子 (~24.7.31) 藤山 知之 有村 奈利子 (25.1.1~)	早瀬 ヨネ子 (24.8.1~)	酒匂 潤子 菅野 幸江 坂本 亜沙美	高山 明美		山田 真弓		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 吉野 貴恵 ○宮下 聡 ○市川 滉貴 (24.11.15~)	
微細構造研究部 一戸 紀孝	藤井 秀太 須藤 文和 鈴木 航	齊藤 祐子 (24.9.1~) 田中 洋子 (24.9.1~)	谷 利樹 浅野 義成 渡我部 昭哉 川合 伸幸 飯山 ちひろ MANOJ KUMAR ERADATH (24.10.5~)	坂野 拓 佐々木 哲也 川口 将史 阿部 央 (25.1.21~)	中垣 盛子 宮川 尚久	鈴木 貴子 真鍋 朋子 (24.4.3~)	桑島 靖子				中神 明子 青井 宏論 安江 みゆき (24.6.1~)	
代謝研究部 功刀 浩 (併任部長)	内野 茂夫		井上 和秀 奥野 孝枝 高松 研 中嶋 一行	浅野 弘嗣 古田島 浩子			○鈴木 恵里 土屋 明子		○中村 泰子		大澤 圭子	
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 佐藤 和貴郎	佐藤 雅一 田川 朝子 宮本 勝一 高橋 和也 尾上 祐行 佐久間 啓	Benjamin J. E. Raveney 中村 雅一 小澤 智子	水野 美歩 山口 広美 任海 千春 佐賀 亮子 千葉 麻子	山田 久美子			○古澤 雅子 ○石田 直子 ○岩本 智子 (24.6.12~6.30) ○平川 泰子 (24.8.6~)		門脇 淳 松岡 貴子 継賀 玲子 松井 尚子 (24.6.18~7.13) 林 絵利 (25.2.1~)	

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 ○研究員習生	
神経薬理研究部 木村 英雄	北條 浩彦 澁谷 典広			野雄 哲雄 花岡 健二郎 杉山 徹 三上 義礼 (24.7.1～) 青柳 美帆 (25.2.1～)	三上 義礼 (～24.5.15) 高橋 理貴 四谷 理沙 青柳 美帆 (25.2.1～)			○小村 由佳 小林 さゆり 厚原 隣子			小池 伸 篠倉 潔	
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 巴	石井 亜紀子 亀谷 修平 中村 昭則 深田 宗一郎 山本 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 本木 和美 越後谷 裕介 (24.6.1～) 古庄 知己 (25.2.1～)	齋藤 崇 谷端 淳 西山 尚志 Janek HYZEWICZ (24.9.1～)	千代 智子 喜納 裕美 倉岡 睦季 Janek HYZEWICZ (～24.8.31) 岡田 浩典 元 文姫	○小川 理恵 (24.7.1～) ○嶋崎 喜代子 (25.3.1～) 小川 理恵 (～24.6.30)	○中川 良子 森 智子 阿部 千佳 (24.10.1～) 千明 美奈子 (24.11.1～25.2.18) 清水 基子 (25.2.15～)		笠原 優子 田中 克尚 田山 学 坂本 修平 青木 吉嗣 (～24.6.27) 渡辺 直樹 西江 敏和 Rebekah Yu (24.6.1～) (24.7.2～7.6) (24.6.12～8.22) 中川 慎一郎 (24.7.1～) 谷端 淳 (24.9.1～) ○湯野 栄子 ○竹内 和子 ○阿部 雪穂 (25.2.18～3.15) ○春日 一番 (25.2.18～3.15) ○中村 美穂 (～24.6.30) ○江沼 裕子	有村 純暢 伊藤 尚基 木村 公一 高橋 永幸 林地 のぞみ 福田 正裕 弓削田 直子 小林 正典 田畑 考統 (24.7.2～7.6) 坂 翔太 (24.8.1～) 増田 千明 (24.9.1～) ○精田 奈々 (25.2.1～) ○阿部 雪穂 (25.2.18～3.15) ○春日 一番 (25.2.18～3.15) ○中村 美穂 (～24.6.30) ○江沼 裕子	純暢 伊藤 尚基 木村 公一 高橋 永幸 林地 のぞみ 福田 正裕 弓削田 直子 小林 正典 田畑 考統 (24.7.2～7.6) 坂 翔太 (24.8.1～) 増田 千明 (24.9.1～) ○精田 奈々 (25.2.1～) ○阿部 雪穂 (25.2.18～3.15) ○春日 一番 (25.2.18～3.15) ○中村 美穂 (～24.6.30) ○江沼 裕子
モデル動物開発 研究部 関 和彦	石橋 英俊 山田 洋 武井 智彦			鈴木 隆文 古江 秀昌 歌 大介 萩原 直道 (24.4.10～) 戸松 彩花 (24.8.1～9.30) 中島 剛 (24.9.1～)	金 祉希 (～24.9.30) Puentes Martinez Sandra Milena (24.8.1～) 戸松 彩花 (24.10.1～) 佐々木 千香 (24.10.1～)	Puentes Martinez Sandra Milena (～24.7.31) 佐々木 千香 (～24.9.30) 本橋 秀之 金 祉希 (24.10.1～)		三村 京子 平野 綾子 耶雲 幸子 大谷 暢子 (24.9.1～)		大屋 知徹	矢口 博彬 中島 剛 (～24.8.31)	
霊長類管理室	関 和彦(併任)	富岡 郁夫		羽柴 典子 高山 修 (24.9.1～)								
実験動物管理室	玉井 淑貴			吉村 文 (24.9.1～)		山本 和弘		○白井 奏子 (～24.6.30) 伊達 真由美 粕川 基美		○加藤 みなみ (～24.5.31)		
ラジオアイトープ 管理室	橋戸 和夫			岸 宗一郎				○新田 悦子 西村 桂子 石田 浩子				
所長室	今澤 正興 坂本 允弘 境 和久 増田 智 馬場 公恵 出島 玲子											

4. 平成 24 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 24 年			
4.19	康 東天 九州大学大学院 医学研究院 臨床検査医学	酸化ストレス、ミトコンドリア 機能、細胞機能	疾病研究第五部 部長 荒木 敏之
4.20	古庄 知己 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	デルマタン 4-O- 硫酸基転移酵 素 (D4ST-1) 欠損による新型 Ehlers- Danlos 症候群の発見 と疾患概念の確立 -根治療法 の開発をめざして-	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
5.17	川内 健史 慶應義塾大学医学部生理学教室 J S T さきがけ	細胞内輸送・細胞接着・細胞骨 格・細胞周期関連分子の協調作 用による大脳皮質形成の制御メ カニズム	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
5.21	Josep Dalmau 教授 1)Research Professor ICREA-IDIBAPS, Neurology, Hospital Clinic, Barcelona 2)Adjunct Professor, Department of Neurology, University of Pennsylvania	Autoimmune encephalitis 自己免疫性脳炎	免疫研究部 部長 山村 隆
5.21	John Vissing 教授 Department of Neurology, Rigshospitalet, University of Copenhagen Michio Hirano 教授 Department of Neurology, Columbia University Medical Center	Pattern of fuel mobilization in muscle disorders of lipid and carbohydrate metabolism Recent advances in mitochondrial encephalomyopathies	疾病研究第一部 部長 西野 一三
6.4	鈴木 正寿 博士 Department of Comparative Biosciences, and The Stem Cell and Regenerative Medicine Center, University of Wisconsin-Madison, Wisconsin, USA	Therapeutic potential of stem cells in neuromuscular disorders	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一

6.12	Paul M. Matthews 教授 Division of Brain Sciences, Department of Medicine Imperial College, London	Towards Imaging Microglial Activation in MS	免疫研究部 部長 山村 隆
7.3	Michael Silverman 博士 Simon Fraser University	アルツハイマー病細胞モデルを 用いた軸索輸送障害発症機序の 研究	疾病研究第五部 部長 荒木 敏之
7.13	中森 雅之 大阪大学医学部附属病院 神経内科	筋強直性ジストロフィー ー toxic RNA による病態機序と その治療戦略	疾病研究第五部 部長 荒木 敏之
9.10	Gillian Butler-Browne 博士 Institut de Myologie, Paris Gisele Bonne 博士 Institut de Myologie, Paris Valerie Allamand 博士 Institut de Myologie, Paris	デュシェンヌ型筋ジストロフィーに おける臨床的転帰の予測マーカー 筋ラミノパチー：遺伝子異常か ら病態機序まで VI 型コラーゲン欠損ミオパチー の新たなモデルマウスを用いた 筋病態と機能障害	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一 疾病研究第一部 部長 西野 一三
9.14	Robert H Baloh 博士 Director of Neuromuscular Division, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles CA, USA	筋萎縮性側索硬化症の発症機序 における蛋白ミスフォールディン グとRNAメタボリズムの寄与	疾病研究第五部 部長 荒木 敏之
10.4	Benjamin Pang-hsien Tu 博士 (杜 邦憲) Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinina, Taipei, Taiwan	TDP-43 リン酸化の神経変性疾 患発症における意義について	疾病研究第五部 部長 荒木 敏之
10.22	Dr. Alessandro Serretti Institute of Psychiatry, University of Bologna, Italy	抗うつ薬の臨床薬理遺伝学	疾病研究第三部 部長 功刀 浩
10.23	Herbert Budka 教授 University Hospital Zurich and Medical University Vienna	神経変性疾患の最近の話題	疾病研究第二部 室長 伊藤 雅之

11.2	野村 洋 東京大学大学院 薬学系研究科 薬品作用学教室	恐怖を司る神経ネットワークの 可塑性とその破綻	疾病研究第四部 室長 関口 正幸
12.6	Kim Jeong-Hoon 教授 Yonsei University, College of Medicine	精神作用物質は側坐核内におけ る ERM シグナルを制御する	疾病研究第三部 部長 功刀 浩
1.22	有泉 高史 玉川大学農学部生物資源学科	試験管の中の臓器形成～動物の 形づくりの解明と再生医学への 応用～	疾病研究第一部 部長 西野 一三
1.23	間野 修平 統計数理研究所	疾患研究のための統計遺伝学の 基礎	疾病研究第一部 部長 西野 一三
2.12	Bruno Gran 博士 ノッチンガム大学、臨床神経学	Toll-like receptors as a link between infections and disease activity in multiple sclerosis.	免疫研究部 部長 山村 隆
2.26	水野谷 航 九州大学大学院農学研究院 資源生物科学部門 動物・海洋生 物資源講座 畜産化学研究室	食品で筋線維タイプを変えるこ とは可能か？	疾病研究第四部 室長 関口 正彦
3.7	六車 恵子 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター	多能性幹細胞からの脳発生の再現 －神経発生学から眺めた再生医学－	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
3.29	高橋 淳 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用 研究部門	iPS 細胞を用いたパーキンソン 病治療	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一

○国際セミナー 12 件

○神経研究所セミナー 10 件

平成 24 年度 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究発表会 プログラム

1 日目

平成 25 年 3 月 21 日（木）

09:00～09:05 開会の辞

09:05～09:10 趣旨説明, 事務連絡, 審査方法・賞の説明

09:10～09:40 口演 - 疾病研究第四部

09:40～10:10 口演 - 疾病研究第七部

10:10～10:40 口演 - 疾病研究第六部

10:40～10:55 口演 - 動物画像解析施設

休憩

11:05～12:15 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, P01-P23)

休憩

13:15～14:15 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, P24-P43)

休憩

14:30～14:45 口演 - 実験動物管理室

14:45～15:15 口演 - モデル動物開発研究部

15:15～15:45 口演 - 代謝研究部

15:45～16:00 口演 - ラジオアイソトープ管理室

16:00～18:30 ポスターセッション

2 日目

平成 25 年 3 月 22 日（金）

09:00～09:30 口演 - 疾病研究第一部

09:30～10:00 口演 - 微細構造研究部

10:00～10:30 口演 - 免疫研究部

10:30～10:45 口演 - 霊長類研究施設

休憩

10:55～11:25 口演 - 神経薬理研究部

11:25～11:55 口演 - 遺伝子疾患治療研究部

集合写真撮影

休憩

13:20～13:35 口演 - 微細構造研究室

13:35～14:05 口演 - 疾病研究第二部

14:05～14:35 口演 - 疾病研究第三部

休憩

14:50～15:20 口演 - 疾病研究第五部

15:20～15:50 口演 - 病態生化学研究部

<口演>

研究所 3 号館セミナー室

<ポスター掲示・討論>

研究所 3 号館セミナー室及びロビー

<口頭発表>

1 日目

平成 25 年 3 月 21 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, 審査方法・賞の説明 微細構造研究部 一戸紀孝
- 09:10 ~ 09:40 疾病研究第四部
RNA を標的とする新たなオートファジー機構の同定
藤原悠紀, 古田晶子, 菊地寿枝, 相澤修, 畑中悠祐, 紺谷千穂,
吉村文¹, 玉井淑貴¹, 和田圭司, 株田智弘
¹ 実験動物管理室
- 09:40 ~ 10:10 疾病研究第七部
運動野の multi neuron activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響
田中智子, 磯村宜和¹, 田中悟志², 花川隆, 本田学
¹ 玉川大学 脳科学研究所, ² 名古屋工業大学
- 10:10 ~ 10:40 疾病研究第六部
Low-density lipoprotein receptor- related protein 1 (LRP1) による
BACE1 の抑制的制御
嶺岸正治, Lakshmana Madepalli¹, 本木和美, 保坂愛, 岡田尚巳²,
玉岡晃³, 荒木亘
¹Torrey Pines Institute for Molecular Studies, ² 遺伝子疾患治療研究部,
³ 筑波大学 医学医療系 神経内科学
- 10:40 ~ 10:55 動物画像解析施設
動物画像解析施設について
功刀浩, 太田深秀
- 10:55 ~ 11:05 休憩
- 11:05 ~ 12:15 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, P01-P23)
- 12:15 ~ 13:15 休憩
- 13:15 ~ 14:15 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, P24-P43)
- 14:15 ~ 14:30 休憩
- 14:30 ~ 14:45 実験動物管理室

小型実験動物研究施設

玉井淑貴

14:45 ~ 15:15 モデル動物開発研究部

巧緻な手の運動は“古い皮質脊髄路”と“新しい皮質脊髄路”の協調
によって実現されている

武井智彦, 関 和彦

15:15 ~ 15:45 代謝研究部

自閉症スペクトラム障害の神経病態の解明を目指して

内野茂夫, 古田島浩子, 浅野弘嗣, 中村泰子, 鈴木恵里, 土屋明子,
高坂新一

15:45 ~ 16:00 ラジオアイソトープ管理室

本年度の RI 管理業務について

橋戸和夫, 石田浩子, 西村桂子, 新田悦子

16:00 ~ 18:30 ポスターセッション

偶数コアタイム：16:00 ~ 17:15

奇数コアタイム：17:15 ~ 18:30

2 日目

平成 25 年 3 月 22 日 (金)

09:00 ~ 09:30 疾病研究第一部

トランスジェニックメダカを用いた BAG3 新規変異病因性の検証

大久 敬, 林由起子, 佐藤孝俊, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三

09:30 ~ 10:00 微細構造研究部

マーモセットにおける他者行動の認知のためのミラーシステムを含ん
だ側頭葉—前頭葉ネットワーク

鈴木 航, 坂野 拓, 宮川尚久, 一戸紀孝

10:00 ~ 10:30 免疫研究部

NR4A2 controls the pathogenicity of distinct populations of Th17
cells during CNS autoimmunity

Ben Raveney, Shinji Oki, Takashi Yamamura

10:30 ~ 10:45 霊長類研究施設

霊長類研究施設—平成 24 年度の状況等について

関和彦

10:45 ~ 10:55 休憩

10:55 ~ 11:25 神経薬理研究部

老化モデルマウスおよび正常加齢マウスにおける *miR-29* の発現上昇
とこれを介したコラーゲンタイプ IV の発現低下

高橋理貴, 枝垂希子, 福島達伸¹, 北條浩彦

¹(株)三菱レイヨン横浜先端技術研究所

11:25 ~ 11:55 遺伝子疾患治療研究部

骨髄間質細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞遺伝子治療法の
基盤研究

笠原優子, 喜納裕美, 千代智子, 岡田浩典, 岡田尚巳, 武田伸一

11:55 ~ 12:15 集合写真撮影

12:15 ~ 13:20 休憩

13:20 ~ 13:35 微細構造研究室

Direct activation and indirect repression of *Cdkn1c/p57^{Kip2}*
transcription by Notch signalling in cycling progenitors of the
developing chick retina

Hideta Fujii

13:35 ~ 14:05 疾病研究第二部

Pelizaeus-Merzbacher 病の分子病態

小胞体ストレスとシャペロンダイナミクス

沼田有里佳¹, 守村敏史², 中村祥子, 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,

²滋賀医科大学 分子神経研究センター 神経難病治療研究分野

14:05 ~ 14:35 疾病研究第三部

ストレスホルモンに着目したうつ病モデルにおける神経栄養因子の役割

沼川忠広, 安達直樹, 千葉秀一¹, 大島淑子, 山本宜子, 橋戸和夫²,

功刀 浩

¹武蔵野大学, ²ラジオアイソトープ管理室

14:35 ~ 14:50 休憩

14:50 ~ 15:20 疾病研究第五部

ニコチンアミドによる神経軸索のワーラー変性抑止機構の検討

徳永慎治, 荒木敏之

15:20 ~ 15:50 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, 田中真一郎, 西岡朋生¹, 熊ノ郷晴子², 安部 学³, 山崎真弥³,
崎村健司³, 貝瀬弘三¹, 星野幹雄

¹名古屋大学 医学部, ²産業技術総合研究所 健康工学研究部門,

³新潟大学 脳研究所

<ポスター発表>

ポスター掲示時間 3月19日(火) 16:00 ~ 3月22日(金) 15:50

ポスターセッション 3月21日(木) 16:00 ~ 18:30

コアタイム 3月21日(木) 偶数: 16:00 ~ 17:15

奇数: 17:15 ~ 18:30

発表者が必ずポスター前で待機

疾病研究第一部

P01 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療法開発研究

米川貴博, 野口 悟, Malicdan MC¹, 林由起子, 埜中征哉, 峯 利喜², 山本 岳²,
西野一三

¹National Human Genome Research Institute, NIH, ²日本たばこ産業

P15 Muscle atrophy in the GNE Myopathy Mouse Model is associated with oxidative stress

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

P25 RYR1 関連先天性ミオパチーの臨床像および病理像の検討

石山昭彦, 林由起子, 野口 悟, 西野一三

疾病研究第三部

P02 うつ病患者における血漿中L-トリプトファン濃度の比較および先行研究のメタアナリシス

小川眞太郎¹, 藤井 崇, 古賀賀恵, 堀 弘明, 服部功太郎, 本橋伸高¹, 功刀 浩

¹山梨大学 大学院医学工学総合教育部 臨床倫理学・精神神経医学講座

P12 カベルゴリン(ドーパミン受容体アゴニスト)の神経保護作用

小高陽樹¹, 沼川忠広, 安達直樹, 大島淑子, 井上貴文¹, 功刀 浩

¹早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科

P34 幻覚剤フェンサイクリジンが初代培養ニューロンのBDNF mRNA 発現量に与える影響とその作用機序

片沼佑介¹, 沼川忠広, 安達直樹, 井上貴文¹, 功刀 浩

¹早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科 井上研究室

疾病研究第四部

- P03 Neonatal corticosterone alters glutamate receptor gene expression, amygdala excitability and fear extinction learning in adolescence
Peter Koppensteiner, Daisuke Yamada, Shu Aizawa, Tomohiro Kabuta, Keiji Wada, Masayuki Sekiguchi
- P08 HSPs の細胞間伝播によるタンパク質の恒常性維持
武内敏秀, 藤掛伸宏, 菊地寿枝, 和田圭司, 永井義隆
- P13 内側前頭前野→扁桃体シナプス伝達の単離
：精神神経筋疾患モデルマウスでの応用を目指して
山田大輔, Peter Koppensteiner, 和田圭司, 関口正幸
- P20 In vivo 2 光子イメージングによるシナプス病態研究
畑中悠佑, 株田智弘, 永井義隆, 和田圭司
- P27 パーキンソン病リスク遺伝子 glucocerebrosidase による α -synuclein 毒性修飾メカニズムの
解明
鈴木マリ, 藤掛伸宏, 上村 匡¹, 和田圭司, 永井義隆
¹ 京都大学 大学院生命科学研究科
- P35 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害は凝集体形成を惹き起こし, TDP-43 発現ショウジョウ
バエの神経変性を増悪する
藤掛伸宏, 畑中悠佑, 長野清一¹, 齊藤勇二, 荒木敏之¹, 和田圭司, 永井義隆
¹ 疾病研究第五部
- P43 ポリグルタミン病モデルの病態において p62 はオートファジー分解系を介して保護的に作
用する
齊藤勇二¹, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆
¹ 千葉大・院・医学薬学府

疾病研究第七部

- P04 報酬による長期的な学習強化を予測させる脳構造パラメタの検討
阿部十也, 花川 隆, 本田 学
- P21 脳波ブレイン・コンピューター・インターフェイスの操作能力に関わる脳部位
：Voxel-based morphometry を用いた解析
笠原和美¹, Charles Sayo DaSalla, 本田学, 花川隆
¹ 首都大学東京 人間健康科学研究科 放射線科学域

- P37 超高周波音刺激時の報酬系活動 *In Vivo* 評価系の構築
川口雄久¹, 田中智子, 上野 修, 本田 学
¹ 早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科

微細構造研究部

- P05 小脳神経回路形成の分子機構
須藤文和, 角田伊都子¹, 藤澤 肇¹, 一戸紀孝
¹ 名古屋大学 大学院理学研究科
- P11 マーモセット聴覚野バルト領域における視聴覚位置情報の統合過程
宮川尚久, 坂野 拓, 鈴木 航, 一戸紀孝
- P17 マーモセット内側前頭前皮質の樹状突起およびスパインの生後発達
佐々木哲也, 青井宏論¹, 小賀智文, 藤田一郎¹, 一戸紀孝
¹ 大阪大学 大学院生命機能研究科 認知脳科学研究室
- P26 バルプロ酸がマーモセットの音声発達に与える影響
坂野 拓, 中神明子, 中垣慶子, 川合伸幸¹, 一戸紀孝
¹ 名古屋大学 情報科学研究科
- P31 バルプロ酸がマーモセットの社会性発達に与える影響
安江みゆき, 中神明子, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸¹
¹ 名古屋大学 情報科学研究科
- P40 扁桃体の神経回路形成における分子機構の解析
川口将史, 大隅典子¹, 一戸紀孝, 須藤文和
¹ 東北大学 大学院医学系研究科 発生発達神経科学分野

病態生化学研究部

- P06 てんかん自然発症ラット突然変異体の解析
田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 山田真弓, 西原有紀, 三浦義記¹, 大野行弘², 舩山俊彦³, 星野
幹雄
¹ 大日本住友製薬, ² 大阪薬大, ³ 慈恵医大
- P19 *Ptf1a* 遺伝子改変マウスを用いた視床下部の発生および機能の解析
藤山知之, 長岡麻衣, 熊ノ郷晴子, 早瀬ヨネ子, 船戸弘正¹, 川口義弥², 鍋島陽一³, 星野
幹雄
¹ 東邦大学 医学部, ² 京都大学 iPS 細胞研究所, ³ 神戸先端医療センター
- P33 小脳抑制性神経細胞の多様性を生み出す分子機構
瀬戸裕介, 中谷智哉¹, 増山典久, 田谷真一郎, 熊井 実¹, 皆木康子¹, 濱口晶子¹,
藤山知之, 山田真弓, Mark A. Magnuson², David J. Anderson³, 川口義弥⁴,

池中一裕⁵, 竹林浩秀⁶, 石渡信一⁷, 尾野雄一¹, 星野幹雄

¹KAN 研究所, ²Vanderbilt University, ³California Institute of Technology, ⁴京都大学,

⁵生理学研究所, ⁶新潟大学, ⁷早稲田大学

遺伝子疾患治療研究部

P07 デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_J を用いた血清オステオポンチンの解析 – 新規バイオマーカーの確立に向けて –
倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一

P14 ウイルスベクターを応用したマーモセット神経筋疾患モデル動物の開発
岡田浩典, 石橋英俊¹, 千代智子, 増田千明², 遠山育夫², 岡田尚巳, 武田伸一
¹モデル動物開発研究部, ²滋賀医科大学 分子神経科学研究センター

P29 Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明
谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 青木吉嗣¹, 中村昭則², 武田伸一
¹Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, ²信州大学 医学部 第三内科

P41 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca²⁺ シグナルが筋肥大を促進する
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
²Laboratory of Pharmacology, Geneva-Lausanne School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Switzerland.

疾病研究第五部

P09 糖化タンパク質が関与する末梢神経ミエリン化調節機構の解明
萩原裕子, 齋藤文典, 若月修二, 荒木敏之

P28 Wlds タンパク質を利用した軸索変性のシグナル経路の探索
佐々木孝寛, 荒木敏之

疾病研究第二部

P10 小児難治性てんかんのてんかん原性に関する病理学的研究
鋤柄小百合, 榊原崇文, 後藤雄一, 伊藤雅之

P32 ミトコンドリア病診断における複合体 V 活性測定の意義
坂井千香, 竹下絵里, 田中利絵, 後藤雄一

疾病研究第六部

P16 TDP-43 のプロテアソーム分解に対する疾患関連変異の影響
荒木 亘, 嶺岸正治, 荒木由美子, 北条浩彦¹
¹神経薬理研究部

P36 自閉症スペクトラム患者共通リスク SNP を含むゲノム領域は発達期脳においてエンハンサー活性を有する
井上由紀子, 井上高良

代謝研究部

P18 自閉症スペクトラム障害関連分子 SHANK3 の発現可視化マウスを用いた神経回路解析
内野茂夫, 井上由紀子¹, 浅野弘嗣, 土屋明子, 鈴木恵里, 山本和弘², 井上高良¹, 高坂新一
¹ 疾病研究第六部, ² 実験動物管理室

P39 出生前バルプロ酸投与によるマウスの行動解析
古田島浩子, 中村泰子, 浅野弘嗣, 土屋明子, 鈴木恵里, 内野茂夫, 高坂新一

モデル動物開発研究部

P22 物体把握時における末梢感覚情報のヒト脊髄制御機構
中島 剛¹, 金 希祉, 関 和彦
¹ 杏林大学 医学部 統合生理学

P42 把握運動制御における複数下行路の役割
—皮質脊髄路と赤核脊髄路の上肢筋群への投射様式からみた機能的分化
大屋知徹, 武井智彦, 関 和彦
実験動物管理室

P23 エクソソームを蛍光標識したトランスジェニックラットの開発
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

免疫研究部

P24 フィンゴリモドは, 多発性硬化症患者の末梢血 B 細胞サブセットに異なる影響を与える
中村雅一, 松岡貴子, 山口広美, 小澤智子, 平川泰子, 三宅幸子, 佐藤和貴郎¹, 荒木 学¹, 林 幼偉¹, 岡本智子¹, 小川雅文¹, 村田美穂¹, 荒浪利昌, 山村 隆
¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

P38 インターロイキン 34 は血球系細胞からミクログリア様細胞への分化誘導を促進する
雑賀玲子, 佐久間啓, 能登大介¹, 佐賀亮子, 三宅幸子, 山村 隆
¹ 金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学

ラジオアイソトープ管理室

P30 脳特異的 microRNA-132 標的遺伝子の同定
岸宗一郎, 沼川忠広¹, 山本宣子¹, 安達直樹¹, 功刀 浩¹, 橋戸和夫
¹ 疾病研究第三部

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものが多く、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, 石山昭彦 (24.4.16 ~), 本村和嗣 (24.4.16 ~ 25.1.31)

(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,
桑名正隆, 高野和儀, 鈴木重明, 竹島 浩, 村上てるみ,
曾根 翠, 高橋正紀 (24.12.1 ~)

(流動研究員) Anna Cho, 大久 敬, 米川貴博

(科研費研究員) 金子加奈子, 小島依子, 森澤 学, 小山理恵子 (24.8.1 ~),
赤嶺真由美 (25.1.16 ~)

(科研費研究助手) 岩沢 和, 大西美恵子, 加賀志保, 久禮友里子, 小林朝美,

(外来研究補助員) 小川 恵, 久野かほる, 石崎律子, 鈴木茂文, 高見真希, 船渡文子,
内海貴夫, 松山望未, 緒方一智

(研究生) 秋山千枝子, 大熊 彩, 大澤菜摘, 岡田麻里, 梶野幸子,
古戎道典, 佐藤孝俊, 杉浦智子, 高橋晋一郎, 竹島美幸, 趙 一夢,
土居正和, 西田真佐子, 和田英治, 濱中耕平, 服部文子, 小穴康介,
永野花奈子, 後藤昌英 (24.4.16 ~), 遠藤ゆかり (24.4.16 ~),
漆葉章典 (24.4.16 ~), 館澤 薫 (24.6.1 ~), 中森雅之 (24.11.1 ~),
Jeong Julie (25.1.1 ~ 25.2.1), 小田哲也 (25.1.4 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 遠位型ミオパチーの治療法開発に関する研究

ライソゾーム性筋疾患は、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV) を代表とする縁取り空胞性ミオパチーと Danon 病を初めとする自己貪食空胞性ミオパチーに大別できる。我々は、これらの疾患の病因と病態の解明から、治療法の開発を目指している。これまでに、我々は、*GNE* 遺伝子の変異による DMRV 患者細胞ではシアルリル化が低下していること、この低シアルリル化は *GNE* 代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。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 1 相試験が行われるに至った。また米国・イスラエルにおいては現在第 II 相試験が行われている。また基礎研究レベルでは、上記モデルマウスを用いて抗酸化剤による治療開発並びに、より高いシアル酸増強効果、発症罹患筋の回復効果を示す薬剤の同定を進めている。

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 染色体劣性型の 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。我々は、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。現在モデルマウスを用いてリン酸化ラミンの病態との関連を検討している。

3) 次世代型シークエンサーによる筋疾患原因遺伝子解析

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行っている。本年度は、tubular aggregates を伴う遺伝性筋疾患のアラビア人家系の解析を行いその原因が *GFPT1* 遺伝子変異であることを同定した。また、次世代技術を応用し、既知原因遺伝子のハイスループットスクリーニングシステムを立ち上げた。

3) その他の神経・筋疾患を対象とした研究

先天性ミオパチー、筋原線維性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、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。

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 700 検体を越え

(2010年634件、2011年660件、2012年732検体)、遺伝子診断数は年間約300検体にのぼる。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行い、当該地域での神経・筋疾患医学研究の核となる人材の育成に尽力している。

3) 学会・学術活動

日本神経学会の代議員・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。

読売新聞、日刊第49244号 (2013.3.12掲載)、MEDICAMENT NEWS. 第2096号 (2012.8.15掲載)、トップランナーに聞く (16) 最先端の医療に挑む若手研究者への直撃インタビュー 最新医学. 67(4): 127-132, Apr, 2012

5) その他

国際学術誌 Neuromuscular Disorders の Associate Editor (西野)・Editorial Board (林), Acta Neuropathologica Communication の Editorial Board (野口), Therapeutic Advances in Neurological Disorders の Editorial Board (西野), TheScientificWorldJOURNAL の Editorial Board (林), 及び 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) Fischer C, Kleinschnitz K, Wrede A, Muth I, Kruse N, Nishino I, Schmidt J: Cell stress molecules in the skeletal muscle of GNE myopathy. BMC Neurol. 13(1): 24, Mar, 2013
- 2) Sato T, Hayashi YK, Oya Y, Kondo T, Sugie K, Kaneda D, Houzen H, Yabe I, Sasaki H, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I: DNAJB6 myopathy in an Asian cohort and cytoplasmic / nuclear inclusions. Neuromuscul Disord. 23(3): 269-276, Mar, 2013
- 3) Furuta A, Wakabayashi K, Haratake J, Kikuchi H, Kabuta T, Mori F, Tokonami F, Katsumi Y, Tanioka F, Uchiyama Y, Nishino I, Wada K: Lysosomal storage and advanced senescence

- in the brain of LAMP-2 deficient Danon Disease. *Acta Neuropathol.* 125(3) : 459-461, Mar, 2013
- 4) Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Ruggieri A, Rilstone JJ, Israelian N, Naranian T, Paroutis P, Guo R, Ren ZP, Nishino I, Chabrol B, Pellissier JF, Minetti C, Udd B, Fardeau M, Tailor CS, Mahuran DJ, Kissel JT, Kalimo H, Levy N, Manolson MF, Ackerley CA, Minassian BA: VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar myopathy. *Acta Neuropathol.* 125(3): 439-457, Mar, 2013
 - 5) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M : Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord.*23(1): 84-88, Jan, 2013
 - 6) Kakisaka Y, Haginoya K, Takahashi Y, Ochiai T, Fujiwara I, Kikuchi A, Wakusawa K, Kobayashi S, Kikuchi H, Ichihara Y, Takahashi S, Nishino I: Additional evidence that the ryanodine receptor gene (RYR1) causes malignant hyperthermia and severe skeletal malformations. *Am J Med Genet A.* 161(1) : 234-235, Jan, 2013
 - 7) Momma K, Noguchi S, Malicdan MC, Hayashi YK, Minami N, Kamakura K, Nonaka I, Nishino I : Rimmed vacuoles in Becker muscular dystrophy have similar features with inclusion myopathies. *PLoS One.* 7(12) : e52002, Dec, 2012
 - 8) Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nishino I, Momomura M, Kizawa T, Imagawa T, Yokota S: A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev.* 34(10) : 877-880, Nov, 2012
 - 9) Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto YI, Nishino I, Ueno SI, Sano A : Heteroplasmic m. 1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA(Val) gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion.* 12(6) : 617-622, Nov, 2012
 - 10) Matsuda C, Miyake K, Kameyama K, Keduka E, Takeshima H, Imamura T, Araki N, Nishino I, Hayashi YK : The C2A domain in dysferlin is important for association with MG53 (TRIM 72). *PLoS Curr.* 4:e5035add8caff4. Nov, 2012
 - 11) Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi YK, Tsuburaya R, Furuya T, Gono T, Nishino I, Yamanaka H: Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/ dermatomyositis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 71(10): 1646-1650, Oct, 2012
 - 12) Biancalana V, Beggs AH, Das S, Jungbluth H, Kress W, Nishino I, North K, Romero NB, Laporte J : Clinical utility gene card for: Centronuclear and myotubular myopathies. *Eur J Hum Genet.* 20(10). Oct, 2012
 - 13) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Nishino I, Ueno S: Teaching Neuroimages: Unilateral arm and contralateral leg amyotrophy in FSHD: Unusual presentation. *Neurology.* 79(5): e46, Jul, 2012
 - 14) Komagamine T, Kawai M, Kokubun N, Miyatake S, Ogata K, Hayashi YK, Nishino I, Hirata K: Selective muscle involvement in a family affected by a second LIM domain mutation of fhl1 : An imaging study using computed tomography. *J Neurol Sci.* 318(1-2): 163-167, Jul, 2012
 - 15) Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu

- H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I : Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci.* 318(1-2): 100-105, Jul, 2012
- 16) Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Nakajima H, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I : Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurol Neurosurg.* 114(6) : 678-683. Jul, 2012
- 17) Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I : Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol.* 69(6) : 728-732, Jun, 2012
- 18) Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I : Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord.* 22(5) : 389-393, May, 2012
- 19) Boyden SE, Mahoney LJ, Kawahara G, Myers JA, Mitsushashi S, Estrella EA, Duncan AR, Dey F, Dechene ET, Blasko-Goehring JM, Bonnemann CG, Darras BT, Mendell JR, Lidov HG, Nishino I, Beggs AH, Kunkel LM, Kang PB: Mutations in the satellite cell gene MEGF10 cause a recessive congenital myopathy with minicores. *Neurogenetics.* 13(2) : 115-124, May, 2012
- 20) Ikeda-Sakai Y, Manabe Y, Fujii D, Kono S, Narai H, Omori N, Nishino I, Abe K : Novel Mutations of the GNE Gene in Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles Presenting with Very Slow Progression. *Case Rep Neurol.* 4(2): 120-125, May, 2012
- 21) Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, Mitsushashi S, Ishida T, Baba A, Koike K, Nishino I, Nonaka I, Furukawa T, Saito K: Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet A.* 158A(4): 772-778, Apr, 2012
- 22) Keduka E, Hayashi YK, Shalaby S, Mitsushashi H, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : In Vivo Characterization of Mutant Myotilins. *Am J Pathol.* 180(4): 1570-1580, Apr, 2012
- 23) Klionsky DJ, Malicdan MC, Nishino I, Noguchi S, et al. : Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy.* 8(4) : 445-544, Apr, 2012
- (2) 著書
- 1) 森まどか, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー. 今日の神経疾患治療指針 第2版 (編集: 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍兒, 吉良潤一, 神田 隆, 齊藤延人) 医学書院, 東京, pp784-786, Mar, 2012
- (3) 総説
- 1) 遠藤ゆかり, 西野一三 : 心筋症をきたす筋疾患. *循環器内科.* 72(6): 599-609, Dec, 2012
- 2) 米川貴博, 西野一三 : ベスレムミオパチーとウルリッヒ病. *先天代謝異常症候群 (第2版) 下*

病因・病態研究, 診断・治療の進歩— 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.20 : 736-740, Dec, 2012

- 3) 西野一三, 野口 悟: 縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) に対するシアル酸補充療法. 臨床神経. 52(11): 1210-1212, Nov, 2012
- 4) 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. 臨床神経. 52(11): 1154-1157, Nov, 2012
- 5) 大塚喜久, 安井直子, 関口兼司, 古和久朋, 西野一三, 苅田典生, 戸田達史: 骨格筋でのみアミロイドの沈着を確認しえたアミロイドーシスの1例. 臨床神経. 52(10): 739-743, Oct, 2012
- 6) 米川貴博, 野口 悟: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対するシアル酸補充療法. トランスレーショナルリサーチを支援する遺伝子医学 MOOK 最新疾患モデルと病態解明, 創薬応用研究, 細胞医薬創製研究の最前線 最新疾患モデル動物, ヒト化マウス, モデル細胞, ES・iPS 細胞を利用した病態解明から創薬まで. 22 : 179-184, Jul, 2012
- 7) 米川貴博, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対する治療戦略. 神経内科 特集 遺伝性筋疾患の新たな治療戦略. 76(4) : 372-378, June, 2012

(4) その他 新聞等

- 1) 西野一三: 新薬開発に採算の壁. 医療ルネサンス. 読売新聞, 日刊第 49244 号, 3.12, 2013
- 2) 林由起子: 超希少疾病・筋ジストロフィーの病因・病態解明と治療法開発に向けて. MEDICAMENT NEWS. 第 2096 号, 8.15, 2012
- 3) 毛塚悦子: 第 16 回世界筋学会に参加して～ポルトガル・アルガルヴェ～. 医療の広場. 52(7): 31-33, July, 2012
- 4) 西野一三: 筋疾患の病態解明から治療法開発へ. トップランナーに聞く (16) 最先端の医療に挑む若手研究者への直撃インタビュー 最新医学. 67(4): 127-132, Apr, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Metabolic myopathy. 13th Congress of The Pan Arab Union of Neurological Societies, 14th Cairo International Neurology Conference, Cairo, Egypt, 2.14-2.17, 2013
- 2) Nishino I: Limb-girdle muscular dystrophies. Malaysia-Japan Neuromuscular Seminar and Case Discussion 2013, Kuala Lumpur, Malaysia, 1.7, 2013
- 3) Nishino I: Metabolic myopathies. Malaysia-Japan Neuromuscular Seminar and Case Discussion 2013, Kuala Lumpur, Malaysia, 1.7, 2013
- 4) Nishino I: Muscle diseases for Internists. Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, 1.10, 2013
- 5) Hayashi YK: Translational research of muscular dystrophy in Japan. Symposium at Pusan National University Medical Research Institute, Pusan, Korea, 11.23, 2012
- 6) Nishino I: GNE myopathy. Department of Neurology, Shandong University, Jinan, China, 10.23, 2012
- 7) Nishino I: Clinicopathological recognition and suspicion of late onset Pompe disease. 14th Annual Asia LSD Symposium, Beijing, China, 10.20, 2012
- 8) Hayashi YK: Japanese family phenotypes. NEMALINE MYOPATHY SATELLITE

WORKSHOP. Perth, Australia, 10.14, 2012

- 9) Nishino I : The potential role of registries in therapeutic development for GNE myopathy. TREAT – NMD Agenda, Perth, Australia, 10.11, 2012
 - 10) Nishino I : Elucidation of pathomechanism and development of therapy for hereditary muscle disease. Joint Symposium Max Planck Institute (MPI) of Psychiatry and National Center of Neurology and Psychiatry(NCNP), Munchen, Germany, 10.3 – 10.5, 2012
 - 11) Nishino I : GNE myopathy – facts and future. 49th Myological colloquium, Munchen, Germany, 10.2, 2012
 - 12) Nishino I, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I: Congenital muscular dystrophy due to *CHKB* mutation. 9th Japanese- French Symposium for ‘muscular dystrophy’ Tokyo, 9.7-9.8, 2012
 - 13) Noguchi S, Nishino I: GNE myopathy – Pathogenesis and therapeutic strategies. 9th Japanese- French Symposium for ‘muscular dystrophy’ Tokyo, 9.7-9.8, 2012
 - 14) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Higuchi I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Natural course of Ullrich congenital muscular dystrophy in Japan. 9th Japanese- French Symposium for ‘muscular dystrophy’ Tokyo, 9.7-9.8, 2012
 - 15) Nishino I : GNE-Myopathies. Myology and Myopathology – state of the art Hans – Hilmar Goebel Symposium, Charite – Universitätsmedizin Berlin, Germany, 6.16, 2012
 - 16) Nishino I : Overview of lipid dysmetabolism. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 17) Goto YI, Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino K, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I: Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 18) Nishino I : Metabolic Myopathies. Joint Congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, Australia, 5.31, 2012
 - 19) 野口 悟, 西野一三 : GNE ミオパチーの発症機序と治療戦略. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡市, 12.11-12.14, 2012
 - 20) 西野一三 : 筋ジストロフィー. 第 30 回日本神経治療学会総会, 北九州市, 11.28-11.30, 2012
 - 21) 西野一三, 野口 悟, Malicdan MC, 森まどか, 大矢 寧, 鈴木直輝, 青木正志 : 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対するシアル酸療法. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.25, 2012
 - 22) 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. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012
 - 23) 西野一三 : 代謝性筋疾患. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.18, 2012
- (2) 国際学会
- 1) Cho A, Malicdan MC, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I, Noguchi S : Muscle atrophy in the GNE myopathy mouse model is associated with oxidative stress. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012

- 2) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I, Murata M : Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 3) Sugie K, Komaki H, Kaneda D, Kurashige T, Matsumoto I, Nonaka I, Ueno S, Nishino I : A nationwide survey of autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF) in Japan. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 4) Ohisa S, Hayashi YK, Sato T, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : Evaluation of pathogenicity of a novel *BAG3* mutation by using transgenic medaka. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 5) Nakayama T, Mori-Yoshimura M, Nishino I : CT volumetry demonstrates muscle volume decrement in GNE myopathy. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 6) Sato T, Hayashi YK, Noguchi S, Osawa M, Nonaka I, Nishino I : DNAJB 6 myopathy in Japanese cohort. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 7) Liang WC, Ogawa M, Hayashi YK, Wang CH, Huang WT, Nishino I, Jong YJ : LGMD 21 is not rare in Asia. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 8) Matsuda C, Miyake K, Kameyama K, Araki N, Nishino I, Hayashi YK : Affixin is involved in sarcolemmal repair. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 9) Noguchi S, Ogawa M, Malicdan MC, Nishino I: Allele-specific knockdown to mutant mRNA retrieves cellular function in fibroblasts with point-mutated Ullrich CMD. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 10) Yonekawa T, Malicdan MC, Nonaka I, Hayashi YK, Mine T, Yamamoto T, Nishino I, Noguchi S: Sialylactose reversed myopathic phenotype in symptomatic GNE myopathy model mice. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 11) Ishiyama A, Hayashi YK, Kajino S, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Congenital fiber type disproportion with myofibrillar disorganization and altered internal nuclei is caused by RYR1 mutation. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 12) Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy – Current status of patient registration in Japan: REMUDY. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 13) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Oya Y, Nishino I, Murata M : Respiratory dysfunction of dysferlinopathy. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 14) Kajino S, Hayashi YK, Ishigaki K, Nonaka I, Osawa M, Nishino I : Fiber type disproportion

- caused by LMNA mutations. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
- 15) Goto M, Hayashi YK, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: A nation-wide survey for Marinesco-Sjogren syndrome. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth, Australia, 10.9-10.13, 2012
 - 16) Hayashi YK, Sato T, Nishino I: Clinico – pathological findings of DNAJB6 – myopathy. 2012 New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle Conference. New Orleans, USA, 6.17-6.21, 2012
 - 17) Noguchi S, Malicdan MC, Funato F, Nishino I: Metabolic changes in sialic acid synthesis pathway in GNE-myopathy model mice with long-term sialic acid treatment. 2012 New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle Conference. New Orleans, JSA, 6.17-6.21, 2012
 - 18) Ogata K, Suzuki M, Hirano T, Yatabe K, Shigeyama T, Honma Y, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I: Emery-Dreifuss muscular dystrophy diagnosed by cardiac conduction abnormality. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 19) Kajino S, Hayashi YK, Ishigaki K, Nonaka I, Osawa M, Nishino I: Fiber type disproportion caused by LMNA mutations. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 20) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Eura N, Nonaka I, Nishino I, Ueno S: A neuroimaging study of asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 21) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Natural course of Ullrich congenital muscular dystrophy in Japan. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 22) Hayashi YK, Goto K, Kawai M, Nakamura H, Nishino I, Kimura En: MUTATION ANALYSIS OF JAPANESE PATIENTS WITH DUCHENNE/ BECKER MUSCULAR DYSTROPHY. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 23) Kimura En, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current status of patient registration in Japan: REMUDY – Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 24) Takahashi T, Suzuki N, Kato M, Tanaka H, Tateyama M, Yoshioka M, Konno H, Onodera H, Nishino I, Itoyama Y, Aoki M: Features of dysferlin mutations in Japan. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 25) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: Respiratory dysfunction of GNE myopathy (Distal myopathy with rimmed vacuoles). The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
 - 26) Cho A, Monma K, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation Profile of the GNE gene in Japanese patients with GNE myopathy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012

- 27) Sato T, Hayashi YK, Noguchi S, Osawa M, Nonaka I, Nishino I: DNAJB6 myopathy in Japanese cohort. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 28) Noju A, Suzuki M, Ogata K, Yatabe K, Honma Y, Ishihara T, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Tamura T, Kawai M: Adult-onset centronuclear myopathy with dynamin 2 (DNM2) mutation. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 29) Takata M, Suzuki M, Ogata K, Yatabe K, Shigeyama T, Honma Y, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Tamura T, Kawai M : Myopathy with tubular aggregates associated with miosis and ophthalmoplegia: a new disease? The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 30) Ishiyama A, Hayashi YK, Kajino S, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I : Congenital fiber type disproportion with myofibrillar disorganization and altered internal nuclei is caused by RYR1 mutation. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 31) Murata K, Sugie H, Nishino I, Kondo T: A primigravida with the myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with cardiomyopathy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 32) Endo Y, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I : Familial cases of progressive muscle weakness with rigid spine syndrome. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 33) Uruha A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I : A 19-year old lady with progressive muscle weakness and atrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 34) Hamanaka K : A 2-year-4month old boy with progressive muscle weakness. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, 6.6-6.8, 2012
- 35) Malicdan MC, Monma K, Nishino I, Noguchi S : Identification of biomarkers for GNE myopathy. Experimental Biology 2012, San Diego, USA, 4.25, 2012
- 36) Noguchi S, Malicdan MC, Funato F, Nishino I : Metabolic changes in sialic acid synthesis pathway in GNE-myopathy model mice with long-term sialic acid treatment. Experimental Biology 2012, San Diego, USA, 4.22, 2012
- 37) Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I : Anti-SRP Myopathy: Disease Progression and Neurological Outcome. 64th Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology (AAN), New Orleans, USA, 4.21-28, 2012

(3) 一般学会

- 1) 岩波正興, 小川知宏, 滝口義晃, 岡部百佳, 横田隆子, 岩波久威, 西野一三, 宮本智之: 多発筋炎の臨床像で筋病理所見は granuomatous myositis を呈する 63 歳男性例. 第 204 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 千代田区, 3.2, 2013
- 2) 小一原玲子, 石山昭彦, 小牧宏文, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 埜中征哉, 林由起子, 西野一三 : 近位関節過伸展と足関節拘縮を呈した 3 歳男児例 骨格筋 MRI か

- らの鑑別診断. 第 77 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区, 1.12, 2013
- 3) 岩波正興, 小川知宏, 滝口義晃, 岩波久威, 上田義彦, 西野一三, 宮本智之: 多発筋炎の臨床経過を呈し筋病理所見は sarcoid myopathy が疑われた 63 歳男性例. 第 77 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区, 1.12, 2013
 - 4) 川添僚也, 森まどか, 漆葉章典, 齊藤祐子, 岡本智子, 大矢 寧, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉, 天野智文, 佐地真育, 谷村 聡, 池田修一, 村田美穂: 無症候性 CK 上昇から経過 5 年で下肢筋力が低下し心筋肥大を伴った 67 歳男性例. 第 77 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区, 1.12, 2013
 - 5) 田口智之, 梶川駿介, 十川純平, 藤田篤史, 松山裕文, 宮本将和, 藤竹純子, 大井長和, 西野一三: 封入体筋炎と考えられる 1 症例. 第 97 回日本神経学会近畿地方会, 大阪, 12.8, 2012
 - 6) 林由起子, 後藤加奈子, 西野一三, 川井 充, 中村治雅, 木村 円: 筋ジストロフィー患者登録システム Remudy における DMD 遺伝子解析結果. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 新宿区, 10.24-10.27, 2012
 - 7) 米川貴博, 小牧宏文, 岡田麻里, 林由起子, 埜中征哉, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 西野一三: ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの全国実態調査. 第 29 回小児神経筋疾患懇話会, 千代田区, 8.25, 2012
 - 8) 真邊泰宏, 藤井大樹, 池田靖子, 奈良井恒, 大森信彦, 西野一三, 阿部康二: 成人型 Pompe 病における臨床所見と筋組織所見からみる診断困難例について. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 9) 豊岡圭子, 安井久美子, 井上貴美子, 松村 剛, 藤村晴俊, 佐古田三郎, 富永佳代, 西野一三: Dynamin 2 変異を認めた中心核ミオパチーの父娘例. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 10) 木村 円, 中村治雅, 林由起子, 森まどか, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィー患者登録システム Remudy の現状と課題. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 11) 西川敦子, 森まどか, 大矢 寧, 林由起子, 西野一三, 村田美穂: dysferlinopathy 患者における呼吸機能障害の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 12) 森まどか, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂: 重症 GNE ミオパチーは呼吸機能低下を生ずる. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 13) 高橋俊明, 鈴木直輝, 加藤昌昭, 出泉瑠美子, 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, 西野一三, 青木正志: Dysferlinopathy が疑われる患者の血清 CK 値. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 14) 林由起子, 後藤加奈子, 金田大太, 豊田千純子, 稗田宗太郎, 上山 勉, 佐藤裕康, 和田 学, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 本邦における VCP ミオパチーの特徴. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 15) 杉江和馬, 小牧宏文, 重倉毅志, 木村彰方, 金田大太, 松本昌泰, 上野 聡, 西野一三: 自己貧食空胞性ミオパチーの全国実態調査による解析. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.22-5.25, 2012
 - 16) 後藤昌英, 小牧宏文, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 岡田麻里, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 本邦における Marinesco-Sjogren 症候群の実態調査. 第 54 回日本

小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012

- 17) 佐藤孝俊, 林由起子, 埜中征哉, 大澤真木子, 西野一三: 筋原線維性ミオパチーにおける新規 BAG3 変異. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012
- 18) 岡崎哲也, 小牧宏文, 石山昭彦, 鋤柄小百合, 藤井克則, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 林由起子, 西野一三: 幼児期発症の遠位型ミオパチーの 2 例. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012
- 19) 梶野幸子, 林由起子, 石垣景子, 埜中征哉, 大澤真木子, 西野一三: 筋線維タイプ不均等症を呈する LMNA 遺伝子変異例の検討. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012
- 20) 米川貴博, 小牧宏文, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 岡田麻里, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの全国実態調査. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012
- 21) 石山昭彦, 林由起子, 小牧宏文, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 西野一三: 内在核と筋原線維間網の異常を有し二峰性筋線維不均等を示す先天性ミオパチーは RYR1 変異が原因である. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012
- 22) 福田冬季子, 石垣景子, 杉江陽子, 西野一三, 杉江秀夫: メタボライト解析による筋型糖原病の病態分析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17-5.19, 2012

(4) その他 (講演等)

- 1) Nishino I: Metabolic Myopathy – Diagnosis and Treatment. EGYPTAIR HOSPITAL FIRST NEUROSCIENCE CONFERENCE, Cairo, Egypt, 6.28, 2012
- 2) Nishino I: Autophagy in the muscle: a mechanism with a treatment perspective. SEMINAR of the SFB Transregio 43: The Brain as a Target of Inflammatory Processes, Gottingen, Germany, 6.14, 2012
- 3) Nishino I: Development of therapy for GNE myopathy. Genetics and Genomics Seminar, Children's Hospital Boston, Boston, USA, 4.18, 2012
- 4) 西野一三: ミオパチーの治療に向けて. 【公開講座】平成 24 年度厚生労働科学研究 障害者対策総合研究推進事業 研究成果発表会 (神経・筋疾患分野) 「神経・筋疾患 基礎研究から応用へ」, 千代田区, 3.10, 2013
- 5) 野口 悟: DMRV の治療法開発への最新研究. 第 5 回 PADM シンポジウム～遠位型ミオパチーの理解を深めるために～, 品川, 11.10, 2012
- 6) 林由起子: 核の変化と筋疾患. 第 5 回山陽 Neuro Muscular Forum, 岡山, 8.25, 2012
- 7) 林由起子: 筋ジストロフィー研究の進歩. 東京医科大学総合研究所主催シンポジウム (第 12 回医学総合研究所セミナー), 東京, 6.26, 2012
- 8) 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. 第 4 回遠位型ミオパチーシンポジウム, 共済: PADM 遠位型ミオパチー患者会/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」班, 東京, 4.8, 2012

3. 班会議発表

- 1) 青木正志, 加藤昌昭, 堅山真規, 割田 仁, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, 島倉奈緒子, 安藤里紗, 北嶋康雄, 高橋俊明, 西野一三, 森まどか, 日下博文, 樋口逸郎, 村田顕也, 山下 賢, 梶 龍児:

- 封入体筋炎 update と希少難治性筋疾患研究班の方向性. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(研究代表者:青木正志)平成 24 年度班会議, 仙台, 2.9, 2013
- 2) 西野一三, 遠藤ゆかり, 林由起子, 野口 悟, 本村和嗣, 埜中征哉, 松本直通, Laing N, North K: 次世代シーケンサーによる遺伝性筋疾患の原因遺伝子解明と診断法確立. 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 筋ジストロフィー合同班会議, 千代田区, 1.11, 2013
 - 3) 林由起子, 後藤加奈子, 小山理恵子, 西野一三, 木村 円: Remudy 遺伝子解析部門の現状報告. 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 筋ジストロフィー合同班会議, 千代田区, 1.11, 2013
 - 4) 西野一三, 林由起子, 野口 悟, 本村和嗣, 松本直通, Laing N: 肢体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. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 5) 本村和嗣, 林由起子, 野口 悟, 埜中征哉, 西野一三: 次世代型シーケンサーを用いた肢帯型筋ジストロフィーの包括的ゲノム解析. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 6) 舟山 亮, 長嶋剛史, 林由起子, 野口 悟, 西野一三, 中山啓子: 自己貧食空胞性ミオパチーの病因・分子病態の解明. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 7) 石浦章一, 小穴康介, 古戎道典, 永野花奈子, 趙 一夢, 大澤奈摘, 大間陽子, 高橋正紀, 西野一三, 武田伸一: 筋強直性ジストロフィー治療薬のハイスループットスクリーニング. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 8) 石浦章一, 古戎道典, 永野花奈子, 小穴康介, 趙 一夢, 大澤奈摘, 大間陽子, 松田良一, 根岸洋一, 高橋正紀, 林由起子, 西野一三: バブル・リボソームを用いた筋強直性ジストロフィーのアンチセンス治療. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 9) 遠藤 剛, 高野和儀, 林由起子, 西野一三: 筋原線維異常を伴う遺伝性筋疾患の分子機構の解明. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 10) 松田知栄, 三宅克也, 荒木伸一, 西野一三, 林由起子: Dysferlinopathy の分子病態の解明～Affixin (β -parvin) は骨格筋の細胞膜修復に関与する. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.7-12.8, 2012
 - 11) 三宅克也, 松田知栄, 櫻井英俊, 江上洋平, 川合克久, 濱田 萌, 林由起子, 木村 円, 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. 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24年度班会議,千代田区,12.7-12.8,2012
- 12) 野口 悟, Cho A, 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. 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24年度班会議,千代田区,12.5-12.6,2012
 - 13) 野口 悟, 小川 恵, 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-VI型コラーゲン欠損症のモデルマウスと治療戦略-. 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24年度班会議,千代田区,12.5-12.6,2012
 - 14) 鳴海洋子, 中村昭則, 笛木 昇, 林由起子, 西野一三: DND 遺伝子にナンセンス変異を持つ BMD 児 予後予測における RT-PCR 検査の有用性. 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 23-6「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」(主任研究者:小牧宏文)平成24年度班会議,千代田区,11.30-12.1,2012
 - 15) 木村 円, 林由起子, 森まどか, 中村治雅, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: Remudy 患者情報登録の現状. 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24年度班会議,千代田区,11.30,2012
 - 16) 林由起子, 後藤加奈子, 小山理恵子, 西野一三, 木村 円: Remudy 遺伝子解析部門の実績報告. 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24年度班会議,千代田区,11.30,2012
 - 17) 南 成祐, 島田綾子, 相生優子, 埜中征哉, 西野一三: 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-眼咽頭型筋ジストロフィーの遺伝子診断と表現型-. 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24年度班会議,千代田区,11.30,2012
 - 18) 森まどか, 林由起子, 村田美穂, 西野一三, 木村 円: GNE ミオパチー/縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者登録. 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24年度班会議,千代田区,11.30,2012

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 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)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「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)

- 4) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「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)
- 5) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「希少難治性筋疾患に関する研究」(研究分担者 林由起子)
- 6) 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)「縁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)
- 7) 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)「核膜関連筋疾患の病態解明と治療法の開発」(研究代表者 林由起子)
- 8) 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「エピゲノム変化による筋ジストロフィーの発症機構の解明」(研究代表者 林由起子)
- 9) 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)
- 10) 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(B)「RYSR1 遺伝子変異により多様な病理像を示すミオパチーの新たな疾患概念確立の研究」(研究代表者 石山昭彦)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)

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」「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）」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」の各研究班の研究代表者として疾患研究に従事した。

さらに、後藤は、平成21年4月に再発足したトランスレーショナル・メディカルセンターの副センター長として、センター内のバイオバンク事業と6ナショナルセンターバイオバンク事業を担当した。

流動研究員であった守村敏史と松島雄一は、それぞれ平成24年4月と9月に滋賀医科大学、九州大学に助手として採用され研究室を離れた。

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、TMC臨床開発部や病院臨床検査部遺伝子検査診断室と共同して、ミトコンドリア病の診断拠点として機能している。本年度はIon PGM法を用いた新規のmtDNA解析法を確立し、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23年度途中から始まった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）において、ミトコンドリア病の病因となり得る約800の遺伝子を一度に解析する方法を試み始めた。

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い、double mutant を作製中である。

3) 先天性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上健，中村祥子，沼田有里佳，後藤玲央

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，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。点変異による重症型の病態は小胞体ストレスが主因になっていることを証明し JBC に報告した。

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している。本年度末までに 470 家系を登録し，次世代シーケンサーを用いたキャプチャー解析，エクソーム解析を開始した。

5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之，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。周産期低酸素症の病態を反映させたラットモデルで，病態を増悪させる因子，保護する因子の候補を見いだした。

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，竹下絵里

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，川崎医療福祉大学から実習生を受け入れた。また新たに年 2 回の遺伝カウンセリングセミナーを開始し，センター内外から各回 30 名の参加者を得た。

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。平成 24 年度から，米国エジソン社が開発した EPI-743 の MELAS に対する臨床研究を開始した。

2) 専門教育面における貢献

後藤は，東邦大学医学部の客員教授，早稲田大学理工学術院の連携教授として，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，聖路加看護大学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，山梨大学の客員准教授として学生の指導にあたり，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

病院小児科及び神経内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) Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, Matsumoto N : Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. *Hum Mutat.* 34 : 446-452, 2013
- 2) Kim SJ, Kwon MC, Ryu MJ, Chung HK, Tadi S, Kim YK, Kim JM, Lee SH, Park JH, Kweon GR, Ryu SW, Jo YS, Lee CH, Hatakeyama H, Goto Y, Yim YH, Chung J, Kong YY, Shong M: *CRIF1* is essential for the synthesis and insertion of oxidative phosphorylation polypeptides in the mammalian mitochondrial membrane. *Cell Metab* 16(2) : 274-283, 2012
- 3) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Sakai C, Matsushima Y, Hatakeyama H, Honda J, Sakoe K, Naoi T, Namekawa M, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Goto Y, Nakano I, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC): A homozygous mutation of *C12orf65* causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). *J Med Genet* 49(12) : 777-784, 2012
- 4) Takeshita E, Nakagawa E, Nakatani K, Sasaki M, Goto Y. : Novel AGTR2 missense mutation in a Japanese boy with severe mental retardation, pervasive developmental disorder, and epilepsy. *Brain Dev* 34 : 776-779, 2012
- 5) Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto Y, Nishino I, Ueno S, Sano A. : Heteroplasmic m.1624C > T mutation of the mitochondrial tRNA(Val) gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 12 : 617-622, 2012
- 6) Inoue T, Kawawakia H, Kuki I, Nabatame S, Tomonoh Y, Sukigara S, Horino A, Nukui M, Okazaki S, Tomiwa K, Kimura-Ohba S, Inoue T, Hirose S, Shiomi M, Itoh M. : A case of severe progressive early-onset epileptic encephalopathy: unique GABAergic interneuron distribution and imagings. *J Neurol Sci* 327 : 65-72,2013.
- 7) Suijo K, Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishibashi H, Itoh M, Fujieda Y, Shimomitsu T. : Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. *International J Sports Medicine* 10:217-225,2012.
- 8) Araki W, Oda A, Motoki K, Hattori K, Itoh M, Yuasa S, Konishi Y, Shin RW, Tamaoka A, Ogino K. : Reduction of β -amyloid accumulation by reticulon 3 in transgenic mice. *Curr Alzheimer Res* 10:135-142,2013.

- 9) Arai A, Saito T, Hanai S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. : Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 1470 : 89-97,2012.
- 10) Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. : Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia : Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci* 323 : 128-133,2012.
- 11) Sakakibara T, Saito T, Otsuk T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. : Delayed maturation of neurons of focal cortical dysplasia IIA and IIB: consideration from specific neocortical-layer marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 71 : 741-749,2012.
- 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-Valienamine on Murine GM1-Gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 106 : 92-98,2012.
- 14) Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Itoh Y, Inoue K. : Increased N-acetylaspartate in Model Mouse of Pelizaeus-Merzbacher Disease. *J Magn Reson Imaging*. 35 : 418–425,2012
- 15) Yu L-H, Morimura T, Numata Y, Yamamoto R, Inoue N, Antalfy 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
- 16) Ishii K, Doi T, Inoue K, Okawada M, Lane GJ, Yamataka A, Akazawa C. : Correlation between multiple *ret* mutations and severity of hirschsprung' s disease. *Pediatr Surg Int* 29(2) : 157-163,2013
- 17) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto YI, Inoue K. : Depletion of molecular chaperones from the endoplasmic reticulum and fragmentation of the Golgi apparatus associated with pathogenesis in Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Biol Chem*. 288(11) : 7451-7466,2013
- 18) Uchino S, Waga C : SHANK3 as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain Dev*. 35 : 106-110, 2013
- 19) Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Itagaki Y, Matsuzaki K, Nakura M, Nishino I, Goto YI, Sasaki M: Unusual exocrine complication of pancreatitis in mitochondrial disease. *Brain Dev*. doi : 10.1016/j.braindev.2012.10.015. [Epub ahead of print]
- 20) Maruyama S, Saito Y, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kumada S, Saito Y, Tanaka H, Minami N, Goto YI. : Importance of CAG repeat length in childhood-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *J Neurol* 259 : 2329-2334, 2012
- 21) Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa E, Usui N : Evaluation of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Fosphenytoin Injection in Japanese Patients. *J Clin Therapeut Med*

28:623-632,2012.

- 22) Ohashi T, Kobayashi I, Ooe H, Nakagawa E: Visual cognitive function in infants with intractable epilepsy before and after surgery. *Childs Nerv Syst.* 29(2):255-261,2013.
- 23) Saito T, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Okazaki T, Ishido Y, Kaneko Y, Kaido T, Takahashi A, Ohtsuki T, Sakuma H, Sasaki M: Late-onset epilepsy in children with acute febrile encephalopathy with prolonged convulsions: A clinical and encephalographic study. *Brain Dev.* 35(6):531-539,2013.
- 24) Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sakakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Itoh M: Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 10(3):217-225,2012
- 25) Irahara K, Nakagawa E, Honda R, Sugai K, Sasaki M, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T: High gamma activity of 60-70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Ital J Pediatr.* 38:15. 2012
- 26) Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 158A(6):1292-1303,2012
- 27) Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J : Japanese Mental Retardation Consortium. : Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet.* 57(1), 73-77, 2012.
- 28) Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Sugai K, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Ito K, Saito Y, Sukigara S, Ito M, Goto Y, Ito S, Matsuoka K: Hypoalbuminemia in early-onset dentatorubral–pallidolusian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J,Neurol.* 260(5):1263-1271,2013
- 29) Okanari K, Miyahara H, Itoh M, Takahashi A, Aizaki K, Nakagawa E, Otsuki T, Izumi T : Hemimegalencephaly in a Patient with coexisting trisomy 21 and hypomelanosis of Ito. *J Child Neurol.* doi:10.1177/0883073812469297
- 30) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H : Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev.* doi:pii : S0387-7604(13)00004-1.10.1016/j. braindev.2012.12.2011.
- 31) Yasumura A, Kokubo N, Yamamoto H, Yasumura Y, Nakagawa E, Kaga M, Hiraki K, Inagaki M: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev.* doi:pii : S0387-7604(13)00022-3. 10. 1016 /j.braindev. 2013.01.
- 32) Nakata Y, Sato N, Hattori A, Ito K, Kimura Y, Kamiya K, Shigemoto Y, Nakagawa E, Sasaki M, Ohtomo K. : Semi-automatic volumetry of cortical tubers in tuberous sclerosis complex. *Jpn J Radiol.* 2013 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 33) Liang QC, Otsuki T, Takahashi A, Enokizono T, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M : Posterior disconnection in early infancy to treat intractable epilepsy with multilobar cortical dysplasia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 53(1):47-52,2013

- 34) Honda R, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sukigara S, Sasaki M, Kaneko Y, Gunji A, Suzuki K: Focal cortical myoclonus in rolandic cortical dysplasia presenting as hemifacial twitching. *Brain Dev.* 34(10):886-890,2012
- 35) Ikejima C, Hisanaga A, Meguro K, Yamada T, Ouma S, Kawamuro Y, Hyouki K, Nakashima K, Wada K, Yamada S, Watanabe I, Kakuma T, Aoyama Y, Mizukami K, Asada T. : Multicentre population-based dementia prevalence survey in Japan: a preliminary report. *Psychogeriatrics.* 12:120-123,2012
- 36) Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M , Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T. : Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 33:2633-2640,2012
- 37) Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, Nose M, Yamashita F, Sasaki M, Kinoshita T, Tanimukai S, Mizukami K, Takahashi H, Kakuma T, Tanaka S, Asada T. : Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 27: 271-279,2012
- 38) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K , Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. : Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 33:1109-1114,2012
- 39) 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
- 40) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34: 337-343, 2012
- 41) Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG. : Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful? *Brain Dev* 34: 384-391, 2012.
- 42) Kobayashi K, Ohzono H, Shinohara M, Saitoh M, Ohmori I, Ohtsuka Y, Mizuguchi M. : Acute encephalopathy with a novel point mutation in the SCN2A gene. *Epilepsy Res* 102: 109-112, 2012
- 43) Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M: Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 3 : 1292, 2012
- 44) Ohsawa M, Kobayashi T, Okura H, Igarashi T, Mizuguchi M, Hino O. : TSC1 Controls Distribution of Actin fibers through its effect on function of Rho family of small GTPases and regulates cell migration and polarity. *PLoS One* 8: e54503, 2013
- 45) Mito T, Kikkawa Y, Shimizu A, Hashizume O, Katada S, Imanishi H, Ota A, Kato Y, Nakada K, Hayashi J: Mitochondrial DNA mutations in mutator mice confer respiration defects and B-cell lymphoma development. *PLoS One* 8 : e55789, 2012
- 46) Hashizume O, Shimizu A, Yokota M, Sugiyama A, Nakada K, Miyoshi H, Itami M, Ohira M,

Nagase H, Takenaga K, Hayashi J : Specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and lymphoma development. Proc Natl Acad Sci USA 109:10528-10533, 2012.

- 47) 本澤志方, 須貝研司, 赤池洋人, 中山東城, 富士川善直, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行 : 学童期に学習困難や行動異常で初発した神経変性代謝疾患 19 例の検討 . 脳と発達 44(4) ; 295-299, 2012
- 48) 後藤昌英, 中川栄二, 鋤柄小百合, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 木村夫美恵, 花岡 繁 : 家族性精神遅滞家系で認められた X 連鎖性 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 症候群の 2 症例 . 日本重症心身障害学会誌 37(3) ; 435 - 441, 2012

(2) 著書

- 1) 後藤雄一 : ミトコンドリア病. 希少疾患 / 難病の診断・治療と製品開発. (株)技術情報協会, 東京, 999-1005, 2012
- 2) 後藤雄一 : ミトコンドリア病 (ミトコンドリア脳筋症). すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた, 考え方とその対応. 編集 : 大生定義. 羊土社. 東京, 282-289, 2012
- 3) 後藤雄一 : ミトコンドリア脳筋症. 疾患・症状別 今日の看護. 南江堂, 東京, 771-773, 2013
- 4) 伊藤雅之 : てんかんの病理. 最新医学別冊. 新しい診断と治療の ABC 74. てんかん. 編集 : 辻貞俊, 最新医学社. 72-82, 2012.
- 5) 井上 健, 小坂 仁 : 先天性大脳白質形成不全症 編集 遠藤文夫, 新領域別症候群シリーズ No.20 「先天代謝異常症候群 (下) 一病因・病態研究, 診断・治療の進歩」 日本臨牀社 897-901, 2012

(3) 総説

- 1) 後藤雄一 : ミトコンドリア病の治療と最新ケアの情報. 難病と在宅ケア 18:28-30, 2012.
- 2) 後藤雄一 : ミトコンドリア病の解明. 生体の科学 63: 440-441, 2012
- 3) 後藤雄一 : 臨床症状と診断のしかた. Clinical Neuroscience 30: 997-999, 2012
- 4) 後藤雄一 : mtDNA の翻訳課程の異常を伴う疾患. Clinical Neuroscience 30: 1043-1046, 2012
- 5) 後藤雄一 : ミトコンドリア病の治療とケアの最新情報 . 難病と在宅ケア 18:28-30, 2012
- 6) 後藤雄一 : ミトコンドリア病の解明, 生体の科学 63: 440-441, 2012
- 7) 竹下絵里, 小牧宏文 : Leigh 脳症. Clinical Neuroscience 30: 1030-1033, 2012
- 8) 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 : ゲノム解析から診断, 治療への取り組み 脳と発達 2013:45(2):122-126
- 9) 中川栄二 : 発達障害に対する薬物治療の実態と問題点 . 教育と医学 60(10) ; 838-846, 2012
- 10) 中川栄二 : 小児自閉性障害の薬物治療の効果 . 最新精神医学 18(1) ; 13-21, 2013

(4) その他

- 1) この時季気になるこの症状__ミトコンドリア病. 夕刊フジ, 4.26, 2012
- 2) 「ミトコンドリア病」を見逃すな! 多様な症状, あらゆる診療科に関連. キャリアブレイン・ニュース (ネット) 10.31, 2012
- 3) くらしナビ Lifestyle- ミトコンドリア病. 毎日新聞, 朝刊, 11.20, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Goto Y. : Mitochondrial disease. Joint Congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, 5.27-6.1, 2012
- 2) Goto Y, Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino K, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I. : Reversible infantile respiratory chain deficiency:a clinical and molecular study. The 11th Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 3) Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y. : GABAergic interneurons lead to the epileptogenesis: Interneuron pathology associated with ARX mutation. Symposium 1, Basic Science. The 10th European Congress on Epileptology. London, UK, 1, October, 2012.
- 4) Nabatame S, Nomura Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Segawa M, Tachimori T, Itoh M: The first nationwide survey of Rett syndrome in Japan. Rett Syndrome Symposium in Fukuoka, Fukuoka, 4.21,2012
- 5) 後藤雄一: ヒトミトコンドリアの特性 - ヒト疾患の病態基盤 . 第 12 回日本ミトコンドリア学会, 筑波, 12.21, 2012
- 6) 伊藤雅之: レット症候群研究の最前線 . 2012 レット症候群シンポジウム in 大阪 . 大阪, 12 月 16 日, 2012 年 .
- 7) 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: ゲノム解析から診断, 治療への取り組み シンポジウム「先天性大脳白質形成不全症 - 疾患概念の確立から、病態解析・治療的展開まで -」 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 19 日 ロイトン札幌, 札幌
- 8) 小坂仁, 井上健, 才津浩智: 白質形成不全症の臨床症状と分子病態 シンポジウム「先天性大脳白質形成不全症 - 疾患概念の確立から、病態解析・治療的展開まで -」 第 54 回日本小児神経学会総会, 2012 年 5 月 19 日 ロイトン札幌, 札幌
- 9) 鋤柄小百合, 後藤雄一, 小泉修一, 伊藤雅之: 難治性てんかんにおける P2Y 受容体の発現. 第 14 回応用薬理シンポジウム, 山梨, 9.3-4,2012

(2) 国際学会

- 1) Sato Y, Goto Y. : Furnishing appropriate information on mitochondrial disease to patients and their families. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11.7, 2012
- 2) Itoh M. : Placenta Development. The 7th World Rett Syndrome Congress. New Orleans, LA, USA, 22-26, June, 2012.
- 3) Itoh M, Inage Y, Kitamura K, Goto Y, Halliday WC. : GABAergic interneuron pathology : ARX normal development and its mutation. The 10th European Congress of Neuropathology, Edingburgh, UK, 5-9 June, 2012.
- 4) Inoue K, Numata Y, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi J, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H. : Epidemiological and molecular diagnostic landscape of Pelizaeus-Merzbacher disease and associated disorders in Japan: a nation-wide survey. 2012,6,11. 22nd Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech
- 5) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Antalffy B, Deguchi

K, Osaka H, Goto Y : Treating Pelizaeus-Merzbacher disease with clinically applicable compounds, curumin and chloroquine: preclinical studies. 2012, 11,8 62nd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA

- 6) Sugai K, Nakagawa E, Saito Y, Komaki H, Saito T, Sasaki M, Otsuki T : Short-term oral or rectal diazepam at bedtime for clinical non-convulsive status epilepticus in remote areas. The 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress Manila, Philippines, 3. 22-25, 2012.
- 7) Nakagawa E : The efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenously administered Fosphenytoin Sodium in Japanese patients with status epilepticus and neurosurgery. The 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress Manila, Philippines, 3. 22-25, 2012.
- 8) Maruyama S, Nakagawa E, Takeshita E, Okazaki Y, Inazawa J, Goto Y : Genetic analysis in the epileptic patients with mental retardation in Japanese. 12th International Child Neurology Congress / 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, Australia, 5.27-6. 1, 2012.
- 9) Sugai K, Nakagawa E, Saito Y, Komaki H, Saito T, Sasaki M : The efficacy for partial tonic seizures and sedative side effects of newer antiepileptic drugs can be predicted from their mechanism of action. 12th International Child Neurology Congress - 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Brisbane, Australia, 5.27 - 6.1, 2012.
- 10) Nakagawa E: Survey of pharmacotherapy in pediatrics with autistic disorders. The 2nd International Conference on Neurology and Epidemiology. Nice, France, 11. 8-10, 2012

(3) 一般学会

- 1) 佐藤有希子, 後藤雄一 : Duchenne/Becker 型筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングの現状と課題 - 遺伝学的診断・治療の進歩に対応して -. 第 57 回大会日本人類遺伝学会, 東京, 10.25, 2012
- 2) 末岡浩, 佐藤卓, 水口雄貴, 泉陽子, 高橋香織, 佐藤健二, 中林章, 吉村泰典, 後藤雄一 : ミトコンドリア遺伝病における着床前遺伝子診断の不効率例に対する新たな対策の必要性. 第 57 回大会日本人類遺伝学会, 東京, 10.25, 2012
- 3) 松尾真理, 浦野真理, 岩崎直子, 後藤雄一 : 東京女子医科大学附属遺伝子医療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. 第 57 回大会日本人類遺伝学会, 東京, 10.25, 2012
- 4) 井上健, 後藤雄一 : 複合型神経堤症候群 PCWH : Tg マウスによる疾患モデルの作成. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.19, 2012
- 5) 出口貴美子, 久保健一郎, 仲嶋一範, 井上健 : 超早産児の虚血性脳傷害モデルマウスを用いた解析: 第 3 報. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.18, 2012
- 6) 沼田有里佳, 涌澤圭介, 植松貢, 大沼晃, 後藤雄一, 井上健 : 軽症型 Pelizaeus-Merzbacher 病の分子病態: 患者の皮膚由来の線維芽細胞, iPS 細胞による病態解析. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17, 2012
- 7) 松藤まゆみ, 中村紀子, 友納優子, 井上貴仁, 井上健, 小坂仁, 黒澤健司, 宇都宮英綱, 高嶋幸男 : PLP1 部分欠失による X 連鎖性不完全優性痙性対麻痺の 1 家系: PLP1null 変異の臨床的特異性について. 第 54 回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.19, 2012
- 8) 守村敏史, 沼田有里佳, 有馬恵里子, 後藤玲央, 後藤雄一, 井上健 : 小胞体ストレス型 Pelizaeus-Merzbacher 病に対する抗マラリア薬であるクロロキンの応用. 第 35 回日本神経科学大会,

名古屋, 9.21, 2012

- 9) 井上健, 守村敏史, 沼田有里佳, Li-Hua Yu, 後藤玲央, 山本良子, 井上直子, 出口貴美子, 小坂仁, 後藤雄一: Pelizaeus-Merzbacher 病の治療法開発への試み. 第 57 回日本人類遺伝学会, 東京, 10.26, 2012
- 10) 坂井千香, 竹下絵里, 田中利絵, 後藤雄一: ミトコンドリア病診断における複合体 V 活性測定の意義. 第 12 回日本ミトコンドリア学会, 茨城, 12.19, 2012
- 11) 後藤玲央, 井上健, 後藤雄一: Functional analysis of SOX10 mutations identified in PCWH (Peripheral demyelinating neuropathy, Central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease) patients. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.14, 2012
- 12) 岡崎光俊, 中川栄二, 神田将和, 岡崎康司, 後藤雄一: 家族性多焦点部分てんかんの 1 家系における遺伝子異常. 第 46 回日本てんかん学会, 東京, 10.11-12, 2012
- 13) 林 深, 本田尚三, 里村茂子, 井本逸勢, 中川栄二, 後藤雄一: 重度精神遅滞を呈する男児例に同時に見られた MECP2, ATRX の重複. 第 57 回日本人類遺伝学会, 東京, 10.25-27, 2012
- 14) 井田一美, 成戸卓也, 富永牧子, 黒田友紀子, 古谷憲孝, 中川栄二, 後藤雄一, 升野光雄, 黒澤健司: MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Optiz/BBB 症候群の 1 家系. 第 57 回日本人類遺伝学会, 東京, 10.25-27, 2012
- 15) 和賀央子, 澤野由枝, 竹下絵里, 中川栄二, 後藤雄一: X 連鎖性が疑われる精神発達遅滞患者の候補遺伝子解析. 第 57 回日本人類遺伝学会, 東京, 10.25-27, 2012
- 16) 沼田有里佳, 守村敏史, 有馬恵里子, 後藤雄一, 井上健: 小胞体ストレス関連疾患 (Pelizaeus-Merzbacher 病) における、小胞体からのシャペロンの排除. 第 35 回日本神経科学学会, 名古屋, 9.18-21, 2012
- 17) 齋藤貴志, 榎園崇, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 澁谷 誠, 齊藤祐子: 乳児期に不随意運動で発症した DRPLA の 15 歳女性例. 第 53 回日本神経病理学会, 新潟, 6.30, 2012
- 18) Nabatame S, Nomura Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Segawa M, Itoh M: The first nationwide survey of Rett syndrome in Japan. 第 54 回日本小児神経学会, 札幌, 5.20, 2013

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一: ION PGM を用いた ミトコンドリア DNA の rare variants 検出方法の確立と課題. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「特発性心筋症に関する調査研究」(研究代表者: 北風政史) 平成 24 年度 第 2 回総会・研究報告会, 東京, 2.18, 2013
- 2) 伊藤雅之, 榎原崇文, 鋤柄小百合: てんかんの神経病理学的研究: てんかん原性と抑制性介在神経細胞の脳内分布. 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 24 年度班会議, 東京, 12.17, 2012
- 3) 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 「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」(主任研究者一戸紀孝) 平成 24 年度班会議, 小平, 12.27, 2012
- 4) 伊藤雅之: レット症候群研究の展望. 厚生労働省厚生労働省障害者総合対策事業 「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」(主任研究者: 伊藤雅之) 平成 24 年度班会議, 小平,

8.26, 2012

- 5) 伊藤雅之：レット症候群モデルマウスを用いた病態解析．厚生労働省厚生労働省障害者総合対策事業「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」（主任研究者：伊藤雅之）平成24年度班会議，大阪，12.15, 2012
- 6) 井上健，沼田有里佳，守村敏史，中村祥子，後藤雄一：遺伝性ニューロパチーの細胞病態モデル：ER シャペロンの関与について．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24年度第1回班会議12.3,2012
- 7) 井上健：iPS を用いた先天性大脳白質形成不全症の病態解明．厚生労働省精神・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」平成24年度班会議 12.10.2012
- 8) 井上健：先天性大脳白質形成不全症研究班の推進について．厚生労働省難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」（主任研究者：井上健）平成24年度第1回班会議 2.11.2013
- 9) 坂井千香，後藤雄一：ミトコンドリア病における複合体V活性測定の意義．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「特発性心筋症に関する調査研究」（研究代表者：北風政史）平成24年度 第1回総会・研究報告会，大阪，10.18, 2012
- 10) 井上健，沼田有里佳，畠山英之：iPS 細胞を用いた先天性大脳白質形成不全症の病態解明．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24年度班会議，東京，12.10, 2012
- 11) 畠山英之：iPS 細胞／分化細胞におけるミトコンドリアの役割．文部科学省 再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」（主任研究者：戸口田淳也）平成24年度全体報告会，京都，1.30, 2013
- 12) 和賀央子，後藤雄一：精神遅滞に関わる診断的遺伝子検査．厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療および研究における有効活用の研究」（主任研究者：後藤雄一）平成24年度班会議，東京，9.17, 2012
- 13) 和賀央子，後藤雄一：Haloplex を用いたキャプチャー解析の現状と問題点．厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療および研究における有効活用の研究」（主任研究者：後藤雄一）平成24年度班会議，東京，2.16, 2013
- 14) 後藤玲央，井上健，後藤雄一：NCNP における精神遅滞 CGH アレイ解析の現状と問題点．24-8 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療及び研究における有効活用の研究」（主任研究者：後藤雄一）平成24年度第2回研究班会議，東京，2.16, 2013
- 15) 榊原崇文，鋤柄小百合，伊藤雅之：てんかんの神経病理学的研究：てんかん原性と抑制性介在神経細胞の脳内分布．「てんかんの診療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），東京都，12.17, 2012
- 16) 青天目信，伊藤雅之：一モデルマウスを用いた分子病理学的研究—レット症候群と IGFBP3 の関連．厚生労働省障害者総合対策事業「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」（主任研究者：伊藤雅之），東京，8.26, 2012
- 17) 青天目信，伊藤雅之：レット症候群のデータベース構築について．厚生労働省障害者総合対策事業「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」（主任研究者：伊藤雅之），大阪，

12.15, 2012

4. その他

- 1) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Goto Y. :
Toward the therapeutic intervention for hypomyelinating disorders in the CNS: Pelizaeus-
Merzbacher disease. The 2nd Joint symposium between MPI and NCNP. Munich, Germany,
10.4, 2012
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリアと老化. ART FORUM 2012. 大阪, 8.30, 2012
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 岡山臨床遺伝カンファレンス, 岡山, 6.18,
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 (~ 3.31), Jalsrai Aldarmaa (~ 3.31), 村木悦子 (~ 3.31)
(外来研究員)	Yoon Hyung Shin, 宮川友子 (11.19 ~)
(科研費研究員)	安達直樹, 山本宜子, 古賀賀恵, 藤井崇, 若林千里
(客員研究員)	古田都, 尾関祐二, 飯嶋良味, 千葉秀一, 鈴木喜晴
(併任研究員)	三島和夫
(科研費研究補助員)	松尾淳子, 川本由実子 (~ 3.31), 木下裕紀子, 橋倉都 (~ 7.31), 田中治子 (~ 3.31), 大島淑子, 大部聡子
(科研費研究助手)	石田一希, 長島杏那, 武田英彦 (~ 3.31)
(センター研究助手)	五十嵐愁子
(研究生/研究見習生)	寺石俊也, 篠山大明 (~ 3.31), 小川真太郎, 元村祐貴 (~ 3.31), 藤井さやか (~ 3.31), 飯干諒祐 (~ 3.31), 平石萌子 (~ 3.31), 大澤要介 (~ 3.31), 野上英 (~ 3.31), 富澤貴宏 (~ 3.31), 内田由紀子 (~ 7.18), 小川雅代 (~ 3.31), 小川祐子 (~ 3.31), 後藤紗綾, 小高陽樹 (7.1 ~), 片沼佑介 (7.1 ~), 岡本明理 (~ 3.31), 依田賢太郎 (8.13 ~), 藤田未来 (8.13 ~), 坂入真奈美 (9.1 ~), 二宮碧 (10.22 ~)

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特命副院長, 吉田寿美子臨床検査部長, 岡崎光俊医長, 野田隆政医長, ほか多数の先生の協力を得て、患者様の血液・脳脊髄液等試料を収集し、ゲノムDNAや脳脊髄液中のタンパク、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名以上の協力を得ている。有馬邦正特命副院長と共同で「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を発見した論文(Sasayama et al: Pharmacogenomics J, in press), 末梢血の遺伝子発現を規定するSNPsを多数同定した論文(Sasayama et al: PLoS One, 2013), 双極性障害の有力なりスク遺伝子CACNAICが統合失調症の認知機能に影響を与えることを示した論文(Hori et al. Sci Rep, 2013)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。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400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(Teraishi et al. *Transl Psychiatry*, 2012)、DEX/CRHテストで評価したストレス反応の違いによってうつ病患者の病前性格が異なることを示した論文(Hori et al, *J Affect Disord*, 2013)、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*), 放射能活性を用いずに脳血流を測定できるASLの方法を確立した論文(Ota et al, *Magn Reson Imaging*, 2013)、健常者と統合失調症をMRI画像で判別する方法に関する論文(Ota et al, *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012)などが主な成果である。

3) 適応外使用に関する臨床研究

難治性うつ病に対してドーパミン作動薬が有効であるか否かについて検証するオープン試験を行ってきたが、今年度はその結果が出版された(Hori & Kunugi, *ScientificWorldJournal* 2012)。

4) 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(古賀研究員)、うつ病での栄養学的異常について学会報告した。NHKや朝日新聞などマスコミでも多数取り上げられている。

5) 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。昨年度からモデル動物開発部と共同でマーモセットによる動物モデル作成にも着手している。今年度は、うつ病モデルにおいてグルコルチコイド受容体の発現が低下していることを示した論文(Chiba et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012)が主な成果である。

6) 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 (安達研究員, 沼川室長ほか)。今年度は、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論文 (Adachi et al. Cerebr Cortex, 2013) 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, 太田)
- 3) 山梨大学連携大学院として大学院生の指導 (功刀)
- 4) 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)
- 5) 北茨城市立病院震災こころのケア外来, 北茨城市 (服部功太郎, 太田深秀, 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 藤井さやか, 功刀浩)

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 Editorial Board, the Conference Papers in Neuroscience (沼川)
the Editorial Board, New Journal of Science(沼川)
the Editorial Board, Medical Science Monitor (沼川)
the Editorial Board, The World Scientific Journal (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) Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H: Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. Psychiatry Clin Neurosci. 66:611-617,2012
- 2) 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
- 3) Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H. : Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. Journal Of Psychiatric S research.46:554-559,2012
- 4) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H,

- Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T : A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research* 137:264-266,2012
- 5) Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Nakata Y, Kunugi H : Glutamatergic changes in the cerebral white matter associated with schizophrenic exacerbation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 126 :72-78,2012
 - 6) Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H : Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin. Neurosci* 66:611-617,2012
 - 7) Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H : Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 47:401-406,2013
 - 8) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H : Possible impact of ADRB3 Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 38:341-344,2012
 - 9) Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr. Res* 46:905-912,2012
 - 10) Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, Horie M, Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K. : Pharmacotherapeutic Determinants for QTc Interval Prolongation in Japanese Patients with Mood Disorder. *Pharmacopsychiatry*.45:279-283,2012
 - 11) Teraishi T, Ozeki Y, Hori H, Sasayama D, Chiba S, Yamamoto N, Tanaka H, Iijima Y, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Ota M, Kajiwarra M, Terada S, Higuchi T and Kunugi H : ¹³C-phenylalanine breath test detects altered phenylalanine kinetics in schizophrenia patients. *Transl Psychiatry* 2012:e119,2012
 - 12) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Kunugi H : Schizotypal trait in healthy women is associated with a shift away from dextrality on a spatial motor control task, but not on a force control task. *Psychiatry Research*.200:629-634,2012
 - 13) Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Arima K, Higuchi T, Amano N, Kunugi H : Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 139:201-206,2012
 - 14) Hori H, Kunugi H : The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression : an open label trial. *The Scientific World Journal* 2012:372474,2012
 - 15) Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Tatsumi M, Arima K, Kunugi H : Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Sci Rep*

2012;2:634,2012

- 16) Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H : Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39:112-119,2012
- 17) Matsunaga S, Ikeda M, Kishi T, Fukuo Y, Aleksic B, Yoshimura R, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Umene-Nakano W, Inada T, Kunugi H . : An evaluation of polymorphisms in casein kinase 1 delta and epsilon genes in major psychiatric disorders. *Neurosci Lett.*529:66-69,2012
- 18) Hori H, Matsuo J, Teraishi T, Sasayama D, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Kunugi H : Moderating effect of schizotypy on the relationship between smoking and neurocognition. *Eur Psychiatry*,pii: S0924-9338:00131-00139,2012
- 19) Hori H, Matsuo J, Teraishi T, Sasayama D, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H . : Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*142: 225-232,2012
- 20) Kishi T, Ichinose H, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Musso GM, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. : GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. *J Affect. Disord* 142:315-322,2012
- 21) Shibata H, Yamamoto K, Sun Z, Oka A, Inoko H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y: Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population. *Psychiatr Genet.*23:117-123,2012
- 22) Ota M, Sato N, Matsuo J, Kinoshita Y, Kawamoto Y, Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Obu S, Nakata Y, Kunugi H : Multimodal image analysis of sensorimotor gating in healthy women. *Brain Res*,1499:61-68,2013
- 23) Takata A, Iwayama Y, Fukuo Y, Ikeda M, Okochi T, Maekawa M, Toyota T, Yamada K, Hattori E, Ohnishi T, Toyoshima M, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Nanko S, Nakamura K, Mori N, Kanba S, Iwata N, Kato T, Yoshikawa T: A population-specific uncommon variant in GRIN3A associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*,73.6,532-539,2013
- 24) Ota M, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Ogawa M, Murata M, Obu S, Kunugi H, Sato N: Differential diagnosis tool for parkinsonian syndrome using multiple structural brain measures. *Comput Math Methods Med*2013.,571289,2013
- 25) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H : Relationship of temperament and character with cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test in depressed outpatients. *J Affect Disord.*147:128-136,2013
- 26) 兼国康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 池津聰, 大森哲郎, 古都規雄, 功刀浩, 松尾淳子, 宮本聖也, 中村純, 久住一郎, 岡久祐子, 小林正義, 岡村愛子, 鈴木雄太郎, 管心, 尾崎紀夫, 吉岡泰介, 長田泉美, 加藤淳一, 浦田暁葉, 佐久間寛之, 永寫朋久, 石郷岡純, 船橋英樹, 羽下路子, 赤澤将文, 芳賀大輔, 羽鳥乃路, 原田俊樹, 中谷真樹, 児嶋亮, 上原優子, 松本香子 : 統合失調症認

(2) 著書

- 1) 沼川忠広, 岸宗一郎, 橋戸和夫, 功刀浩: 神経特異的 microRNA と神経伝達:細胞工学, 秀潤社, 東京, pp.683-686,2012
- 2) 功刀浩, 古賀賀恵, 小川眞太郎, 堀弘明, 服部功太郎: うつ病の精神栄養学: 「気分障害の薬理・生化学—うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦—」 (躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.231-244,2012
- 3) 服部功太郎, 寺石俊也, 篠山大明, 功刀浩: 気分障害脳脊髄液 (CSF) 中アミン代謝産物, 「気分障害の薬理・生化学—うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦—」 (躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.56-59,2012
- 4) 堀弘明, 功刀浩: 視床下部-下垂体-副腎系とうつ病スペクトラム, 「気分障害の薬理・生化学—うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦—」, (躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.179-191,06,2012
- 5) 篠山大明, 堀弘明, 功刀浩: うつ病とサイトカイン, 「気分障害の薬理・生化学—うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦—」, (躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp.194-203,2012
- 6) 功刀浩: 精神疾患の脳科学講義. 金剛出版, 東京, 07.05,202
- 7) 功刀浩: ドパミンアゴニスト, ドパミン部分アゴニスト, ドパミン遊離促進薬, トランクライザー, 脳循環改善薬, ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬, 非定型抗精神病薬, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬, 標的症狀, 「精神医学・心理学・精神看護学辞典」:(風祭元監修, 南光進一郎, 張賢徳, 津川律子, 萱間真美編, 照林社, 東京, 2012
- 8) 功刀浩: 図解 やさしくわかる統合失調症—正しい理解と付き合い方, ナツメ社, 東京, 2012
- 9) 堀弘明, 功刀浩: ミルタザピンのバイオマーカーに対する影響, 「ミルタザピンのすべて (小山司, 樋口輝彦編)」先端医学社, 東京, pp.176-183,2012

(3) 総説

- 1) 功刀浩, 堀弘明, 沼川忠広, 太田深秀: 視床下部—下垂体—副腎系とうつ病—最近の展開—: 日本神経精神薬理学雑誌 32 (4) :203-209,2012
- 2) 功刀浩: うつ病と栄養: 鶏か卵か :Depression Frontier,10 (2) : 87-92, 2012
- 3) 功刀浩: 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
- 4) Numakawa T, Adachi N, Richards M, Chiba S, Kunugi H.:Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: Reciprocal influence on the central nervous system. Neuroscience:239:157-172,2013
- 5) 功刀浩, 藤井さやか: うつ病の血液バイオマーカー. 精神科, 22(3):259-267,2013
- 6) 功刀浩: うつ病の栄養・運動療法, 医学のあゆみ, 244(5):417-422,2013
- 7) 服部功太郎, 功刀浩: うつ病の脳脊髄液マーカー. 医学のあゆみ, 244(5):502-506,2013

(4) その他

- 1) 功刀浩: 「不安な脳」書評, 臨床心理学, 13 (2) ,2013
- 2) 功刀浩: はじめに—精神医療の未来は治療研究にかかっている—. 特集「うつ病—治療・研究の

最前線 (企画 功刀浩)」, 医学のあゆみ :244 (5) : 361,2013

- 3) 功刀浩: 腸内細菌の改善はうつ病にも効果がある!?, 栄養と料理 78 (4) :180-181,2012
- 4) 功刀浩: 食事と生活習慣で「うつ」をやわらげる, 栄養と料理 78 (5) : 11-22,2012
- 5) 功刀浩: ふだんの食事で「うつ」を防ぐ, 栄養と料理 78 (5) : 24-39,2012
- 6) 功刀浩: 葉酸は、心の健康を保つためにも欠かせない: 栄養と料理 :78 (6) : 180-181,2012
- 7) 功刀浩: うつをやわらげる聖ヨハネの草, 栄養と料理 78 (7) : 180-181,2012
- 8) 功刀浩: うつをやわらげる運動療法: 栄養と料理 78 (8) : 180-181,2012
- 9) 功刀浩: うつをやわらげるウォーキング: 栄養と料理 78 (9) : 180-181,2012
- 10) 功刀浩: 運動効果の脳内メカニズム: 栄養と料理 :78 (10) : 180-181,2012
- 11) 功刀浩: うつ病だけでなく肥満にも有効? 神経栄養因子: 栄養と料理 78 (11) : 180-181,2012
- 12) 功刀浩: 血糖コントロールはアルツハイマー病やうつ病予防にもたいせつ: 栄養と料理 78 (12) : 180-181,2012
- 13) 功刀浩: なかなか手ごわい“ストレス肥り”: 栄養と料理 79 (1) : 94-95,2013
- 14) 功刀浩: 日本の伝統文化のみなもと緑茶のマルチパワー: 栄養と料理 79 (2) : 94-95,2013.
- 15) 功刀浩: お茶のうま味成分「テアニン」の効果を探る: 栄養と料理 79 (3) : 94-95,2013
- 16) 功刀浩: パキシル CR 錠の特徴は?, 日経ドラッグインフォメーション: 2012,10,pp.60,2012
- 17) 功刀浩: 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(2), p.58

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩, 藤井崇, 篠山大明: うつ病のファーマコジェネティクスと脳機能. 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.28-30,2012
- 2) Kunugi H, Numakawa T, Adachi N, Fujii T: 分子遺伝学の鍵分子からみた精神疾患. 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.28-30,2012
- 3) 功刀浩: うつ病の治療メカニズム. 第 22 回日本臨床精神学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮, 10.18-20,2012

(2) 国際学会

- 1) Hori H, Matsuo J, Teraishi T, Sasayama D, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H: Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders, The 3rd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Florence, Italy, 4.13-19, 2012
- 2) Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Fujii T, Tanaka H, Kunugi H: Analyses of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia: 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Schizophrenia, Florence, Italy, 4.14-18, 2012
- 3) Sasayama D, Hattori K, Tanaka H, Hori H, Teraishi T, Ota M, Amano N, Kunugi H: Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia, 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Schizophrenia, Florence, Italy, 4.14-18, 2012
- 4) Hori H, Matsuo J, Teraishi T, Sasayama D, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H: Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders, Society of

- Biological Psychiatry 67th Annual Scientific Convention, Philadelphia, USA, 5.2-7, 2012
- 5) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H : Personality dimensions in major depressive disorder predict cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test, The 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, 6.4-8, 2012
 - 6) Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Kunimasa A, Kunugi H : The bipolar risk allele at CACNA1C impacts on neurocognition in patients with schizophrenia, The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum, Fukuoka, Japan, 9.7-8, 2012
 - 7) Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Kunugi H: Analyses of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia, The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum, Fukuoka, Japan, 9.7-8, 2012
 - 8) Matuo J, Hori H, Sasayama D, Ota M, Teraishi T, Hattori K, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ishida I, Hashikura M, Kunugi H: Age-related IQ decline in bipolar disorder, The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum, Fukuoka, Japan, 9.7-8, 2012
 - 9) Hori H : A multifaceted approach to understanding the pathophysiology of schizophrenia from the perspective of schizotypal personality. The 2012 Annual Meeting of Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology, Taipei, 9.22, 2012
 - 10) Numakawa T, Adachi N, Chiba S, Kumamaru E, Ooshima Y, Hashido K, Kunugi H : Possible mechanism underlying negative influence of glucocorticoids on BDNF-mediated neuronal function, The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012
 - 11) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, R. Katoh-Semba, Kunugi H: Suppressed release of BDNF contributes to the phencyclidine-caused loss of synapses, The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012
 - 12) Wakabayashi C, Numakawa T, Kiyama Y, Manabe T, Kunugi H, Iwakura Y : Behavioral phenotype observed in IL-1Ra KO after chronic mild immobilization stress. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012
 - 13) Yamamoto N, Numakawa T, Chiba S, Richards M, Ooshima Y, Kishi S, Hashido K, Adachi N, Kunugi H: MicroRNA-132 induction following bFGF stimulation in glial and neural cultures, The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012
 - 14) Ooshima Y, Numakawa T, Chiba S, Furuta M, Adachi N, Kunugi H : Intrauterine growth retardation neurons show a reduction in BDNF-mediated neuronal function, The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012
 - 15) Kishi S, Numakawa T, Mizuno H, Adachi N, Kunugi H, Hashido K : Targeted molecule of brain-specific microRNA-132, The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for

Neurochemistry / 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe JAPAN, 9.30-10.2, 2012

- 16) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Watanabe Y, Ujike H, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Ozaki N, Hashimoto R, Someya T, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T: An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population, XXth World Congress of Psychiatric Genetics, Hamburg, Germany, 10.18-19, 2012
- 17) Fujii K, Ozeki Y, Okayasu H, Okuri Y, Hori H, Orui M, Horie M, Kunugi H, Shimoda K: Evaluation of QTc intervals in drug-naïve patients with schizophrenia. 14th International Congress on Schizophrenia Research, Florida, 4.21-25, 2012

(3) 一般学会

- 1) 野田隆政, 松田太郎, 功刀浩, 吉田寿美子, 中込和幸, 樋口輝彦: 気分障害における認知機能障害の臨床的意義. 第9回日本うつ病学会総会, 東京, 7.27, 2012
- 2) 村木悦子, 佐藤晋爾, 石田一希, 古賀賀恵, 太田深秀, 服部功太郎, 朝田隆, 功刀浩: 被災地における軽度認知症と食事摂取量に関する予備的検討. 第13回日本早期認知症学会, 甲府, 9.16-17, 2012
- 3) Fujii T, Hori H, Ota M, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H: Association analysis of the C3435T polymorphism of ABCB1 with major depressive disorder, 第35回日本神経科学会, 名古屋, 9.18-21, 2012
- 4) 太田深秀, 堀弘明, 佐藤典子, 功刀浩: 健常女性における視床下部・下垂体・副腎皮質 (HPA) 軸の活動性と局所脳形態との関連. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.28-30, 2012
- 5) 堀弘明, 寺石俊也, 篠山大明, 服部功太郎, 橋倉都, 樋口輝彦, 功刀浩: 大うつ病性障害におけるパーソナリティはコルチゾール反応性を予測する: デキサメタゾン/CRHテストによる検討. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.28-30, 2012
- 6) 藤井さやか, 太田深秀, 松尾淳子, 木下裕紀子, 川本由美子, 寺石俊也, 篠山大明, 堀弘明, 服部功太郎, 佐藤典子, 笠井清人登, 功刀浩: 健常女性群における統合失調症型人格傾向と局所脳関連の解析. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 9.28-30, 2012
- 7) 功刀浩, 古賀賀恵, 堀弘明, 服部功太郎: うつ病の栄養学的検討 - 第2報 -. 第34回日本臨床栄養学会総会第33回日本臨床栄養協会総会第10回大連合大会, 東京, 10.5-7, 2012
- 7) 小川真太郎, 藤井崇, 古賀賀恵, 堀弘明, 服部功太郎, 功刀浩: うつ病患者における血漿中Lトリプトファン濃度の比較および先行研究のメタアナリシス. 第34回日本臨床栄養学会総会第33回日本臨床栄養協会総会第10回大連合大会, 東京, 10.5-7, 2012
- 8) 功刀浩, 古賀賀恵, 堀弘明, 服部功太郎: うつ病の栄養学的検討 - 第2報一 -. 第34回日本臨床栄養学会・第33回日本臨床栄養協会第10回大連合大会, 10月6日, 東京
- 9) 古賀賀恵, 服部功太郎, 堀弘明, 功刀浩: 緑茶を飲む習慣とうつ病リスクとの関連. 第34回日本臨床栄養学会・第33回日本臨床栄養協会第10回大連合大会, 10月6日, 東京
- 10) 寺石俊也, 尾関祐二, 堀弘明, 篠山大明, 千葉秀一, 山本宜子, 田中治子, 飯嶋良味, 松尾淳子, 川本由美子, 木下裕紀子, 服部功太郎, 太田深秀, 梶原正宏, 寺田純雄, 樋口輝彦, 功刀浩: 安定同位体を用いた呼気ガス検査の精神疾患における有用性の検討. 第22回日本臨床精神神経薬理学会, 第42回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮, 10.19, 2012

- 11) 篠山大明, 平石敦子, 巽雅彦, 上島国利, 池田匡志, 中野和歌子, 吉村玲児, 中村純, 岩田仲, 功刀浩: 大うつ病性障害患者の抗うつ薬治療反応性とCUX1遺伝子多型との関連. 第31回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 別府, 11.16-17, 2012
- 12) 小川眞太郎, 古賀賀恵, 藤井崇, 堀弘明, 服部功太郎, 樋口輝彦, 功刀浩: うつ病患者におけるモノアミン関連・血漿中遊離アミノ酸濃度の比較および先行研究のメタアナリシス. 第31回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 別府, 11.16-17, 2012
- 13) 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 功刀浩: 精神疾患CSFバイオリソースの構築と躁うつ病のCSFアミン代謝産物の解析, 第31回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 別府, 11.16-17, 2012
- 14) 村木悦子, 太田深秀, 佐藤晋爾, 石田一希, 服部功太郎, 朝田隆, 功刀浩: 被災地における食事とうつ症状に関する予備的検討, 第16回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 1.12-13, 2013
- 15) 小川眞太郎, 古賀賀恵, 服部功太郎, 堀弘明, 功刀浩: うつ病におけるモノアミン関連血漿中遊離アミノ酸濃度に関する検討. 第16回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 1.12-13, 2013
- 16) 古賀賀恵, 服部功太郎, 堀弘明, 功刀浩: 緑茶・コーヒーを飲む習慣とうつ病リスクとの関連, 第16回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 1.12-13, 2013
- 17) 小高陽樹, 沼川忠広, 安達直樹, 大島淑子, 井上貴文, 功刀浩: 酸化ストレスに対するカベルゴリンの神経保護作用, 包括的神経グリア研究会, 浜松, 1.12, 2012
- 18) 岡本明理, 沼川忠広, 安達直樹, 増尾良則, 功刀浩: Mineralocorticoid receptor を介した神経機能制御のメカニズム解析, 包括的神経グリア研究会, 浜松, 1.12, 2012
- 19) 片沼佑介, 沼川忠広, 安達直樹, 井上貴文, 功刀浩: フェンサイクリジンのBDNF mRNA 発現に対する作用解析, 包括的神経グリア研究会, 浜松, 1.12, 2012

(4) その他

- 1) 功刀浩: 「統合失調症とうつ病: 最近の話題」. ヒューマンサイエンス振興財団医療ニーズワーキンググループ勉強会における講演, 東京, 5.31, 2012
- 2) 功刀浩: 「うつ病における栄養学的側面—脂質異常など栄養学的問題と介入法—」. こころのビタミン研究会, 東京, 7.19, 2012
- 3) 功刀浩: 「うつは食事で予防できるの」群馬県看護教育センター講演, 前橋, 10.21, 2012
- 4) 功刀浩: 「メンタルヘルス—うつ病を中心に—」. 茨城県立健康プラザ食と健康スペシャル講座, 水戸, 11.9, 2012
- 5) 功刀浩: 「うつは食事で予防できる?!」. 町田市食生活講演会, 東京, 12.1, 2012
- 6) 功刀浩: 「うつ病を予防・改善する食生活」. 宮崎県栄養士会生涯学習研修会, 宮崎, 12.16, 2012
- 7) 功刀浩: 「うつ病・統合失調症と食生活習慣」. 国立精神・神経医療研究センター病院むさしの会例会, 東京, 1.23, 2013
- 8) 功刀浩: 「精神栄養学の可能性と方向性について」. 東京都施設給食協会栄養技術講習会, 東京, 1.23, 2013
- 9) 功刀浩: 食事と生活習慣で『うつ』をやわらげる～自殺防止活動を支援する～茨城県栄養士会研修会講演, 水戸, 1.28, 2013
- 10) 功刀浩: 心を健康に保つ食生活習慣(朝日医療・健康フォーラム), 東京, 2.11, 2012
- 11) 功刀浩: 心を健康に保つ食生活習慣 府中市立介護予防推進センター講演, 府中, 3.14, 2012

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) 報告会, 京都, 11.22, 2012
- 2) 堀弘明, 古賀賀恵, 功刀浩: 精神科領域での睡眠障害と SPF を活用した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 23-3 「睡眠医療及び睡眠研究用プラットフォーム (SPF) の構築に関する研究」班 (主任研究者 三島和夫) 報告会, 東京 12.17, 2012
 - 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」班 (主任研究者 神尾陽子) 報告会, 東京, 12.18, 2012
 - 4) 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「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」班 (主任研究者 一戸紀孝) 報告会, 東京, 12.27, 2012
 - 5) 功刀浩: 脳脊髄液の解析を起点にした精神疾患診断マーカーの開発. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(研究代表者 功刀浩) 平成 24 年度班会議. 東京, 1.25, 2013
 - 6) 村木悦子, 服部功太郎, 瀬川和彦, 功刀浩, 吉田寿美子: 精神神経疾患の耐糖能異常に関する研究 - 検査手順と予備的検討 -. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(研究代表者 功刀浩) 平成 24 年度班会議, 東京, 1.25, 2013
 - 7) 太田深秀, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症の Neuroimaging marker の検討. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(研究代表者 功刀浩) 平成 24 年度班会議, 東京, 1.25, 2013
 - 8) 服部功太郎: 精神疾患脳脊髄液バイオリソースの構築とマーカー探索. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」(研究代表者 功刀浩) 平成 24 年度班会議, 東京, 1.25, 2013
 - 9) 服部功太郎, 功刀浩: 精神・神経疾患脳脊髄液バイオリソースの収集とバイオマーカーの開発. 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療及び研究における有効活用の研究」(研究代表者 後藤雄一) 平成 24 年度班会議, 東京, 2.16, 2013

V. 競争的研究費

- 1) 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), 服部功太郎 (分担)
- 2) 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」功刀浩 (分担)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費「児童・思春期に発症する高次脳機能障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」功刀浩 (分担)
- 6) 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)
- 7) 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）
- 8) 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）
 - 9) 厚生労働科学研究費補助金 政策創薬マッチング研究事業「メタボロミクスを用いた統合失調症と気分障害のバイオマーカー開発」功刀浩（代表）
 - 10) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「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）
 - 11) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「PTSD 及びうつ病等の環境要因等の分析及び介入手法の開発と向上に資する研究」功刀浩（分担）
 - 12) 厚生労働科学研究費補助金 精神疾患関連研究分野研究事業「うつ病の病態を反映する血中バイオマーカーの開発・実用化研究」功刀浩（分担）
 - 13) 医療技術実用化総合研究事業「精神・神経・筋分野における治験・臨床研究の推進のための基盤整備に関する研究」功刀浩（分担）
 - 14) 日本学術振興会 特別研究員奨励費「うつ病の発症における CART の役割；人と動物を対象とした研究」功刀浩（代表） ユン・ヒョンシン（分担）
 - 15) 文部科学省科学研究費 基盤研究 (B)「神経栄養因子とストレスホルモンの相互作用に着目した精神疾患病態の生物学的」沼川忠広（代表）
 - 16) (財)ホクト生物科学振興財団「幻覚剤 PCP を用いた統合失調症の細胞モデルにおいて、神経栄養因子 BDNF の機能低下が病態誘引の原因である可能性の検討」沼川忠広（代表）
 - 17) (財)金原一郎記念医学医療振興財団 第 26 回基礎医学医療研究助成金「妊娠期ストレス曝露による子宮内発育障害に起因した脳由来神経栄養因子 (BDNF) の機能減退における基礎的研究」沼川忠広（代表）
 - 18) 文部科学省科学研究費 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）
 - 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) 精神・神経疾患研究開発費 「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」太田深秀（分担）
 - 22) 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）
 - 23) 統合失調症研究会 第 8 回 研究助成「認知機能と遺伝子多型を指標とした、統合失調症と気分障害の連続性・非連続性の検討」堀 弘明（代表）
 - 24) 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、運動性の破綻が関わり、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その破綻に重大に関与すると考えられている。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、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である。当部ではこのような観点から多角的な研究アプローチを取り入れた研究運営がなされているのが特色であり、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。教育面では連携大学院生の藤原がその学術成果が認められ早稲田大学より小野梓記念賞を受賞するなど着実な進捗が認められた。研究面では従来の病態研究に加えて、新規の核酸分解機構を見いだすなど生命現象の基本に関する研究が進化した。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、意識改革を昨年度に引き続き実施した。

平成25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、天野智文、安藤哲也、斎藤顕宣、船田正彦、古澤嘉彦、向井洋平、村田美穂、山田光彦、大和滋；流動研究員 相澤修、畑中悠佑、山田大輔；客員研究員 金子尚弘、佐竹渉、宮島萌子；科研費研究員 上山盛夫、鈴木マリ、藤掛伸宏、ポピエルヘレナ明子；科研費研究補助員 ピーターコッペンスタイナー、藤田寛美；科研費研究助手 岡田知子、菊地寿枝、紺谷千穂、村上美和子；外来研究員 武内敏秀；研究生 浅羽研亮、石黒太郎、岩井孝志、大橋正誠、神谷裕子、川添僚也、樽松文子、向野佳奈子、後藤章子、今野昌俊、斉藤勇二、佐藤宏匡、佐野輝典、杉山梓、高橋光里、竹尾仁良、富山健一、長嶺聖史、橋本富男、藤原悠紀、古田晶子、牧野祐哉、山田美佐、李珩；研究見習生 安藤祐子、塚越麻衣、長谷勝徳；センター研究補助員 和田恵津子；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、新学術領域研究、若手研究、挑戦的萌芽研究）、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の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の神経変性疾患について、核酸、蛋白質を中心とした分子レベルの研究を展開した。核酸については、RNAを標的にした新規のオートファジーを初めて見だし、RNautophagyと命名した。蛋白質については、LAMP2、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. LAMP2 については, サブタイプである LAMP2C が RNautophagy に重要であることを見だし, UCH-L1 については, 細胞周期等に関係する CDK 分子群の内在性活性化因子であることを見出した. 他方, 新規筋萎縮性側索硬化症モデルショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングにより, 微小管輸送が神経機能障害に関わることを見出した. 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. また, パーキンソン病の強い遺伝的危険因子である glucocerebrosidase の機能低下により α Synuclein のプリオン化が促進され, 神経変性が増悪することを明らかにした. 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. 一方, 様々な細胞膜透過性ペプチドの中スクリーニングから, 高い血液脳関門の透過性を示す細胞膜透過性ペプチドを見出した. 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, グリアーニューロン-微小血管相互作用の解析を継続した. 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継続して行っている. さらに, 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, 疾患モデル動物の開発研究が進められ, ヒト脳脊髄液の解析や遺伝子改変マーマセット作製が神経研究所各部や外部の医療機関, 研究機関との協働で進んだ. 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. 今年度も, 健全な脳機能の発達に必要な神経基盤についての研究をマウス, マーマセットで実施し, マーマセットでは扁桃体(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成果を生理学専門誌に論文として発表した. マーマセットの脳神経回路がすでに母体中で機能している可能性が考えられる. また, マウス扁桃体の生後発達についての研究では, 新生児期にストレスホルモンに曝されることにより, 扁桃体ニューロンの機能や情動行動の生後発達が影響を受けることを見いだした. この成果は幼若個体におけるストレス脆弱性の生理学的基盤として注目される. 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国際特許出願 (PCT 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が仲介することを同定した. 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.

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, 新聞報道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, 精神・神経科学振興財団理事, 第27回神経組織の成長・再生・移植研究会学術集会世話人, 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, 日本不安障害学会第6回大会プログラム委員, 日本神経化学会選挙管理委員, 永井は文科省科研費基盤研究, 挑戦的萌芽研究, 新学術領域公募研究, 厚労省科研費の代表者, 厚労省科研費研究班, 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, 東京医科歯科大学連携准教授, 大阪府立大学非常勤講師, 神経化学会評議員, 臨床ストレス応答学会幹事, 認知症学会評議員, 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 PNAS, PLoS ONE, GLIA, Autophagy, FASEB J, Hum Mol Genet, Mol Biol Cell, J Neurochem, Neurosci Res, Neurochem Int, Neurosci Lett, Acta Neuropathologica, Cell Mol Neurobiol, Biochim Biophys Acta, J Hum Genet, IUBMB Life, HOAJ Biology など 15 誌以上の科学専門誌への投稿論文の査読を行った. 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 件以上実施した. 職務発明については PCT 出願 1 件を行った.

(部長 和田 圭司)

Ⅳ 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Delawary M, Tezuka T, Kiyama Y, Yokoyama K, Wada E, Wada K, Manabe T, Yamamoto T, Nakazawa T: NMDAR2B tyrosine phosphorylation is involved in thermal nociception. Neuroscience Letters, 516 (2): 270-273, 2012
- 2) Yamada D, Miyajima M, Ishibashi H, Wada K, Seki K, Sekiguchi M: Adult-like action potential properties and abundant GABAergic synaptic responses in amygdala neurons from newborn marmosets. Journal of physiology, 590 (22): 5691-5706, 2012
- 3) Popiel HA, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Ito C, Yamane H, Muramatsu S, Toda T, Wada K, Nagai Y: Hsp40 exerts therapeutic effects on polyglutamine disease mice via a non-cell autonomous mechanism. PLoS One, 7 (11): e51069, 2012
- 4) Suzuki M, Nagai Y, Wada K, Koike T: Calcium leak through ryanodine receptor is involved in neuronal death induced by mutant huntingtin. Biochem Biophys Res Commun, 429 (1-2): 18-23, 2012
- 5) Furuta A, Wakabayashi K, Haratake J, Kikuchi H, Kabuta T, Mori F, Tokonami F, Katsumi Y,

- Tanioka F, Uchiyama Y, Nishino I, Wada K: Lysosomal storage and advanced senescence in the brain of LAMP-2-deficient Danon disease. *Acta Neuropathol*, 125 (3): 459-461, 2013
- 6) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Yoshimura A, Tamai Y, Wada K, Kabuta T: Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. *Autophagy*, 9 (3): 403-409, 2013
 - 7) Sasayama H, Shimamura M, Tokuda T, Azuma Y, Yoshida T, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Nagai Y, Yamaguchi M: Knockdown of the Drosophila Fused in Sarcoma (FUS) homologue causes deficient locomotive behavior and shortening of motoneuron terminal branches. *PLoS One*, 7 (6): e39483-, 2012
 - 8) Morita M, Ler LW, Fabian MR, Siddiqui N, Mullin M, Henderson VC, Alain T, Fonseca BD, Karashchuk G, Bennett CF, Kabuta T, Higashi S, Larsson O, Topisirovic I, Smith RJ, Gingras AC, Sonenberg N: A Novel 4EHP-GIGYF2 Translational Repressor Complex Is Essential for Mammalian Development.. *Mol Cell Biol.*, 32 (17): 3585-3593, 2012
- (2) 著書
- 1) 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 - 母子間バイオコミュニケーションの提唱. 別冊医学のあゆみ「精神発達遅滞・自閉症の分子医学」, 医歯薬出版, 東京, 72-77, 2012
 - 2) 永井義隆, 和田圭司: 第8節ハンチントン病「希少疾患・難病の診断・治療と製品開発」. 第6章: 神経・筋疾患の医療ニーズ, ㈱技術情報協会, 東京, 976-979, 2012.
 - 3) 永井義隆: ポリグルタミン鎖の伸長による SCA. <アクチュアル 脳・神経疾患の臨床⑤> 「小脳と運動失調」, 中山書店, 東京, 172-181, 2013
- (3) 総説
- 1) Klionsky DJ, Wada K, Kabuta T and 1267 others: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy*, 8 (4): 445-544, 2012
 - 2) 和田圭司, 和田恵津子: マウス母体の高脂肪食摂取が仔の脳機能に及ぼす影響. *糖尿病と妊娠*, 12 (1): 92-95, 2012
 - 3) 永井義隆: 神経変性疾患病態研究のキーワード. *臨床神経学*, 52 (11): 874-876, 2012
- (4) 特許・出願
- 1) 関口正幸, 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司: 恐怖記憶の軽減方法. PCT/JP2012/066817. 20120629
- (5) その他
- 1) 株田智弘, 藤原悠紀, 和田圭司: RNA を標的とする新たなオートファジー機構, 共同通信配信
2013 1.21 静岡新聞、東欧日報
2013 1.28 山梨日々新聞
2013 2.1 四国新聞、下野新聞

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Nagai Y, Takeuchi T, Popiel HA, Wada K: Non-cell autonomous therapeutic effects of Hsp40 on polyglutamine disease models via its exosome-mediated secretion. 2nd International Conference of Neural Cell Culture. Tokyo, Japan : 20120616
- 2) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Wada K, Kabuta T : A Novel Type of Autophagy that Targets RNA. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Autophagy, Inflammation and Immunity. Montreal, Canada : 20130217 - 20130222
- 3) 和田圭司 : 脳と酸素の病態生理－最新の進歩－ Recent progress in pathophysiology on oxygen and ROS in the brain 食習慣と脳機能発達. 第90回日本生理学会大会. 東京 : 20130327 - 20130329
- 4) Sekiguchi M : Emotional fear memory and dietary polyunsaturated fatty acids. NIPS International Workshop 2012 'Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link'. Okazaki, Japan: 20120913 - 20120915
- 5) 永井義隆 : 神経変性疾患病態研究のキーワード. 第53回日本神経学会学術大会. 東京 : 20120522 - 20120525
- 6) Nagai Y : Disruption of microtubule-dependent transport triggers cytoplasmic accumulation of TDP-43 and exacerbates neurodegeneration in a Drosophila model of ALS. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya : 20120918 - 20120921
- 7) Nagai Y : Molecular targeted therapy against the toxic protein conformation and aggregation for the polyglutamine neurodegenerative disorders. Max Planck Institute & National Center of Neurology and Psychiatry Joint Symposium. Munich, Germany : 20121003 - 20121005
- 8) Nagai Y : Toxic protein conformational transition and amyloid fibril formation in the polyglutamine diseases. International Symposium on Amyloidosis - Intra and extracellular amyloid formation mechanism in amyloidosis. Tokyo, Japan : 20130124

(2) 国際学会

- 1) Yamada D, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M : An optogenetic characterization of synaptic responses from the medial prefrontal cortex to amygdala. NIPS International Workshop 2012 'Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link'. Okazaki, Japan: 20120913 - 20120915
- 2) Koppensteiner P, Yamada D, Wada K, Sekiguchi M : Emotional fear memory and dietary polyunsaturated fatty acids. NIPS International Workshop 2012 'Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link'. Okazaki, Japan: 20120913 - 20120915
- 3) Koppensteiner P, Yamada D, Wada K, Sekiguchi M : Early postnatal development of electrical, synaptic and hormonal responses of neurons of the basolateral nucleus of the amygdala in mice. NIPS International Workshop 2012 'Central Neuroplasticity in Sensory-Emotional Link'. Okazaki, Japan: 20120913 - 20120915
- 4) Takeuchi T, Fujikake N, Wada K, Nagai Y : Exosome-mediated cell-to-cell transmission of heat shock proteins contributes to the maintenance of protein homeostasis. EMBO

Symposium on Quality Control. Heidelberg, Germany : 20120919 - 20120922

- 5) Suzuki M, Fujikake N, Wada K, Nagai Y : Aggravation of neurodegeneration by high-nutrient diet in Drosophila models of neurodegenerative diseases. Keystone Symposia on Aging and Diseases of Aging. Tokyo, Japan : 20121023 - 20121027
- 6) Hatanaka Y, Wada K, Nagai Y : Increased dendritic spine dynamics is an early feature in a SCA1 model mouse. 2012 CSH Asia meeting : Neural Circuit Basis of Behavior and its Disorders. Suzhou, China: 20121105 - 20121109
- 7) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Wada K, Kabuta T : A Novel Type of Autophagy that Targets RNA. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Autophagy, Inflammation and Immunity. Montreal, Canada: 20130217 - 20130222
- 8) Fujikake N, Kimura N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y : Aggregation of TDP-43 is triggered by insufficiency of microtubule-dependent transport in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in Drosophila. 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. Florence, Italy: 20130306 - 20130310

(3) 一般学会

- 1) 斉藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆 : ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの病態において p62 は保護的に機能している. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京 : 20120522 - 20120525
- 2) 藤掛伸宏, 高橋光里, 斉藤勇二, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆 : TDP-43 と FUS はショウジョウバエモデルにおいて相乗的に神経変性を惹き起こす. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京 : 20120522 - 20120525
- 3) 古田晶子, 永井義隆, 和田圭司, 内山安男, H Brent Clark : SCA1 モデルマウスにおけるブルキンエ細胞の樹状突起の初期変化とアストロサイト病変の検討. 第 53 回日本神経病理学会総会. 新潟 : 20120628 - 20120630
- 4) Yamada D, Miyajima M, Ishibashi H, Wada K, Seki K, Sekiguchi M : Postnatal development of marmoset basolateral amygdala pyramidal neurons -a patch clamp study (Oral presentation). The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya : 20120918 - 20120921
- 5) Suzuki M, Fujikake N, Wada K, Nagai Y : Glucocerebrosidase deficiency enhances α -synuclein toxicity in a Drosophila model of parkinson's disease. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya: 20120918 - 20120921
- 6) Fujikake N, Kimura N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y : Disruption of microtubule-dependent transport triggers accumulation and oligomer formation of TDP-43 in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in ALS. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya: 20120918 - 20120921
- 7) Koppensteiner P, Yamada D, Wada K, Sekiguchi M : Early postnatal development of mouse basolateral amygdala neurons is characterized by depolarizing GABA and high membrane excitability. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya : 20120918 - 20120921

- 8) Suzuki M, Fujikake N, Wada K, Nagai Y: High-nutrient diet aggravates neurodegeneration through metabolic signaling pathways in Drosophila models of neurodegenerative diseases. 第10回日本ショウジョウバエ研究集会. 東京: 20121013 - 20121015
- 9) Fujikake N, Saitoh Y, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Disruption of microtubule-dependent transport of TDP-43 triggers aggregation of TDP-43, leading to neurodegeneration in Drosophila models of human disease. 第10回日本ショウジョウバエ研究集会. 東京: 20121013 - 20121015
- 10) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 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ェ病原因遺伝子 glucocerebrosidase の役割. 第10回神経科学研究会. 東京: 20121110
- 11) 藤原悠紀, 古田晶子, 菊地寿枝, 相澤修, 畑中悠佑, 紺谷千穂, 内田健康, 和田圭司, 株田智弘: RNA を標的とする新たなオートファジー機構. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡: 20121210 - 20121214
- 12) 山田大輔, 竹尾仁良, 和田圭司, 関口正幸: 食事中の脂肪酸バランスが恐怖記憶を変化させる. 第5回日本不安障害学会. 札幌: 20130202 - 20130203
- 13) 山田大輔, コッペンスタイナーピーター, 和田圭司, 関口正幸: オプトジェネティクスを用いた内側前頭前野-扁桃体間シナプス伝達の解析. 第90回日本生理学会大会. 東京: 20130327 - 20130329
- 14) 石黒太郎, 石川欽也, 藤掛伸宏, 永井義隆, 水澤英洋: SCA6 トランスジェニックショウジョウバエによる Cav2.1 の CTF 毒性の検証. 第53回日本神経学会学術大会. 東京: 20120522 - 20120525

(4) その他

- 1) 和田圭司: 栄養と脳機能: シナプス病態の視点から. 第2回分子代謝病態学セミナー. 仙台: 20121113
- 2) 関口正幸: DMD 遺伝子産物の中枢での役割. Dystrophinopathy の CNS 障害に関する研究会. 大阪: 20130309
- 3) 永井義隆: 神経変性疾患に対するタンパク質のミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略-ショウジョウバエモデルを活用して. 東北大学神経内科リサーチセミナー. 仙台: 20121107
- 4) 永井義隆: 神経変性疾患の克服をめざして-蛋白質の構造異常・凝集を標的として-. 東京都立神経病院カンファレンス. 東京: 20121219

3. 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24年度冬の班会議. 仙台: 20120724 - 20120727
- 2) 関口正幸, 山田大輔, 和田圭司: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの中核異常中間表現型をヒト疾患治療に役立てるための研究-社会性行動試験における中間表現型-. 精神・神経疾患研究開発費班会議 (24-5) 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. 東京: 20121205 - 20121206

- 3) 和田圭司: 神経系前駆細胞の増殖・分化など神経機能と環境要因に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費 24-9「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24年度班会議. 東京: 20121210
- 4) 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24年度冬の班会議. 鎌倉: 20121215 - 20121216
- 5) 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. 平成24年度精神・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」研究班(神尾班) 第2回 班会議. 東京: 20121218
- 6) 永井義隆, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司: カロリー制限によりプロテオスターシスが改善し、ポリグルタミン病モデルの神経変性は抑制される. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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 平成24年度班会議. 東京: 20130109 - 20130110
- 7) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 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 α -synuclein毒性はglucocerebrosidaseの機能喪失により増悪する. H24年度厚生省精神・神経疾患研究開発費「パーキンソン病を中心とするレビー小体病の診断・治療法の開発に関する研究班」班会議. 東京: 20130119
- 8) 株田智弘, 長嶺聖史, 藤原悠紀, 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蛋白質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」(24-11) 平成24年度班会議. 東京: 20130125
- 9) 関口正幸: オプトジェネシスを用いた恐怖神経回路機能的線維連絡の解析. 精神・神経疾患研究開発費班会議(24-2) 気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究. 東京: 20120626
- 10) 山田大輔, Peter Koppensteiner, 関口正幸: オプトジェネシスを用いた恐怖神経回路機能的線維連絡の解析. 精神・神経疾患研究開発費班会議(24-2) 気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究. 東京: 20121217
- 11) 関口正幸: マーモセット扁桃体の生後発達～構成ニューロンの電気生理学的性質を指標として～. 精神・神経疾患研究開発費班会議(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. 東京: 20130108
- 12) 関口正幸: Dystrophinopathyの中樞神経症状—マウスを用いた研究—. 精神・神経疾患研究開発費 筋ジストロフィー合同班会議. 東京: 20130111
- 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. H24年度第1回脳プロ課題F脳老化分科会. 大阪: 20120419
- 14) 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. H24年度文部省新学術領域研究「シナプス病態」夏班会議. 仙台: 20120724 - 20120727
- 15) 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. H24年度脳プロ成果報告会. 京都: 20121121 - 20121122
- 16) 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. H24年度文部省新学術領域研究「シナプス病態」冬班会議. 鎌倉: 20121215 - 20121216
- 17) 永井義隆: 遺伝子改変技術を用いたポリグルタミン病モデルマーモセットの開発プロジェクト. H24年度厚生省精神・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

関する研究班」班会議. 東京:20130108

- 18) 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. 平成 24 年度精神・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」研究班 (神尾班) 第 1 回 班会議. 東京:20120829

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構の一部など多様な神経の活動に関与していること、また、エネルギー代謝システムや酸化還元状態が神経系を構成する各細胞に多様な影響を与えていることに注目するに至った。今後、当研究部では、このような研究を進展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深めたいと考えている。

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 24 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)	萩原裕子, 佐々木孝寛, 徳永慎治(24.7.1～)
(研究生・見習生)	徳永慎治(～24.6.30), 山崎昂彦, 金成広樹, 齋藤文典, 長島 駿, 三橋佳奈(24.9.1～)
(センター研究補助員)	島崎由美子, 古野暁子
(センター研究助手)	深井幸子

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。

24 年度には、主として下記の研究を行った。

- ① これまでに明らかにした細胞骨格の安定性制御による軸索構造の安定性ならびに神経変性の制御メカニズムの上流制御因子としての酸化ストレスの意義に関する研究、さらに、軸索変性にお

けるオートファジー，ミトコンドリア機能制御の意義に関する研究を行った。

② ニコチンアミド誘導体による軸索変性抑制のメカニズムを明らかにし，治療効果の高い化合物による疾患治療モデルを構築するため，東京薬科大学との共同研究を開始し，化合物に結合する蛋白の同定を目指している。

③ *Drosophila* の嗅覚受容体神経を利用した神経変性メカニズムに影響を与える遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングし，同定した候補遺伝子に関する機能解析を行っている。

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) iPS 細胞技術を用いた研究

24 年度は精神・神経疾患研究開発費による iPS 細胞技術を用いた研究の 2 期目がスタートし，また，年度末に疾患特異的 iPS 細胞技術を活用した筋疾患研究プロジェクトに参画した。これらの研究において，昨年度まで対象としていた筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患に加えて，環境要因の影響が少なく遺伝子変異と疾患発症が比較的近いと考えられるリピート病の一つである筋強直性ジストロフィーを主たる対象疾患として研究を開始した。

III. 社会活動

1) 早稲田大学理工学部連携大学院制度に基づいて講義を行ない，岩崎秀雄准教授の研究室から現在 1 名の学生が研究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，ならびに文部科学省・JST の再生医療実現拠点ネットワーク事業再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋・骨格筋系難病研究（骨格筋系難治性疾患罹患者の iPS 細胞樹立と分化誘導）」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。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

1) Park JY, Jang SY, Shin YK, Koh H, Suh DJ, Tokunaga S, Araki T, Park HT: Mitochondrial swelling and microtubule depolymerization are associated with energy depletion in axon degeneration. *Neurosci.* 238:258-69, 2013.

(2) 総説

1) 荒木敏之：ことばのページ「ワーラー変性」。生化学，84(6)：493, 6.25, 2012.

2) 荒木敏之：ことばのページ「CRMP2 (Collapsin response mediator protein-2)」。生化学，84(7)：596, 7.25, 2012.

3) 若月修二，荒木敏之：特集 酵母から動植物まで包括するユビキチン・プロテアソーム系の新展

開「ユビキチン・プロテアソーム系によって制御される軸索変性の分子メカニズム」. 生化学 84(6): 463-471, 2012.

- 4) 徳永慎治, 荒木敏之: 特集 1 ミトコンドリアのヒト疾患学「NAD 合成経路改変によるミトコンドリア障害からの神経保護」. 実験医学 30(9):1418-1422, 2012.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之, 徳永慎治: NAD 代謝とミトコンドリア機能制御を介した神経保護. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.20, 2012.
- 2) Araki T, Wakatsuki S, Tokunaga S: Mechanism of axonal degeneration and its possible therapeutic application against neurological disorders. 第 55 回日本神経化学会大会, 神戸, 10.2, 2012.
- 3) Wakatsuki S: Role of ubiquitin proteasome system in axon degeneration. Joint Symposium of Max Planck Institute of Psychiatry and National Center of Neurology and Psychiatry, Munich, Germany, 10.5, 2012.
- 4) 長野清一, 荒木敏之, 佐古田三郎: 筋委縮性側索硬化症における銅の役割. 第 23 回日本微量元素学会学術集会, 東京, 7.6, 2012.
- 5) 長野清一, 荒木敏之: TDP-43 により神経突起へ輸送される標的 mRNA の同定. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.13, 2012.
- 6) 徳永慎治, 荒木敏之: 軸索変性過程におけるミトコンドリア異常からの神経保護的治療戦略. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.15, 2012.

(2) 国際学会

- 1) Hiraki K, Kato H, Moriyama Y, Funayama S, Forne T, Araki T, Okazaki Y, Kawakami H, Okuda A: Tet1 Protein Degradation sets the stage for the transition of naïve-to-primed pluripotency. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 6.14, 2012.
- 2) Tokunaga S, Araki T: Exogenous nicotinamide application prevents neurite degeneration by the mechanism independent with nicotinamide adenine dinucleotide salvage pathway in vitro DRG neurons. Neuroscience 2012, Sfn's 42nd annual meeting, New Orleans, Louisiana, USA, 10.17, 2012.
- 3) Wakatsuki S, Araki T: Role of ubiquitin proteasome system in axon degeneration: ZNRF1 E3 ubiquitin ligase promotes Wallerian degeneration by degrading AKT to induce GSK3B-dependent CRMP2 phosphorylation. Cold Spring Harbor Laboratory 'Neurodegenerative diseases conference', New York, US, 11.29, 2012.

(3) 一般学会

- 1) 加藤英政, 森山陽介, 平木啓子, 船山静香, 荒木敏之, 川上秀史, 岡崎康司, 奥田晶彦: ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞とその機能性評価のためのミトコンドリアイメージング. 第 11 回日本再生医療学会総会, 横浜, 6.13, 2012.
- 2) 荒木敏之: 幹細胞技術を用いた神経疾患・筋疾患研究. 第 127 回日本薬理学会関東部会, 東京,

10.20, 2012.

- 3) 平木啓子, 加藤英政, 森山陽介, 船山静香, Thierry Forne, 荒木敏之, 岡崎康司, 川上秀史, 奥田晶彦: Tet1 sets the stage for the transition of naive-to-primed pluripotency. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.13, 2012.
- 4) 長野清一, 荒木敏之: TDP-43 により神経突起へ輸送される標的 mRNA の探索. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.23, 2012.
- 5) 萩原裕子, 齋藤文典, 若月修二, 荒木敏之: 糖化タンパク質が関与する末梢神経ミエリン化調節機構の解明と脱髄性疾患への治療応用. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.11, 2012.
- 6) 金成広樹, 齋藤文典, 荒木敏之: 神経細胞に発現するユビキチンリガーゼ ZNRF2 の基質同定による機能解析. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.12, 2012.
- 7) 山崎昂彦, 若月修二, 荒木敏之: 軸索変性過程におけるチロシンキナーゼ JAK の機能解析. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.14, 2012.
- 8) 徳永慎治, 荒木敏之: ニコチンアミドによる神経軸索のワーラー変性抑止機構の検討. 日本ミトコンドリア学会第 12 回年会, つくば, 12.20, 2012.

(3) その他

- 1) 荒木敏之: 分子病理学「神経系の再生」. 東京薬科大学, 東京, 5.22, 2012.
- 2) 荒木敏之: 軸索変性のメカニズムと神経保護的疾患治療の可能性. 九州大学大学院医学研究院 第 166 回臨床化学セミナー, 福岡, 6.7, 2012.
- 3) 荒木敏之: 神経の構造・機能制御とエネルギー代謝. 組織の成長・再生・移植研究会第 27 回学術集会, 東京, 10.27, 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. 平成 24 年度精神・神経疾患研究開発費 24-9 「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), キック・オフ ミーティング, 東京, 7.5, 2012.
- 2) 荒木敏之: 幹細胞研究の神経疾患研究への応用に関する基礎的研究. 平成 24 年度精神・神経疾患研究開発費 24-9 「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) 班会議, 東京, 12.10, 2012.
- 3) 若月修二: 軸索変性の分子細胞学的解析とその治療応用に関する研究. 平成 24 年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域「脳内環境」夏の班会議(研究代表者 若月修二), 仙台, 7.23, 2012.
- 4) 若月修二: 軸索変性の分子細胞生物学的解析とその治療応用に関する研究. 平成 24 年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究 脳内環境 - 恒常性維持機構とその破綻 - 冬の班会議(研究代表者 若月修二), 京都, 1.16, 2013.
- 5) 長野清一: 筋委縮性側索硬化症モデルマウスモセットの開発. 平成 24 年度精神・神経疾患研究開発費 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」(研究代表者 関和彦) 第一回班会議, 東京, 1.8, 2013.

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) 科学研究費補助金 新学術領域研究「軸索変性の分子細胞学的解析とその治療応用に関する研究」
研究代表者 若月修二
- 3) 科学研究費補助金 基盤研究(C)「選択的タンパク質分解を介したブレインサイズ決定機構の解明」
研究代表者 若月修二
- 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) 再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」共同研究拠点「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」研究代表者 戸口田淳也（分担研究者 荒木敏之）

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

疾病研究第六部第一研究室: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,新しい治療・予防法,早期診断法を開発することを目標として,研究を行なっている.アルツハイマー認知症の研究では,病原的因子であるアミロイド β ペプチド(A β)の産生に関連する研究課題に精力的に取り組んでいる.

第二研究室:脳・神経系の発生・形成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,モデルマウス等を用いた研究を行っている.

平成24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) 嶺岸正治,(研究生) 保坂 愛, 荒木由美子, 篠塚由美

第二:(室長) 井上高良,(流動研究員) 井上由紀子,(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

A β の生成に必須な膜結合型プロテアーゼ BACE1は,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.当研究室では,神経細胞における BACE1の制御機構の解明を目的とした研究課題に取り組んできている.本年度には,BACE1に関連する膜タンパクである Reticulon3, LRP1(LDL receptor-related protein 1)に関する研究を継続した. RTN3の軽度の発現増加が,BACE1による β アミロイド前駆体タンパク(APP)の β 切断,A β の脳内蓄積を抑制できることを *in vivo*で証明した研究成果を論文発表した(Curr Alzheimer Res 2013).また,LRP1が BACE1のタンパク発現に対して,抑制的作用を持つこと,その作用には,タンパク相互作用を介した BACE1の細胞内輸送,安定性の変化が関与していることを見出した.さらに,アルツハイマー病態への BACE1の関与が示唆されており,その観点から,培養神経細胞の系を用いて,研究を行った.その結果,A β 刺激により神経細胞の BACE1タンパク発現が亢進することを見出した.現在,この病的な BACE1発現亢進のメカニズムについて,検討中である.

BACE1を標的とした治療法として,低分子化合物による BACE1活性阻害があげられる.

これまでに,理化学研究所と共同して,探索的研究を行い,新規な BACE1阻害化合物を得ることができた.しかし,それらの阻害活性は十分に高くなかったため,より阻害活性の高い化合物の探索を実施している.

その他,コレステロール合成阻害薬スタチンがコレステロールに依存しない機序により,APPの成熟化,リン酸化の変調を介して,A β 産生を低下させることを明らかにした(Neurochem Res 2013).

2) 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関与する TDP-43に着目し,野生

型および疾患関連変異型の TDP-43 を安定発現する神経系細胞を用いて、TDP-43 の代謝、分解に関する解析を実施し、興味深い知見が得られた。

認知症の診断バイオマーカー研究：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、ヒト脳脊髄液検体中の分泌型 APP β 、分泌型 APP α の定量を行い、これらの物質の認知症疾患の診断バイオマーカーとしての意義について検討中である。

その他、国内外の複数の施設と共同研究を実施し、それぞれの研究の進展に貢献した。また、米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies から、抗アミロイド治療薬剤の開発に関する国際共同研究グラントを取得した。

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核であり、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スペクトラム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細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) 特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統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とともに、これらモジュールを足掛かりとして大脳皮質に特徴的な組織構築様式を産み出す細胞、分子機序に迫る解析も進んでいる。
- 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が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・治療法開発に向けた研究が進行中である。また、自閉症スペクトラム関連遺伝子 SHANK3 遺伝子座から産出されるさまざまなバリエーションや自閉症スペクトラム患者間で最も共有されている遺伝的リスク因子 (i.e. intergenic SNPs) の発現特異性の違いについても BAC を機能解析単位とした体系的研究を行い、有用な結果が得られつつある。

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) 荒木は国際誌 (Current Neuropharmacology, Open Biology Journal, Journal of Neurodegenerative Diseases) の Editorial advisory board member を務めるとともに、国際学術誌の投稿論文査読を行った。
- 3) 井上高は早稲田大学連携大学院制度に基づいて、大学院生 2 名を受け入れ、研究指導にあたった。博士後期課程 3 年次の寺川は早稲田大学理工学術院博士の学位審査に合格して同過程を修了し、岐阜大学医学部助教として転出した。今後の活躍が期待される。
- 4) 井上高は Scientifica 誌の Editorial board を務めるとともに、Developmental Biology 誌や Journal of Comparative Neurology 誌等、国際学術誌への投稿論文査読を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Motoki K, Kume H, Oda A, Tamaoka A, Hosaka A, Kametani F, Araki W: Neuronal β -amyloid generation is independent of lipid raft association of β -secretase BACE1: Analysis with a palmitoylation-deficient mutant. *Brain and Behavior* 2: 270-282, 2012
- 2) Hayes CD, Dey D, Palavicini JP, Wang H, Araki W, Lakshmana MK: Chronic cladribine administration increases amyloid beta peptide generation and plaque burden in mice. *PLoS ONE* 7, e45841, 2012
- 3) Mutoh T, Kawamura N, Hirabayashi Y, Shima S, Miyashita T, Ito S, Asakura K, Araki W, Cazzaniga E, Muto E, Masserini M: Abnormal cross-talk between mutant presenilin 1 (I143T, G384A) and glycosphingolipid biosynthesis. *FASEB J.* 26: 3065-3074, 2012
- 4) Araki W, Oda A, Motoki K, Hattori K, Itoh M, Yuasa S, Konishi Y, Shin R-W, Tamaoka A, Ogino K: Reduction of β -amyloid accumulation by reticulon 3 in transgenic mice. *Curr Alzheimer Res* 10, 135-142, 2013
- 5) Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A: Statins reduce amyloid β -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. *Neurochem Res* 38: 589-600, 2013

(2) 総説

- 1) Araki W: Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *BMC Medicine* 11, 82, 2013

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Araki W, Motoki K, Oda A, Hosaka A, Tamaoka A, Kametani F: Cleavage of amyloid precursor protein by BACE1 occurs mainly in non-raft membrane domains in neurons. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, 10.1, 2012

(2) 国内学会

- 1) 保坂 愛, 荒木 亘, 織田彰子, 富所康志, 玉岡 晃: スタチンのアミロイド β 蛋白産生低下作用に関する研究. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 5.23, 2012
- 2) 保坂 愛, 荒木 亘, 織田彰子, 富所康志, 玉岡 晃: スタチンのアミロイド β 蛋白産生抑制のメカニズムの検討. 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 10.27, 2012
- 3) 嶺岸正治, Madepalli Lakshmana, 本木和美, 保坂 愛, 岡田尚巳, 玉岡 晃, 荒木 亘: β セクレターゼ (BACE1) の low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) による抑制的制御. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 12.14, 2012
- 4) 江草早紀, 井上由紀子, 浅見淳子, 星野幹雄, 宗田孝之, 井上高良: マウス大脳皮質聴覚野における Cadherin-6 発現の役割. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.20, 2012

3. 班会議発表

- 1) 井上高良：細菌人工染色体を解析単位とした精神・神経疾患関連遺伝子発現制御機構の解明．24-12「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」キックオフミーティング，東京，6.18, 2012
- 2) 井上高良，井上由紀子：大脳皮質機能領野の境界形成に関わる細胞・分子機序．24-12「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」班会議，東京，2.13, 2013

V. 競争的研究費

- 1) 文部科学省 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) 国際共同研究グラント：抗アミロイド治療薬剤の開発 (研究代表者 荒木)
- 3) 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (B)：マウス大脳皮質バレル領野構築に関わる細胞・分子機序の解明 (研究代表者 井上高)
- 4) 武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成：大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費：精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究 (研究分担者 井上高)
- 6) 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (C)：ヒト BAC を用いた自閉症スペクトラム患者共通遺伝的リスク因子の解析 (研究代表者 井上由)

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

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

平成 24 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、経頭蓋直流電気刺激法の臨床応用に向けたげっ歯類を対象とした基礎研究と、ヒトを対象とした応用研究が進展し、論文として採択された。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中脳・間脳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、うつ病外来患者を対象とした検討を実施し、臨床的効果を得た。また、げっ歯類を対象とした動物実験の実験系のセットアップを完了し、ハイパーソニック・サウンドに対する長期曝露が行動に及ぼす影響、ならびにハイパーソニック・エフェクトと何らかの関連をもつと考えられるラットの Ultrasound Vocalization に関わる脳内神経機構の検討を開始した。

平成 23 年 4 月に設立された、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である脳病態統合イメージングセンター (IBIC) については、部長の本田が IBIC 副センター長を併任するとともに、IBIC 分子イメージング研究部長の花川が当部の第一研究室長を併任し、IBIC における統合イメージング研究と密接に連携して研究を進展させた。

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。

なお、本田が部長着任以来、第二研究室長として研究部の運営に多大な貢献をしてこられた森本雅子室長が平成 24 年 11 月に病気のため逝去された。謹んでご冥福をお祈りいたします。

平成 25 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)	花川 隆 (併任, 本務 IBIC 分子イメージング研究部長), 森本雅子 (~ H24.11.16),
(併 任 研 究 員)	加藤孝一, 舞草伯秀 (H24.11.1 ~)
(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, 幕内充 (H24.8.1 ~), 地村弘二 (H24.11.1 ~)
(流 動 研 究 員)	Charles Sayo DaSalla (~ H24.10.31), 田中智子, 阿部十也,
(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)	相原孝次, 北佳保里, 設楽 仁, 笠原和美, 持永 新, 矢田部清美, 星野英紀, 青野武志, 藤原祐介, 細田千尋, 磯谷悠子, 山下祐一, 高澤英嗣, 緒方洋輔 (H 24.8.28 ~), 宿里充穂 (H24.10.1 ~), 西元 淳 (H24.11.19 ~), 雨宮 薫 (H25.1.1 ~), 倉重宏樹 (H25.1.1 ~)

II. 研究活動及び研究紹介

現在は、以下の研究テーマに重点的に取り組んでいる。

(1) 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 の同時計測系を用いて、脳波 α 波の時間的変動と fMRI 信号との相関を詳細に検討した。 α 波パワーの時系列変化を経験的モード分解法 (empirical mode decomposition) を用いて周期の異なる 5 つの成分に分解し、各成分と fMRI 信号との相関を詳細に検討したところ、周期が 25 秒以上 (0.04Hz 以下) の α 波パワーの緩やかな変化に対して、より特異的に中脳および視床内側部の活動が正の相関を示すことを見いだした。 この結果から頭皮上に現れる α 波パワーの時系列変化は複数の発生源を持つことが示唆され、25 秒以上の緩やかな変化成分を指標化する事によって、報酬系神経ネットワークを含む脳深部の活動状態を脳波により推定できることが示唆された。 以上のことを報告した論文が掲載決定となった。

(2) 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

計算課題の成績が、左右頭頂葉の頭頂間溝周囲を tDCS によって刺激をしたときに改善するかどうかを検討した。 その結果、左頭頂葉を陽極で、右頭頂葉を陰極で刺激したときに、有意に計算速度が増加することがあきらかになった。 この効果は、左頭頂葉を陰極で、右頭頂葉を陽極で刺激したときには全く認められなかった。 また、tDCS による成績改善の効果は、事前に同じ計算課題をもちいて実施した fMRI における頭頂葉の活性化程度の左右差によって統計的有意に推定可能であることを示した。 fMRI によってあらかじめ tDCS の効果が予測できることは、今後の臨床応用に向けて意義深い知見と考えられる。

また、tDCS は極性依存的に刺激電極直下の皮質細胞膜内外の電位を変化させることにより、運動認知機能や学習に影響を及ぼすと考えられており、加齢やさまざまな神経・精神疾患における運動・認知機能低下に対する補強手段として注目されている。 我々はこれまでに、tDCS のパーキンソン病症状に対する効果発現メカニズムを明らかにすることを目的として in vivo microdialysis を用いた検討を行ってきた。 その結果、ラットの皮質へ頭皮上から陰極 tDCS を印加することにより、線条体細胞外ドパミン濃度が増加することを明らかにした。 この現象は冒頭に述べた刺激電極直下の皮質における興奮性の変化と関連していると考えられるが、これまでに記録対象となる神経細胞の樹状突起を直接刺激する実験において報告されてきた、陽極刺激で神経発火頻度が増加し、陰極刺激では減少するという報告とは矛盾する点がある。 そこで、経皮的に直流電流を印加した場合、皮質の神経細胞の発火頻度などの興奮性がどのように変化しているかを in vivo での電気生理学的手法を用いて検討した。 その結果、皮質の頭皮上に設置した電極から陽極刺激を印可した場合だけでなく、陰極刺激を印可した場合においても、刺激電極直下の皮質における Multi Unit Activity の増加が認められた。 この結果は、これまでに in vitro の実験系などで報告されてきた、陽極刺激で神経発火頻度増加、陰極刺激で減少という報告とは矛盾する点があることから、非侵襲的に頭皮上から直流電流を印加したときは、樹状突起を直接刺激した場合と神経細胞の電気生理学的な振る舞いが異なる可能性を示唆するものと考えられる。

(3) 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中脳、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症例をさらに蓄積し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。また、STAIで計測した状態不安尺度のスコアが、脳波 α 波のパワーと統計的有意に負の相関を示すことを見だし、脳波指標が情報医療の生物学的マーカーとなり得る可能性を示した。

ハイパーソニック・エフェクトの背景にある神経メカニズムを明らかにするための1つの手がかりとして、超高周波音と報酬系神経回路とが関連するげっ歯類のUltrasonic Vocalizations (USVs)に着目した。げっ歯類は人間の可聴域を超えた高い周波数帯域の声を用いてコミュニケーションをすることが知られている。特にラットの50-kHz USVsは報酬系の活動、すなわちドーパミンの活性化によって生まれ、ラットのポジティブな状態を反映していると言われている。そこで、in vivo microdialysisの手法を用いて、あらかじめ録音しておいた50-kHz USVsをラットに聞かせたときの、側坐核からのドーパミン放出量を測定した。その結果、50-kHz USVs刺激を印加したいずれの個体も、音刺激を印可しない対照条件群に比較して、側坐核におけるドーパミン放出量の有意な上昇が見られることが、bootstrapping法により明らかになった。

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。また、脳科学関連学会連合将来構想委員会の委員を務め、日本の脳科学関連学会の意見の集約や将来構想の立案に貢献した。花川は、包括型脳科学研究支援ネットワークの実行委員会委員（病態脳科学分野代表）を務めている。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Tanaka S, Seki K, Hanakawa T, Harada M, Sugawara SK, Sadato N, Watanabe K, Honda M : Abacus in the brain : a longitudinal functional MRI study of a skilled abacus user with a right hemispheric lesion. *Frontiers in Psychology*, 3 : 315-, 2012
- 2) Takahashi M, Takeda K, Otaka Y, Osu R, Hanakawa T, Gouko M, Ito K : Event-related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: A feasibility study. *J Neuroeng Rehabil*, 9 (1) : 56-, 2012
- 3) Tsuji AB, Kato K, Sugyo A, Okada M, Sudo H, Yoshida C, Wakizaka H, Zhang MR, Saga T : Comparison of 2-amino-[3-11C]isobutyric acid and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in nude mice with xenografted tumors and acute inflammation. *Nucl. Med. Commun.*, 33 (10): 1058-1064, 2012

(2) 著 書

- 1) 仁科エミ, 河合徳枝, 本田学, 八木玲子 : 音楽・情報・脳., 放送大学教育振興会, 東京, -, 2013

(3) 総 説

- 1) 本田学 : 質感の認知 感性的質感認知への脳科学的アプローチ. *映像情報メディア学会誌*, Vol.66 (N o.5): 343-348, 2012
- 2) 本田学 : ハイパーソニックエフェクトの脳科学. *科学*, Vol.83 (N o.3): 328-340, 2013

- 3) 本田 学: 感性的質感認知の脳内機構. 生体の科学, Vol.63 (No.4): 295-303, 2012
- 4) Hanakawa T: Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SCIENCE, 17 (3): 331-335, 2012
- 5) 花川 隆: 前庭・平衡機能のイメージング研究の現状. Equilibrium Research, 71 (2): 115-119, 2012

(4) その他 (特許取得)

- 1) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 森本雅子, 八木玲子, 上野 修: 信号再生装置, 電気自動車及び記録媒体. 特許 2011-000038. 20110104. 特許 5037701 号. 20120713
- 2) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 森本雅子, 八木玲子, 上野 修: 振動体, 乗り物, 放送受信装置, 通信受信装置, 信号再生装置, 放送送信装置, 及び振動発生空間. 特願 2012-150444. 20120704.
- 3) 大橋 力, 河合徳枝, 仁科エミ, 本田 学, 前川督雄, 森本雅子, 八木玲子, 上野 修, 福島亜理子: 振動呈示装置及び方法, 振動呈示空間装置, 振動信号, 並びに記録媒体. 特願 2012-180558. 20120816.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: 人と音と脳の科学が拓く音響学の地平.. 日本音響学会 2012 年秋季研究発表会原点回帰スペシャルセッション. 長野: 20120919 - 20120921
- 2) 本田 学: 感性的質感認知へのイメージングからのアプローチ. 京都大学心の未来研究センター連携MRI 研究施設開設記念シンポジウム招待講演. 京都: 20130216
- 3) 阿部十也: 報酬が運動記憶の長期保持を改善させるメカニズム: 報酬長期効果を計算論的見地から説明する学習モデル. 第 6 回 Motor Control 研究会 (MC2012). 岡崎 (愛知県): 20120621 - 20120623
- 4) 花川 隆, 小俣 圭, Charles S. DaSalla, 星野英紀, 本田 学: 脳律動の調整に関わる神経メカニズム: 脳波と fMRI 同時計測によるアプローチ. 神経オシレーション研究会. 岡崎: 20120713

(2) 国際学会

- 1) Moriguchi H, Yoshikawa K, Shimada M, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Novel automatic off-resonance correction without field maps in spiral imaging using L1 minimization.. Proceedins of the 20th Annual Meeting of ISMRM. Melbourne, Australia: 20120505 - 20120511
- 2) Moriguchi H, Yoshikawa K, Shimada M, Urayama S, Imai Y, Honda M, Hanakawa T: Further acceleration of Partial Fourier-FOCUSS using Bunched Phase Encoding. Proceedins of the 20th Annual Meeting of ISMRM. Melbourne, Australia: 20120505 - 20120511
- 3) Yuichi Yamashita, Manabu Honda, Kazuo Okanoya, Masato Okada: Sensitivity to social context in detection of facial expression change.. IAS Research Conference 2012. Kyoto: 20121203 - 20121206

- 4) Tomoko Tanaka, Yoshikazu Isomura, Takashi Hanakawa and Manabu Honda : Effects of the transcranial direct current stimulation on multi-unit neural activities in the rat motor cortex. Neuroscience 2012. New Orleans: 20121013 - 20121017
- 5) Okada M, Tsuji AB, Kikuchi T, Wakizaka H, Okamura T, Zhang MR, Fukumura T, Kato K : In Vivo Imaging of Blood-brain Barrier Permeability with 2-Amino-[3-11C]isobutyric Acid by Positron Emission Tomography. World Molecular Imagign Congress 2012. Dublin : 20120905 - 20120908
- 6) Kikuchi T, Okada M, Okamura T, Yui J, Kato K, Fukumura T : Development of a PET Probe for Imaging of Organic Anion Transporters. World Molecular Imagign Congress 2012. Dublin: 20120905 - 20120908
- 7) Kato K, Kikuchi T, Minegishi K, Okada M, Zhang MR: Efficient 11C-methylation of a-nitroesters by milder base. 11th International Symposium on the Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds. Heidelberg: 20120909 - 20120913
- 8) Takashima-Hirano M, magata Y, Kato K : One-pot sequential reaction: simple and efficient methodology for the preapararion of 11C-labeled molecular framework. 11th International Symposium on the Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds. Heidelberg: 20120909 - 20120913

(3) 一般学会

- 1) Charles DaSalla : EEG-fMRI analysis of mu rhythm modulation during control of a brain-computer interface. 第六回 Motor Control 研究会. 愛知県岡崎市 : 20120621 - 20120623
- 2) 小俣 圭, 花川 隆, 森本 雅子, 本田 学 : 覚醒と傾眠間における状態遷移と脳活動 : EGG-fMRI 同時計測. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会. 横浜 : 20120628 - 20120630
- 3) 山下祐一, 本田学, 岡ノ谷一夫, 岡田真人 : 表情の変化の認知における文脈の影響について. 第 2 回日本情動学会. 東京 : 20121222
- 4) Abe M., Schweighofer N., Honda M., Hanakawa T. and Cohen L.G.: Reward Improves Long-Term Retention of a Motor Memory through Induction of Offline Memory Gains. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋国際会議場 : 20120918
- 5) 田中 智子, 磯村 宜和, 花川 隆, 本田 学 : 皮質運動野における multi unit activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響. Motor Control 研究会. 岡崎 : 20120621 - 20120623
- 6) 田中智子, 田中悟志, 花川隆, 小林和人, 本田学 : パーキンソン病への経頭蓋直流電気刺激応用に向けた基礎的検討. 第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス. : 20121011 - 20121013
- 7) Kazumi Kasahara, Satoshi Tanaka, Takashi Hanakawa, Atsushi Senoo, Manabu Honda : fMRI activity individual difference of the tDCS improvement in calculation. Neuro 2012. 名古屋国際会議場 : 20120918 - 20120921
- 8) 花川 隆, 代田悠一郎, 田中智子, 濱田雅, 田中悟志, 大南伸也, 設楽仁, 寺尾安生, 本田学, 花島律子, 宇川義一 : 不均一経頭蓋磁気刺激による運動野神経回路の可塑的变化誘導機序の解明. 第六回 Motor Control 研究会. 岡崎 : 20120622 - 20120623
- 9) 設楽 仁, 高岸憲二, 本田 学, 花川 隆 : 運動イメージによる TMS 誘発電位の検討 - 磁気共鳴

機能画像 (fMRI), 筋電図 (EMG), 経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いた検討 - 第六回 Motor Control 研究会, 岡崎: 20120622 - 20120623

- 10) 星野 英紀, 小俣 圭, Charles S. DaSalla, 本田 学, 花川 隆: 脳波 -fMRI 同時計測を用いた μ 波の安静時変動に関わる神経基盤の解明. 第六回 Motor Control 研究会, 岡崎: 20120622 - 20120623
- 11) 細田 千尋, 花川 隆: タッピング運動における空間・回数系列に関わる神経基盤の比較. 第六回 Motor Control 研究会, 岡崎: 20120622 - 20120623
- 12) 田中 智子, 磯村 宜和, 花川 隆, 本田 学: 皮質運動野における multi unit activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響. 第六回 Motor Control 研究会, 岡崎: 20120623
- 13) Charles S. DaSalla, 笠原 和美, 本田 学, 花川 隆: EEG-fMRI analysis of mu rhythm modulation during control of a brain-computer interface. 第六回 Motor Control 研究会, 岡崎: 20120623
- 14) 高島好聖, 間賀田康寛, 加藤孝一: ワンポット多段階 11C 標識合成法の開発. 第 5 2 回日本核医学会学術総会, 札幌: 20121011 - 20121013
- 15) 岡田真希, 辻厚至, 菊池達矢, 脇坂秀克, 岡村敏充, 張明榮, 加藤孝一: 2-Amino-[3-11C] isobutyric acid による血液脳関門の高感度 PET イメージング. 第 5 2 回日本核医学会学術総会, 札幌: 20121011 - 20121013
- 16) 鈴木千恵, 辻厚至, 加藤孝一, 菊池達矢, 須堯綾, 須藤仁美, 荒野泰, 佐賀恒夫: 5- アミノレブリン酸を使用した光線力学療法の治療効果を予測する PET プローブの開発に関する基礎的検討. 日本薬学会第 133 年会, 横浜: 20130327 - 20130330

(4) その他

- 1) 本田 学: 先端メディア技術を活用した情報医療の開発. 名古屋工業大学脳工学セミナー, 工学と脳科学の融合による精神・神経疾患医療研究の最前線, 名古屋: 20121203
- 2) 本田 学: 美と快の脳活動をいかに捉えるか. 応用脳科学コンソーシアム, 応用脳科学 R&D 研究会, 東京: 20130214
- 3) 阿部十也: システム神経科学からみた脳記憶情報処理の特徴. 高知工科大学: 20120508

3. 班会議発表

- 1) 八木玲子, 森本雅子, 本田 学, 河合徳枝, 大橋 力: 感性的質感認知に関わる報酬系神経ネットワーク活性と「うつ病」患者の状態不安尺度の関連. 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 4 回質感脳情報学領域班会議, 京都: 20120529 - 20120531
- 2) 本田 学, 森本雅子, 小俣 圭, 八木玲子: 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 4 回質感脳情報学領域班会議, 京都: 20120530
- 3) 森本雅子, 本田 学, 八木玲子, 仁科エミ, 河合徳枝, 大橋 力: 音響情報の感性的質感認知を導く超高周波振動の身体受容部位の検討. 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 4 回質感脳情報学領域班会議, 京都: 20120530

V. 競争的研究費獲得状況

科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST (研究代表者 本田 学)
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 (研究代表者 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)
鈴木謙三記念医科学応用研究財団 平成24年度助成金 (研究代表者 本田 学)
科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ (研究代表者 花川 隆)
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 (研究代表者 花川 隆)
日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C (研究代表者花川 隆)
精神・神経疾患研究開発費 (研究分担者 花川 隆)
厚生労働科科研費 障害者対策総合研究事業 (研究分担者 花川 隆)
精神・神経疾患研究開発費 若手研究グループ活動奨励研究費 (研究代表者 阿部 十也)
武田科学振興財団 研究助成金 (研究代表者 阿部十也)

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 (~ 25.3.31), 早瀬ヨネ子 (~ 24.7.31), 藤山知之 (24.4.1 ~), 有村奈利子 (25.1.1 ~)
(センター研究助手)	高山明美
(科研費研究員)	早瀬ヨネ子 (24.8.1 ~)
(科研費研究助手)	酒匂潤子, 菅野幸江, 坂本亜沙美
(研 究 生)	大輪智雄, 瀬戸裕介, 渡辺知晴 (~ 25.3.31), 西原有紀 (~ 25.3.31), 小柴満美子 (~ 25.3.31), 橋本了哉, 吉野貴恵 (24.4.1 ~)
(研究見習生)	宮下聡 (~ 25.3.31), 市川滉貴 (24.11.15 ~ 25.3.31)
(外来研究員)	山田真弓
(客員研究員)	中村俊 (~ 25.3.31), 伊丹千晶 (~ 25.3.31), 曾根雅紀 (~ 25.3.31)

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 多種多様な神経細胞がいかなる分子戦略によって生み分けられるのか？ その分子機構を、転写因子という側面から明らかにしようとしている。これまでも小脳発生において、「bHLH 型転写因子による小脳神経上皮の領域化モデル」などを提唱してきた。そして、小脳の抑制性神経細胞であるプルキンエ細胞と介在神経細胞がそれぞれ異なる前駆細胞から生み出されることを明らかにした (瀬戸)。また、小脳顆粒細胞の発生において Atoh1 の下流で働く遺伝子群を同定し、さらにその機能について解析している (大輪, 宮下)。
- 2) 小脳のオリゴデンドロサイトが中脳で生み出されることを明らかにし、その発生に関与する転写因子を同定・解析した (橋本)。コンディショナルノックアウトマウスを作製し、さらに oligodendrocyte-sphere を作って解析している。
- 3) 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。食欲上昇を伴わない遅発性肥満が認められるため、その原因について解析中である (藤山)。
- 4) ヒト自閉症に関与することが知られている機能未知の自閉症関連分子が、細胞骨格系の制御を介して神経突起伸長や神経細胞移動に関与していることを明らかにした。さらに、ノックアウトマウスが自閉症様行動を示すことから、自閉症モデルマウスとして用いることができる可能性を示した (堀, 坂本)。
- 5) 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の探索を開始した（早瀬，田谷，山田，有村，西原，吉野）．

- 6) 小脳の損傷時における損傷治癒機構について，遺伝学的リニエージ解析法を用いて調べた．小脳損傷時には，普段増殖しないバグマングリアが増殖する．運命転換があるのかどうか，調べている（増山，菅野）．

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，東京医科歯科大学で，非常勤講師として新潟大学医学部，東邦大学理学部，大阪市立大学理学部で講義を行った．また慶応大学，奈良先端科学技術大学院大学，筑波大学では外部講師として講義を行った．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・大学生 2 名（同大学の客員教授として），東京医科歯科大学の大学院生 4 名（同大学の連携教授として），山梨大学の大学院生 1 名（同大学の客員教授として）の研究指導を行った．増山は山梨大学の大学院生 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，European Journal of Neuroscience, Gene to Cells, Development 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) Terakawa YW, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T: A Sharp Cadherin-6 Gene Expression Boundary in the Developing Mouse Cortical Plate Demarcates the Future Functional Areal Border. Cereb Cortex, 2012.

(2) 著書

- 1) Hoshino M, Seto Y, Yamada M: Specification of cerebellar and precerebellar neurons. Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders, Springer, Netherlands, 75-87, 2012.
- 2) 田谷真一郎, 星野幹雄: 培養皿上の成熟神経細胞への遺伝子導入．実験医学別冊 目的別で選べる遺伝子導入プロトコール，羊土社，東京，131-136, 2012.

(3) 総説

- 1) Hoshino M: Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain. Dev Growth Differ, 54 (3): 317-326, 2012.
- 2) Hori K, Hoshino M: GABAergic neuron specification in the spinal cord, the cerebellum and the cochlear nucleus. Neural Plast, (2012): Article ID 921732-11pages, 2012.

(4) その他

- 1) 瀬戸裕介: 若手神経発生研究者の育つ場所 第 5 回神経発生討論会．実験医学，30 (11): 1828-

1830, 2012.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M: Neuron subtype specification in the cerebellum. Joint symposium between Max Planck Institute and National Center of Neurology and Psychiatry. Munich, Germany, 10.3-5, 2012. (招待講演)
- 2) Hoshino M: Analysis of a rat model for human temporal lobe epilepsy. International Synapse Research Workshop 2012, Okazaki, Japan, 11.8-9, 2012. (招待講演)

(2) 国際学会

- 1) Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Minaki Y, Kumai M, Hamaguchi A, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M: Transcriptional regulation of the diversity of cerebellar GABAergic neurons. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience's 42nd annual meeting. New Orleans, USA, 10.13-17, 2012.

(3) 一般学会

- 1) 藤山知之, 星野幹雄: Ptf1a 遺伝子改変マウスを用いた視床下部の発生および機能の解析. 平成24年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ. 仙台, 7.24-27, 2012.
- 2) Hori K, Taya S, Nishioka T, Kumanogoh H, Kaibuchi K, Hoshino M: Characterization of a novel Autism-related gene in the CNS development. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9.18-21, 2012.
- 3) 藤山知之, 早瀬ヨネ子, 長岡麻衣, 熊ノ郷晴子, 柳川右千夫, マグヌソン マーク, 小幡邦彦, 田中智宏, 伊村明浩, 船戸弘正, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: A genetic analysis of hypothalamic development and function using Ptf1a-cre & Ptf1a-flox mice. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9.18-21, 2012.
- 4) 瀬戸裕介, 中谷智哉, 増山典久, 皆木康子, 熊井実, 濱口晶子, 川口義弥, 池田一裕, 竹林浩秀, 石渡信一, 尾野雄一, 星野幹雄: Temporal identity transition of GABAergic neural precursors in embryonic cerebellum. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9.18-21, 2012.
- 5) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 貝淵弘三, 星野幹雄: 小脳発達制御因子 Atoh1 の結合分子の網羅探索および機能解析. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9.18-21, 2012.
- 6) 中尾啓子, 伊丹千晶, 山田真弓, 木村文隆: Electrophysiological and neurochemical analyses of neurons in the developing barrel cortex following in utero gene-transfer directed to the medial ganglionic eminence. 第35回日本神経科学大会. 名古屋, 9.18-21, 2012.
- 7) Taya S, Owa T, Nishioka T, Kaibuchi K, Hoshino M: Roles of Atoh1 and Atoh1-interacting molecules in cerebellar development. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12.11-14, 2012.
- 8) Hori K, Taya S, Nishioka T, Kumanogoh H, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Kaibuchi K, Hoshino M: Characterization of the molecular function for a novel Autism-related gene in the CNS development. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡, 12.11-14, 2012.
- 9) Fujiyama T, Nagaoka M, Kumanogoh H, Hayase Y, Funato H, Tanaka T, Imura A, Yanagawa Y, Magnuson M, Obata K, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: A genetic analysis of hypothalamic development and function using Ptf1a-genetically modified mice. 第35回日本

分子生物学会年会, 福岡, 12.11-14, 2012.

- 10) 堀啓, 田谷真一郎, 西岡朋生, 熊ノ郷晴子, 安部学, 山崎真弥, 崎村健司, 貝淵弘三, 星野幹雄: 新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解明. 第6回神経発生討論会. 和光, 3.14-15, 2013.
- 11) Fujiyama T, Nagaoka M, Kumanogoh H, Hayase Y, Funato H, Tanaka T, Imura A, Yanagawa Y, Magnuson M, Obata K, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: A genetic analysis of hypothalamic development and function using Ptf1a-genetically modified mice. 第6回神経発生討論会. 和光, 3.14-15, 2013.
- 12) Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue Y, Inoue T, Fujiyama T, Yamada M, Magnuson M, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M: Temporal identity transition of cerebellar GABAergic neuron progenitors. 第6回神経発生討論会. 和光, 3.14-15, 2013.
- 13) 橋本了哉, 増山典久, 川口 義弥, 秋山治彦, 星野幹雄: Sox9 controls oligodendrocyte differentiation in the cerebellum and the midbrain. 第6回神経発生討論会. 和光, 3.14-15, 2013.

(4) セミナー等

- 1) Hoshino M: Molecular strategy to produce distinct types of neurons in the cerebellum and dorsal telencephalon. 理研 BSI, 4.26, 2012.
- 2) 星野幹雄: 「小脳・後脳背側から生まれる神経細胞の個性獲得の分子機構」慶応大学医学部, 6.1, 2012.
- 3) 星野幹雄: 「小脳・後脳背側から生まれる神経細胞の個性獲得の分子機構」大阪市立大学理学部, 7.17-18, 2012.
- 4) 星野幹雄: 「神経細胞の多様性獲得の分子機構」, 「小脳神経細胞の個性獲得の分子機構」奈良先端科学技術大学院大学, 11.15-16, 2012.
- 5) 星野幹雄: 「小脳神経前駆細胞の時空間形質の制御による神経細胞多様化の分子戦略」新潟大学医学研究科, 1.30, 2013.
- 6) Hoshino M: Molecular machinery to produce various types of neurons. Roles for the transcription factor, Ptf1a. 筑波大学医学部, 2.7, 2013.

3. 班会議発表

- 1) 堀啓, 星野幹雄: 新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解明. 精神・神経疾患研究開発費「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」(主任研究者 星野幹雄)平成24年度キックオフミーティング. 東京, 6.18, 2012.
- 2) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 山田真弓, 星野幹雄: てんかん自然発症ラットの原因遺伝子の同定と機能解析. 精神・神経疾患研究開発費「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」(主任研究者 星野幹雄)平成24年度班会議. 東京, 2.13, 2013.
- 3) 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24年度夏の班会議. 仙台, 7.24, 2012.
- 4) 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 24 年度冬の班会議. 鎌倉, 12.15-16, 2012.

- 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 「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」 (主任研究者 一戸紀孝) 平成 24 年度班会議. 東京, 12.27, 2012.

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野)
研究課題名「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 星野幹雄)
- 2) 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金 (研究助成)
研究課題名「細胞表面認識分子による神経回路網形成の分子機構と新規てんかんの発症機構の解明」 (研究代表者 星野幹雄)
- 3) 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)
研究課題名「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 星野幹雄)
- 4) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)
研究課題名「小脳における各種神経細胞の個性獲得の分子機構」 (研究代表者 星野幹雄)
- 5) 学術研究助成基金助成金 挑戦的萌芽研究
研究課題名「神経細胞移動の分子機構の解明とてんかんモデルマウスの開発」 (研究代表者 星野幹雄)
- 6) 精神・神経疾患研究開発費
研究課題名「精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究」 (主任研究者 星野幹雄)
- 7) 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)
研究課題名「てんかんモデルラットを用いたてんかん発症の分子機構の解明」 (研究代表者 田谷真一郎)
- 8) 精神・神経疾患研究開発費
研究課題名「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」一戸班 (分担研究者 田谷真一郎) 分担研究課題名「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」
- 9) 科学研究費補助金 若手研究 (B)
研究課題名「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 堀啓)
- 10) 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C)
研究課題名「光刺激操作を用いた内発性動作における基底核—運動前野ネットワークの機能解析」 (研究代表者 有村奈利子)
- 11) 科学研究費補助金 研究活動スタート支援
研究課題名「Ptfla 遺伝子改変マウスを用いた視床下部の発生および機能の解析」 (研究代表者 藤山知之)
- 12) 科学研究費補助金 特別研究員奨励費
研究課題名「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 山田真弓)

9. 微細構造研究部

I. 研究部の概要

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、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関連領域（「社会脳」）に重きを置いている。

（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, 佐々木哲也(4.1～), 川口将史(4.1～), 阿部央(1.21～3.31)
（科研費研究員）	中垣慶子, 宮川尚久
（センター研究助手）	桑島靖子
（科研費研究助手）	鈴木貴子, 真鍋朋子(4.3～)
（客員研究員）	渡我部昭哉, 谷利樹, 浅野義哉(～3.31), 川合伸幸, 横山ちひろ(～3.31), Manoj Kumar Eradath(10.5～)
（研 究 生）	中神明子, 安江みゆき(6.1～), 青井宏論(～3.31)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 自閉症に関わる神経回路の解析と生体内で線維連絡を解析する手法の開発

（担当者）一戸紀孝

霊長類の生体内で、蛍光色素を用いて線維結合を確認する事を発見した。この事を用いて、物体の認識には、早くて粗いシステムと、遅くて精緻なシステムがある事を証明した（Scientific Reports, 2012, Nature Publishing Group）。この手法は、生体で行えるので、結合のある脳領域から記録を取る事を可能にし、脳内線維連絡の意味を明らかにする強力なツールとなると考えられた。プレスリリースを行い日経産業新聞、科学新聞、種々のブログなどで取り上げられた。Nature Asia-Pacific で Current Topics としても取り上げられた。

2) 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, 安江みゆき, 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おり、母体への投与を行い生まれた仔を非投与群と比較した。結果、投与群は他者への注意が少なく、非投与群とは異なり、他者のいるいないに関わらず call の性状を、変化させない事が分かり、自閉的な行動を示す事が分かった。P0 で投与群/非投与群を比べてみると、自閉症関連遺伝子が多数減少している事がわかり、霊長類

の世界初の自閉症モデルの作成に成功したと考えられる。これから、バイオマーカー、創薬へと移行する予定である。

3) 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, 真鍋朋子, 谷利樹 (客員), 一戸紀孝

本年度は自閉症に関わるミラーニューロンをマーモセットの運動前野から見いだした。前年に見いだした上側頭溝側頭葉における, 他者がエサを取っている動作中に活動する領野にトレーサーを注入して, 前頭葉に蛍光スポットを見いだして, その部位から電気記録を行った所, 他者の運動のみならず, 自己のエサをとる行動中にも活動するという, いわゆるミラーニューロンを見いだす事ができた。ミラーニューロンは自閉症への関与が強く疑われているので, その障害, 特性の検討等を進めて, 自閉症の hotspot のような部位を見いだしたい。また, 他には前年度に続き, 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), 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。これらは, 自閉症のバイオマーカーとなると考えられる。

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

(担当者) 佐々木哲也, 青井宏論, 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領野よりも, 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, 上記の領野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, すでにウィルスによる導入による機能解析の準備に入っている。

5) 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。須藤は, この神経結合において重要な役割をす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。また, 小脳に異常のある動物も見いだした。

6) ウィルスの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, 真鍋朋子, 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ィルスにコードさせ, 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来ている。

III. 社会的活動

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。早稲田大学の客員教授として講義を行った。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。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, Nakahara H: Learning to Simulate Others' Decisions. *Neuron*, 74 (6): 1125-1137, 2012
- 2) Watakabe A, Hirokawa J, Ichinohe N, Ohsawa S, Kaneko T, Rockland KS, Yamamori T: Area-specific substratification of deep layer neurons in the rat cortex. *J Comp Neurol.*, 520 (16): 3553-3573, 2012
- 3) Kurotani T, Miyashita T, Wintzer M, Konishi T, Sakai K, Ichinohe N, Rockland KS: Pyramidal neurons in the superficial layers of rat retrosplenial cortex exhibit a late-spiking firing property. *Brain Struct Funct.*, 218 (1): 239-254, 2012
- 4) Hiroki Terashima, Haruo Hosoya, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe, Masato Okada: Sparse coding of harmonic vocalization in monkey auditory cortex. *Neurocomputing*, 103: 14-21, 2012
- 5) Noritaka Ichinohe, Elena Borra, Kathleen S. Rockland: Distinct Feedforward and Intrinsic Neurons in Posterior Inferotemporal Cortex Revealed by in Vivo Connection Imaging. *Scientific Reports*, 2: 934, 2012
- 6) Oga T, Aoi H, Sasaki T, Fujita I, Ichinohe N: Postnatal development of layer III pyramidal cells in the primary visual, inferior temporal, and prefrontal cortices of the marmoset. *Front. Neural Circuits*, 7: 31, 2012
- 7) 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.*, 122 (1): 72-80, 2012
- 8) Araki W, Oda A, Motoki K, Hattori K, Itoh M, Yuasa S, Konishi Y, Shin RW, Tamaoka A, Ogino K: Reduction of β -amyloid accumulation by reticulon 3 in transgenic mice. *Curr Alzheimer Res.*, 10 (4): 252-257, 2013
- 9) Hanazono G, Tsunoda K, Kazato Y, Suzuki W, Tanifuji M: Functional topography of rod and cone photoreceptors in macaque retina determined by retinal densitometry. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci., 53 (6): 2796-2803, 2012

- 10) Miyakawa N, Katsumata N, Blake DT, Merzenich MM, Tanifuji M: High-density multielectrode array with independently maneuverable electrodes and silicone oil fluid isolation system for chronic recording from macaque monkey. J Neurosci Methods., 211 (1): 114-124, 2012
- 11) Miyakawa N, Katsumata N, Blake DT, Merzenich MM, Tanifuji M: High-density multielectrode array with independently maneuverable electrodes and silicone oil fluid isolation system for chronic recording from macaque monkey. J Neurosci Methods, 211 (1): 114-124, 2012
- 12) Kawaguchi M, Sugahara Y, Watanabe T, Irie K, Ishida M, Kurokawa D, Kitamura S, Takata H, Handoh IC, Nakayama K, Murakami Y: Nervous system disruption and concomitant behavioral abnormality in early hatched pufferfish larvae exposed to heavy oil. Environ Sci Pollut Res Int., 19 (1): 2488-2497, 2012
- 13) Hirano K, Kaneko R, Izawa T, Kawaguchi M, Kitsukawa T, Yagi T: Single-neuron diversity generated by Protocadherin- β cluster in mouse central and peripheral nervous systems. Front Mol Neurosci.5:90, 2012

(2) 著書

(3) 総説

(4) 特許・出願

- 1) 長谷川功, 宮川尚久, 澤畑博人, 川寄圭介, 鈴木隆文, 神谷之康, 間島慶: 「局所フィールド電位と皮質脳波の同時計測による意思伝達支援装置」. 特願 2012-240965. 10.31, 2012

(5) その他

- 1) 一戸紀孝: 今さら聞けないオプトジェネティクス入門. 日本生理学雑誌 第74巻6号, 284, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 宮川尚久, 坂野拓, 鈴木航, 一戸紀孝: Spatial tuning of sound location is altered with visual input in the lateral belt region of marmoset. 第90回日本生理学会大会, 東京, 3.28, 2012

(2) 国際学会

- 1) 宮川尚久, 坂野拓, 鈴木航, 一戸紀孝: Face and voice processing in marmoset temporal neural circuit. 第43回生理研国際シンポジウム, 岡崎, 11.1, 2012
- 2) Wataru SUZUKI, Taku BANNO, Naohisa MIYAKAWA, Kazuhisa SAKAI, Toshiki TANI, Noritaka ICHINOHE: Visual response to 'action of others' in the superior temporal sulcus in marmoset monkey. Society for Neuroscience, New Orleans, 10.14, 2012
- 3) Tomoyuki Namima, Masaharu Yasuda, Taku Banno, Hidehiko Komatsu: Effect of luminance contrast on the color selective responses in the inferior temporal cortex neurons of the

macaque monkey. APCV 2012, Incheon, Korea, 7.13, 2012

- 4) Takayuki Sato, Ryuzaburo Nakata, Taku Banno, Narihisa Matsumoto: PrimFace : Face database of non-human primates. 第 43 回生理研国際シンポジウム, 岡崎, 11.1, 2012

(3) 一般学会

- 1) 中神明子, 一戸紀孝, 川合伸幸: マーモセットの生後初期における音声発達. 日本動物心理学会 第 72 回大会, 兵庫, 5.12, 2012
- 2) F Suto, N Osumi, N Ichinohe: Plexin-A4 regulates the development of topographic connection in the amygdaloid circuits. 第 45 回日本発生生物学会 第 64 回日本細胞生物学会 合同大会, 神戸, 5.30, 2012
- 3) 坂野拓, 鈴木航, 宮川尚久, 谷利樹, 一戸紀孝: What are the objects made of: Exploring cortical mechanism of material perception in primate brain. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 4) 境和久, 谷利樹, 坂野拓, 宮川尚久, 鈴木航, 鈴木貴子, 一戸紀孝: Connections of areas around the superior temporal sulcus (STS) in the marmoset. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.21, 2012
- 5) 鈴木航, 坂野拓, 宮川尚久, 谷利樹, 一戸紀孝: Neural responses to other's action in the superior temporal sulcus of marmoset monkey. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.21, 2012
- 6) 中神明子, 一戸紀孝, 川合伸幸: Developmental changes of vocalization of common marmoset infants in isolation from their parents. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.21, 2012
- 7) 一戸紀孝, 小賀智文, 藤田一郎: Spinogenesis, Pruning and Changes of Dendritic Morphology of Postnatal Developing Common Marmoset Cerebral Cortex. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.21, 2012
- 8) 宮川尚久, 坂野拓, 鈴木航, 一戸紀孝: マーモセット聴覚野ラテラルベルト領域神経細胞における声の音源位置表現は顔動画の偏向視覚入力により修飾される. 第 90 回日本生理学会大会, 東京, 3.28, 2013
- 9) 波間智行, 安田正治, 坂野拓, 小松英彦: Comparison of the effect of luminance contrast on the neural responses between the anterior and posterior color selective regions in monkey inferior temporal cortex. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 10) 佐々木哲也, 山森哲雄: Morphological Heterogeneity of Dendritic Spines in Marmoset Neocortex. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.19, 2012
- 11) 川口将史, 柴田淳也, 川西亮太, 曾我部篤, 大森浩二, 松本浩司, 村上安則: カワヨシノボリの求愛行動を制御する神経基盤の解析. 第 83 回日本動物学会, 大阪大学豊中キャンパス: 9.13, 2012
- 12) 川口将史, 塚野清人, 獵山直也, 新居由佳子, 鈴木賢一, 高田裕美, 村上安則: 脊椎動物における小脳神経回路の起源. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.20, 2012
- 13) 豊田峻輔, 川口将史, 遠山知子, 岡野正樹, 小田昌明, 小林俊寛, 平山晃斉, 平林敬浩, 八木健: クラスター構造依存的なプロモーター DNA メチル化はプロトカドヘリン遺伝子クラスター内のアイソフォーム発現の分配を制御する. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.19, 2012
- 14) 藤井秀太: Notch シグナルによる細胞の多能性と分化の制御. 第 35 回日本分子生物学会年会ワー

クシヨップ 3W9, 博多, 12.13, 2012

- 15) 藤井秀太: Direct activation and indirect repression of *Cdkn1c/p57^{Kip2}* transcription by Notch signalling in cycling progenitors of the developing chick retina. 第 35 回日本分子生物学会年会ポスターセッション 3P-15-c: 発生・細胞・組織分化, 博多, 12.13, 2012

(4) 研究集会 (ワークショップ)

- 1) 藤井秀太: Direct activation and indirect repression of *Cdkn1c/p57^{Kip2}* transcription by Notch signalling in cycling progenitors of the developing chick retina. 第 7 回 Notch シグナル研究会口頭, 国立遺伝学研究所 (三島), 2.14, 2013
- 2) 藤井秀太: Direct activation and indirect repression of *Cdkn1c/p57^{Kip2}* transcription by Notch signalling in cycling progenitors of the developing chick retina. 第 7 回 Notch シグナル研究会ポスター, 国立遺伝学研究所 (三島), 2.14, 2013

3. 班会議発表

- 1) 一戸紀孝: 顔認知・他者認知の機能構造的アーキテクチャー. 新学術領域研究「学際的研究による顔認知メカニズムの解明」2012 年度 冬の班会議 (最終班会議), 沖縄, 1.13, 2013
- 2) 鈴木航, 坂野拓, 宮川尚久, 一戸紀孝: マーモセットのミラーニューロンシステムを含んだ側頭葉-前頭葉ネットワークにおける質感情報処理. 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 第 5 回質感脳情報学 領域班会議, 東京, 1.29, 2013
- 3) 一戸紀孝, 鈴木航, 宮川尚久, 坂野拓: コモンマーモセットのミラーニューロン. 第 2 回日本マーモセット研究会大会, 東京, 2.27-2.28, 2013

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“社会的は顔認知”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. 研究活動及び研究紹介

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)
(流動研究員)	浅野弘嗣, 古田島浩子
(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) 出島玲子(研究事務補助, 所長室)
(客員研究員)	高松 研(東邦大学医学部), 中嶋一行(創価大学工学部), 井上和秀(九州大学大学院薬学研究院), 奥野孝枝(山梨大学大学院医学工学総合研究部)

II. 研究活動及び研究紹介

1) *SHANK3* 遺伝子異常に基づく発達障害の神経病態に関する研究

自閉症スペクトラム障害(ASD)をはじめとする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 intron10 から N 末側欠失 *SHANK3* アイソフォームが発現していることを見だし、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 Cre/LoxP システムを用いて本アイソフォームのコンディショナルノックアウトマウスを作製した。一方、本アイソフォームの一次配列構造は全長 *SHANK3* とほぼ同じであることから、本アイソフォームに対する特異的なプローブや抗体の作製は極めて困難であり発現情報は全くない。そこで、疾病研究第六部の井上高良室長らのグループと共同で、本アイソフォームの発現を GFP を用いて可視化したトランスジェニックマウスを作製した。これまでに、Peça らは本アイソフォームと構造が酷似している N 末側欠失 *SHANK3* アイソフォームが、ASD の病態に深く関わることを Nature 誌に報告している。今後、*SHANK3* アイソフォームの発現ならびに機能解析を通して、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(胎生 13.5 日目)に発達神経毒であるバルプロ酸に暴露されたマウス(発達障害モデルマウス)において、生後の脳発達過程(生後 1 日齢, 1 週齢, 2 週齢, 3 週齢, 4 週齢, 12 週齢)の脳皮質におけるミクログリア機能分子(炎症性サイトカインやケモカイン等)の発現変動を定量 PCR 法を用いて検討した結果, CXCR4 や CCL5 (Rantes) 等複数のケモカインで正常発達マウスと異なる結果を得た。今後, これらのケモカインの脳発達過程における機能を解明するとともに, 発達障害の発症・進行に対する影響を検討する。

3) 新生児マウスにおける行動解析法の確立

現在, 神経研究所においては新生児マウスに対する行動解析法はほとんど確立されていない。そこで, 本年度, 新生児マウスが幼若マウスへと発達する過程における運動, 感覚, 情動, 社会性を評価できる行動解析法を確立した。運動機能の評価法として, 生後 1 週齢から 2 週齢のマウスにおけるクリフアポイダンス試験や起き上がり試験(姿勢反射), 逆走地性試験(平衡感覚), また, 生後 3 週齢から 4 週齢のマウスにおけるハングワイヤ試験(運動機能)やグリップストレンクス試験(握力)を確立した。また, 感覚(痛覚)の評価法として, 生後 3 週齢から 5 週齢のマウスにおけるホットプレート試験を確立した。さらに, 4 週齢以降のマウスにおいて, 不安行動等情動の評価法としてオープンフィールド試験や高架式十字迷路試験, 社会性の評価法として 3-ボックス型社会性試験法を確立した。これらの試験法の有効性は, バルプロ酸の胎生期曝露による発達障害モデルマウスを用いて確認した。今後 *Shank3* 遺伝子改変マウスを用いて行う病態の原因となる神経回路を特定する研究において, 行動解析は極めて有効な評価法となることが期待できる。

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)

日本神経化学会元理事長

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(会長)

グリア研究会(幹事)

(内野茂夫)

日本神経精神薬理学会 (評議員)

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) 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
- 2) Katayama T, Kobayashi H, Okamura T, Yamasaki-Katayama Y, Kibayashi T, Kimura H, Ohsawa K, Kohsaka S, Minami M. : Accumulating Microglia Phagocytose Injured Neurons in Hippocampal Slice Cultures : Involvement of p38 MAP Kinase. *PLoS One*. 7 (7) : e40813, 2012
- 3) Ichimiya T, Yamamoto S, Honda Y, Kikuchi R, Kohsaka S, Nakajima K. : Functional down-regulation of axotomized rat facial motoneurons. *Brain Res*. 1507: 35–44, 2012
- 4) Gonda Y, Andrews WD, Tabata H, Namba T, Parnavelas JG, Nakajima K, Kohsaka S, Hanashima C, Uchino S : Robo1 regulates the migration and laminar distribution of upper-layer pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Cereb Cortex* 23: 1495-1508, 2013

(2) 著 書

なし

(3) 総 説

- 1) Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, Kohsaka S. : Purinergic receptors in microglia : Functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors. *GLIA* 61(1):47-54, 2013
- 2) Uchino S, Waga C : *SHANK3* as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain Dev* 35 : 106-110, 2013

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

なし

(2) 国際学会

- 1) Kotajima H, Nakamura Y, Tsuchiya A, Suzuki E, Uchino S, Kohsaka S: Ethopharmacological and gene expression analyses in the mouse in response to prenatal exposure to valproic acid. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry/The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Japan, 9. 30, 2012
- 2) Yamamoto S, Kohsaka S, Nakajima K. : Analysis of signaling mechanism for M-CSF-dependent microglial proliferation. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, 9.29-10.2, 2012
- 3) Takezawa Y, Kohsaka S, Nakajima K. : Ability of glial cells to serve as energy supplier to

neurons. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, 9.29-10.2, 2012

- 4) Kenji S, Kohsaka S, Nakajima K.: Involvement of nitric oxide in inducing interleukin-1 β in microglia. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, 9.29-10.2, 2012
- 5) Kikuchi R, Hirano M, Kohsaka S, Nakajima K.: Response of facial motoneurons to insult. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. Kobe, Japan, 9.29-10.2, 2012

(3) 一般学会

- 1) 榎田裕子, Andrews WD, 田畑秀典, 難波隆志, Parnavelas JG, 仲嶋一範, 高坂新一, 内野茂夫, 花嶋かりな: The role of Robo1 in the morphological development of cortical upper-layer pyramidal neurons. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会, 神戸, 5. 28, 2012
- 2) 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: ニューロン・ミクログリア機能相関に基づいた自閉症スペクトラム障害の神経病態の解析. 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ, 仙台, 7. 26, 2012
- 3) 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: ニューロン・ミクログリア機能相関に基づいた脳発達障害の神経病態の解析. 第14回応用薬理シンポジウム, 甲府, 9. 4, 2012
- 4) 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の促進と記憶形成能力との関係性の解析. 第35回日本神経科学会, 名古屋, 9. 19, 2012
- 5) 菊池麗香, 高坂新一, 中嶋一行: ラットの顔面神経傷害時における抑制性ニューロン/シナプスの変化. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 6) 山本伸一, 高坂新一, 中嶋一行: ラット顔面神経傷害時のミクログリアの増殖におけるセルサイクル関連タンパク質の役割. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 7) 松下雄一, 高坂新一, 中嶋一行: ミクログリアによる GDNF の産生/分泌の調節. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 8) 斎藤丈博, 高坂新一, 中嶋一行: ラット大脳皮質の傷害に対するミクログリアの応答性. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.18, 2012
- 9) 竹澤洋亮, 高坂新一, 中嶋一行: 傷害された末梢神経系でのエネルギー代謝におけるグリア細胞の役割. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 9.19, 2012
- 10) 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: ニューロン・ミクログリア機能相関に基づいた脳発達障害の神経病態の解析. 第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会, 宇都宮, 10. 20, 2012

(4) その他

- 1) 内野茂夫: 脳の機能を担う役者達 —神経細胞とグリア細胞—. 世界脳週間, 桐朋学園(東京), 6. 15, 2012

3. 班会議発表

- 1) 内野茂夫, 古田島浩子: 生後発達から成体における情動関連回路の形成・調節機構の検討. 厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究」(主任研究者山田光彦) 平成 24 年度班会議, 東京, 6. 26, 2012
- 2) 内野茂夫, 古田島浩子: 生後発達から成体における情動関連回路の形成・調節機構の検討. 厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費「気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究」(主任研究者山田光彦) 平成 24 年度班会議, 東京, 12. 17, 2012
- 3) 内野茂夫, 古田島浩子: 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・神経疾患研究開発費「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」(主任研究者一戸紀孝) 平成 24 年度班会議, 東京, 12. 27, 2012

V. 競争的研究費獲得状況

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

「疾患関連創薬バイオマーカー探索研究」研究分担者 (高坂新一)

厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業

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

厚生労働省精神・神経疾患研究開発費

「児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤」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

「気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究」研究分担者 (内野茂夫)

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。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。

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」）の延長プロジェクトである、「多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験」が採択され、NCNP病院、TMCの関連部局との連携のもと、無事にOCHのFirst in human試験を開始できたことである（健常者15例で試験終了）。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。NMOに対する抗IL-6受容体抗体治療（共同研究）、MS患者糞便を用いた腸内細菌叢メタゲノム解析プロジェクト（文部科学省基盤S）も順調に発展した。「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を支えられている。また研究者以外の技術員、事務支援スタッフの献身的な貢献なしには現在の研究は考えられない。この場を借りて心より御礼を申し上げます。

（部 長）	山村隆
（室 長）	三宅幸子, 荒浪利昌, 大木伸司
（流動研究員）	小澤智子, 中村雅一, Benjamin JE Raveney
（外来研究補助員）	古澤雅子, 石田直子, 岩本智子（6/12～6/30）, 平川泰子（8/6～）
（科研費研究員）	千葉麻子, 水野美歩, 山口広美, 任海千春, 佐賀亮子
（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）, 佐藤和貴郎（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）, 佐久間啓（東京都医学総合研究所）
（研 究 生）	門脇 淳, 松岡貴子, 雑賀玲子, 松井尚子（6/18～7/13）, 林絵利（2/1～）
（研究見習生）	なし

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ミクログリアと神経炎症に関連する研究を進めた。

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てきたが、本年度は病院、TMCとの連携のもとに健常者を対象としたFirst in

Human 試験を実施し、治療効果を評価するバイオマーカーの探索を進めた。

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：

荒浪室長と松岡研究員は、荒木学博士を中心とする病院神経内科と共同で、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の発症機序に関する免疫学的解析を進めている。前年度より抗 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て来たが、第一例について報告するとともに (Modern Rheumatology 掲載)、合計 5 例について長期投与の結果を整理することができた。

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) を推進した。

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 (PLOS ONE 掲載)。

Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

東京大学、島根大学、順天堂大学、大阪大学の医学部大学院生の研究指導にあたった。山村は早稲田大学大学院理工学部客員教授、千葉大学医学部客員教授を務めた他、島根大学医学部で講義を行った。三宅は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、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 9 日には、特定非営利活動法人 MS キャビンとの共催で「第 9 回多発性硬化症・視神経脊髄炎フォーラム」を開催した (六本木アカデミーヒルズ 49)。「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 月に発刊した。またドイツ Springer 社の依頼を受けて、「Multiple Sclerosis Immunology」(編集 Takashi Yamamura & Bruno Gran) の出版を企画した。

マスコミ関係：

■ ラジオ NIKKEI 医学講座 自己免疫疾患の診断と治療 (山村 H24.11.1 放送)

■ 多発性硬化症髄液で増加する CCR2+CCR5+ T 細胞に関する共同通信の報道 (東奥日報、埼玉新聞、中国新聞、静岡新聞など H24.11 月上旬掲載)

- 日経メディカル 臨時増刊 Medical Special 特集 unmet medical needs 専門医に聞く .State of arts 多発性硬化症 (山村 H24.11.29)
- Medical Tribune Vol 45 No.51 pp 24-25 特別企画 多発性硬化症の新しい治療薬「フィンゴリモド」座談会 (司会山村)
- 日本経済新聞夕刊 多発性硬化症, 悪化促す蛋白質特定 . (H25.2.22) 日経産業新聞 朝刊 国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症の症状悪化 原因たんぱく特定 (H25.2.25)
- 化学工業新聞 朝刊 国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症の創薬標的 炎症促す蛋白質特定 (H25.2.25)
- W. マイナビニュース NCNP, 「多発性硬化症」発症の仕組みを解明・病態改善の手がかりを発見 (H25.2.25)
- YAHOO ニュース JAPAN NCNP, 「多発性硬化症」発症の仕組みを解明・病態改善の手がかりを発見 (H25.2.25)
- 読売新聞 多発性硬化症 改善へ道筋 NCNP 研究グループ (H25.3.19)
- livedoor' NEWS NCNP, 「多発性硬化症」発症の仕組みを解明・病態改善の手がかりを発見 (H25.2.25)

医療関係：

- CIDP/MMN 診療ガイドライン作製委員会委員 (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、抗インテグリン抗体等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難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験」：山村（代表）、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等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「免疫性神経

疾患に関する調査研究」班（楠班）：山村（分担）

- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（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「精神神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究」（功刀班）：山村（分担）
- 精神・神経疾患研究開発費「死後脳が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」（有馬班）：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

- Handling 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）
- 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。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T: Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheum* [epub ahead of print], 2012
- 2) Kawazoe T, Araki M, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Yamamura T, Wakakura M, Murata M: new-onset type 1 diabetes mellitus and anti-aquaporin-4 antibody positive optic neuritis associated with type 1 interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 51: 2625-2629, 2012
- 3) Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T: CCR2+CCR5+ T cells produce matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J. Immunol.* 189: 5057-5065, 2012
- 4) Ayzeberg I, Kleiter I, Schroder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R: Interleukin-6 receptor blockade in neuromyelitis optica patients non-responsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 70: 394-397, 2013
- 5) Raveney BJE, Oki S, Yamamura T: NR4A2 orchestrates pathogenic Th17 development and initiates autoimmune inflammation. *PLOS ONE* 8: e56595, 2013

(2) 著 書

- 1) Oki S, Raveney JE, Doi Y, Yamamura T: Versatile orphan nuclear receptor NR4A2 as a promising molecular target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Chemibiomolecular Science. At the frontier of chemistry and biology. The Uehara Memorial Foundation Symposium-2011*. Springer. pp 193-200, 2012
- 2) Miyake S, Yamamura T: Ghrelin suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Ghrelin in Health and Disease. Contemporary Endocrinology Volume 10*, Springer. pp 257-266, 2012
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) の診断 - 総論. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp2-5, 2012
- 4) 山村 隆: 外来診療の考えかた. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp36-40, 2012
- 5) 山村 隆: 外来治療, 入院治療の判断, 退院のタイミング. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp43-44, 2012
- 6) 山村 隆: 治療効果の評価, 判定. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp45-46, 2012
- 7) 山村 隆: 経口ステロイドの使い方. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp53-55, 2012
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) の入院治療. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp140-141, 2012
- 9) 千原典夫, 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) の治療. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp181-187, 2012
- 10) 山村 隆: 海外における治療の現状. *多発性硬化症診療のすべて* (編集: 山村 隆) 診断と治療社. pp190-191, 2012
- 11) 佐藤和貴郎, 山村 隆: MS の免疫学オーバービュー. *現在の到達点と展望. 多発性硬化症 (MS)*

- と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床 (編集: 藤原一男) 医薬ジャーナル社 . pp 24-32, 2012
- 12) 山村 隆: 動物モデルからみた病因・病態 . 多発性硬化症の病態と診断 . 病因・病態をめぐって . アクチュアル脳・神経疾患の臨床 . 最新アプローチ多発性硬化症と視神経脊髄炎 . pp 146-149, 2012
 - 13) 山村 隆: 千原典夫, 荒木 学, 荒浪利昌: 神経免疫学の展開 . 一視神経脊髄炎 (NMO) の免疫病態と治療 . 免疫学 Update. 一分子病態の解明と治療への展開一 (編集: 審良静男, 熊ノ郷 淳, 竹田潔) pp 225-230, 南山堂 (東京) 2012
 - 14) 山村 隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎 . 免疫・アレルギー疾患の分子標的と治療薬事典 (編集 田中良哉) pp 242-243, 羊土社 (東京) 2013
 - 15) 三宅幸子: 自己免疫反応の誘導と制御 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 215-224, 2012
 - 16) 荒浪利昌: 多発性硬化症 (MS) の免疫病態 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 206-214, 2012
 - 17) 荒木 学: 多発性硬化症 (MS) の診断と重症度評価 . 機能評価 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 . pp 26-35, 2012
 - 18) 荒木 学: インターフェロン療法 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 . pp 56-66, 2012
 - 19) 荒木 学: ステロイドの作用機序 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 . pp 242-247, 2012
 - 20) 林 幼偉: 外来ステロイドパルス療法 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 49-52, 2012
 - 21) 林 幼偉: 血液浄化療法 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 142-149, 2012
 - 22) 林 幼偉: 免疫抑制療法 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 150-163, 2012
 - 23) 佐久間 啓: 小児の多発性硬化症 (MS) 診療 . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 119-125, 2012
 - 24) 千原典夫: tumefactive MS. 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 24-25, 2012
 - 25) 千原典夫: MS とワクチン . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 41-42, 2012
 - 26) 能登大介: ミクログリア . 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .p 231, 2012
 - 27) 富田敦子: MS は自己免疫疾患か? 多発性硬化症診療のすべて (編集: 山村 隆) 診断と治療社 .pp 89-90, 2012
 - 28) 三宅幸子: 免疫系の構成 . リウマチ・膠原病内科診療マニュアル . (編集: 高崎芳成) , 日本医学館, 東京, 2012
 - 29) 三宅幸子: 免疫反応とその制御 . リウマチ・膠原病内科診療マニュアル . (編集高崎芳成) , 日本医学館 , 東京 , 2012

(3) 総 説

- 1) 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
- 2) 山村 隆：最近の多発性硬化症（MS）の動向．質疑応答 QA 日本医事新報．4590: 56-57, 2012
- 3) 千原典夫, 山村 隆：多発性硬化症および関連疾患における IL-6 の役割．感染炎症免疫 42: 12-19, 2012
- 4) 荒木 学, 山村 隆：NMO における免疫バランス．神経内科 76: 576-583, 2012
- 5) 山村 隆：総論 神経免疫疾患の現状と課題．Medical Science Digest 38:638-639, 2012
- 6) 荒浪利昌, 山村 隆：CIDP の病態メカニズム．特集 免疫性神経疾患．日本臨床 71: 850-854, 2013
- 7) 三宅幸子：多発性硬化症．臨床栄養 120(6):755, 2012
- 8) 千葉麻子：関節炎の発症と MAIT 細胞．臨床免疫・アレルギー科 57: 133-138, 2012.

(4) その他

- 1) 園田康平, 仲哲治, 山村 隆：座談会：IL-6 の関わる炎症病態を理解するには？ Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 6 :65-75, 2012
- 2) 山村 隆, 新野正明, Volker Brinkmann, 河内 泉：Lecture and Discussion in ECTRIMS2011. フィンゴリモドの新規作用がもたらす MS 治療の可能性．MS の病態, および中枢に及ぼす作用．Novartis ECTRIMS2011

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T：IL-6 signaling as therapeutic target in CNS autoimmunity. Member Society Symposium: Understanding Pathways of Immune-mediated Injury. Sponsored by JSI. FOCiS 2012, Vancouver, Canada, 6.20, 2012
- 2) Yamamura T：Sendai Lecture. Translational research for neuromyelitis optica. Sendai Conference 2012. Sendai, 7.15, 2012
- 3) Yamamura T：Efficacy of Tocilizumab for neuromyelitis optica (NMO). 2012 Neuromyelitis optica roundtable conference. A rare approach to a rare disease. Hilton LA Airport. Los Angeles, CA, 10.23, 2012
- 4) Yamamura T：Identifying therapeutic target in the CNS autoimmune disease: The case of neuromyelitis optica (NMO). 2012 International Conference of Inflammation, Cancer, and Metabolic Syndrome, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, 11.3, 2012
- 5) Yamamura T：Interrogating innate immunity and key environmental interactions. Keystone Symposium, Multiple Sclerosis, Montana, USA, 1.13, 2013
- 6) 山村 隆：人疾患としての MS の免疫機序はどこまでわかったか．1. Critical overview and my opinion. 第 11 回 MS ワークショップ．軽井沢, 9.22, 2012
- 7) Miyake S：Innate lymphocytes in autoimmune diseases. 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain, 5.10, 2012
- 8) Miyake S：MAIT cells in autoimmune diseases. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 12th Annual Meeting, Vancouver, Canada, 6. 20, 2012
- 9) Miyake S：Regulation of autoimmune responses in multiple sclerosis. Joint Symposium MPI

of Psychiatry and NCNP (Japan), Munich, Germany, 10. 4, 2012

- 10) 三宅幸子：自然リンパ球と自己免疫．第 56 回日本リウマチ学会，東京，4.27, 2012
- 11) 三宅幸子：MAIT 細胞と自己免疫．第 40 回日本臨床免疫学会シンポジウム，東京，9.27, 2012
- 12) 三宅幸子：自己免疫と腸管免疫・腸内免疫．第 27 回日本臨床リウマチ学会シンポジウム，神戸，11.24, 2012

(2) 国際学会

- 1) Raveney B, Oki S, Yamamura T : NR4A2 controls Th17-mediated autoimmunity. 12th Annual Conference of FOCIS (FOCIS 2012). Vancouver, Canada, 6.20, 2012
- 2) Chihara N, Oki S, Matsuoka T, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Miyake S, Aranami T, Yamamura T : Activated plasmablasts migrate to the central nervous system. 12th Annual Conference of FOCIS (FOCIS 2012). Vancouver, 6.20, 2012
- 3) Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T : Clinical efficacy of anti- IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in three patients with neuromyelitis optica. 28th congress of the European Committee for treatment and research in multiple sclerosis. Lyon, France, 10.12, 2012
- 4) Lin Y, Miyake S, Yamamura T : Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable remission of a model of multiple sclerosis, through expansion and maintenance of 'armoured' regulatory T cells that share the signature of Th1 and Th17. 3rd International Conference on Regulatory T cells and Th subsets and clinical application in human diseases. Shanghai, China, 10.13, 2012
- 5) Raveney B, Oki S, Yamamura T : Acute autoimmune inflammation of the central nervous system by IL-17-secreting T cells is controlled by NR4A2. The 10th International Congress of Neuroimmunology, Boston, USA, 11.4, 2012
- 6) Lin Y, Furusawa Y, Okamoto T, Murata M, Yamamura T : Evaluation disease activity and staging in MS and NMO by T cell subset to predict therapeutic response. 11th International Congress of Neuroimmunology, Boston, USA, 11.6, 2012
- 7) Chiba A, Tamura N, Matsudaira R, Yamamura T, Takasaki Y, Miyake S : Mucosal-associated invariant T cells are inactivated by IFN α and reduced in Systemic Lupus Erythematosus. ACR/ARHP Annual Meeting 2012, Washington DC, USA, 11.13, 2012
- 8) Nakamura M, Matsuoka T, Yamaguchi H, Hirakawa Y, Ozawa T, Miyake S, Araki M, Lin Y, Okamoto T, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T : Clinical features of multiple sclerosis with high plasmablast frequency in peripheral blood. Keystone Symposia Multiple Sclerosis, Montana, USA, 1.14, 2013

(3) 一般学会

- 1) Chiba A, Tamura N, Hayashi E, Matsudaira R, Toyama S, Yamamura T, Miyake S : Mucosal associated invariant T cells in patients with autoimmune diseases. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会，東京，4.26, 2012
- 2) 林 幼偉, 古澤嘉彦, 川添僚也, 佐野輝典, 荒木学, 岡本智子, 小川雅文, 村田美穂, 山村 隆 : 難治性の多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMO) に対する抗ガン剤系免疫抑制剤の治療．第

53 回日本神経学会 . 東京 , 5.25, 2012

- 3) 荒木 学, 荒浪利昌, 松岡貴子, 中村雅一, 三宅幸子, 岡本智子, 村田美穂, 山村 隆 : Tocilizumab が著効した Neuromyelitis Optica の 1 例. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 軽井沢 , 9.20, 2012
- 4) 中村雅一, 松岡貴子, 山口広美, 三宅幸子, 荒木学, 岡本智子, 林 幼偉, 小川雅文, 村田美穂, 荒浪利昌, 山村 隆 : 多発性硬化症における Fingolimod 投与の末梢血 B 細胞サブセットへの影響. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会軽井沢 , 9.20, 2012
- 5) 大木伸司, B. Raveney, 山村 隆 : 中枢神経系の炎症性自己免疫病態形成に関わる IL-17 産生性 T 細胞群の解析 第 24 回日本神経免疫学会学術集会、9.20, 2012
- 6) 千葉麻子, 田村直人, 松平蘭, 高崎芳成, 山村隆, 三宅幸子 : Mucosal-associated invariant T 細胞の抗原非特異的活性化機序の解析 . 第 40 回日本臨床免疫学会総会 , 東京 , 9.27, 2012
- 7) 中村雅一, 松岡貴子, 山口広美, 三宅幸子, 荒木 学, 岡本智子, 林 幼偉, 小川雅文, 村田美穂, 荒浪利昌, 山村隆 : 多発性硬化症における Fingolimod 投与の末梢血 B 細胞サブセットへの影響、第 40 回日本臨床免疫学会、東京、9.27,2012
- 8) 中村雅一, 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆 : The effect of fingolimod on B cell subsets in peripheral blood of the patients with multiple sclerosis. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 . 神戸 , 12.5, 2012
- 9) 林 幼偉, 山村 隆 : Evaluation disease activity and staging in MS and NMO by T cell subset to predict therapeutic response. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 . 神戸 , 12.5,2012
- 10) RAVENEY Benjamin JE, OKI Shinji, YAMAMURA Takashi : Acute autoimmune inflammation of the central nervous system by IL-17-secreting T cells is controlled by NR4A2. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 . 神戸 , 12.5, 2012
- 11) 千葉麻子, 山村 隆, 三宅幸子 : Cytokine mediated activation of Mucosal-associated invariant T cells. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 . 神戸 , 12.7, 2012

(4) その他

- 1) 山村 隆 : 多発性硬化症の治療の現在と近未来 . 神経疾患ブレインバンク [第 11 回市民講演会] 多発性硬化症 (MS) / 視神経脊髄炎 (NMO) の現在から未来とブレインバンクの役割 . 東京 , 9.2, 2012
- 2) 山村 隆 : CIDP および末梢神経障害 応用編 . CIDP 医療講演会 . 小平 2012. 9.16
- 3) 山村 隆 : MS/NMO の病態に関する最新の知見 . 第 5 回大阪・紀和神経免疫研究会 . 大阪 11.22, 2012
- 4) 山村 隆 : Tocilizumab と OCH. セッション 2 「MS/NMO の新薬」第 9 回多発性硬化症 / 視神経脊髄炎フォーラム . 東京 , 12.9, 2012
- 5) 山村 隆 : 領域アドバイザー特別講演 多発性硬化症のトランスレーショナルリサーチ . さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」研究領域 第 4 回領域会議 , 大阪 , 1.7, 2013
- 6) 山村 隆 : 多発性硬化症の治療 : 現状と近未来 . 研修会 . 臨床研究情報センター , 神戸 , 1.10, 2013
- 7) 山村 隆 : 多発性硬化症治療薬開発の道のり . 第 4 回関東 MS 研究会 . 東京 , 1.26, 2013
- 8) 山村 隆 : 多発性硬化症の研究と臨床 : これからの 10 年 . 第 2 回日本多発性硬化症協会市民公開講演会 . 江東公会堂 ティアラこうとう , 東京 , 3.10, 2013

- 9) 三宅幸子：自然リンパ球と自己免疫．第3回関東MS研究会．東京，1.28, 2012
- 10) 中村雅一：治療によるリンパ球サブセットの変化．第9回多発性硬化症／視神経脊髄炎フォーラム．東京，12.9, 2012
- 11) 林 幼偉：視神経脊髄炎・NMOの過去から現在，そして未来へ；第11回市民講演会神経疾患ブレインバンク．東京，9.2, 2012

3. 班会議発表

- 1) 山村 隆, 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, 荒浪利昌：多発性硬化症再発時髄液に集積するCCR2陽性CCR5陽性T細胞の解析．精神・神経疾患研究開発費．死後脳が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24年度研究報告会．東京12.17, 2012
- 2) 岡本智子, 荒木 学, 村田美穂, 山村 隆：Neuromyelitis Optica Spectrum Disorderについて－本院での診断、治療、経過－．精神・神経疾患研究開発費．死後脳が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24年度研究報告会．東京12.17, 2012
- 3) 荒木 学, 松岡貴子, 中村雅一, 三宅幸子, 岡本智子, 村田美穂, 荒浪利昌, 山村隆：Neuromyelitis Opticaに対する抗IL-6受容体抗体トシリズマブの臨床効果の検討．免疫性神経疾患に関する調査研究班平成24年度班会議．東京1.23, 2013
- 4) 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：50歳以降に発症した多発性硬化症の検討---NMO・NMO関連疾患との比較---．免疫性神経疾患に関する調査研究班平成24年度班会議．東京1.23, 2013
- 5) 中村雅一, 松岡貴子, 山口広美, 小澤智子, 平川泰子, 三宅幸子, 荒木 学, 岡本智子, 林 幼偉, 小川雅文, 村田美穂, 荒浪利昌, 山村 隆：多発性硬化症におけるFingolimodの末梢血B細胞サブセットへの作用．免疫性神経疾患に関する調査研究班平成24年度班会議．東京1.23, 2013
- 6) 山村 隆：OCH医師主導治験の途中経過と今後の展開．厚生労働省難治性疾患等克服研究事業．多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験．平成24年度班会議．小平，1.30, 2013

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難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）（山村）
- 精神・神経疾患研究開発費／国立精神・神経医療研究センター（山村）
- 文部科学省（日本学術振興会）科研費助成事業（科研費補助金）基盤研究S（山村）
- 文部科学省（日本学術振興会）科研費助成事業（科研費補助金）基盤研究B（三宅）
- 文部科学省（日本学術振興会）科研費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究C（大木）
- 文部科学省（日本学術振興会）科研費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究C（荒浪）

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)	長野哲雄, 花岡健二郎, 杉山徹
(流動研究員)	三上義礼, 高橋理貴, 四谷理沙, 青柳美帆
(研究助手)	木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子
(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：生産酵素としてのシスタチオニンベータシンターゼ (CBS) と、NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られている LTP の誘導を促進することから、神経伝達修飾物質としての H_2S を 1996 年に提案し、翌 97 年にはもう 1 つの生産酵素シスタチオニンガンマライエース (CSE) の存在と、平滑筋弛緩因子としての H_2S を提案した。これら、発見の歴史については、Science 320, 1155-1157, 2008 に紹介されている。本年度は、第 4 の H_2S 合成経路として D-cysteine から D-amino acid oxidase (DAO) と 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) による経路を発見し、特に腎臓での H_2S 合成は L-cysteine から合成される量の 80 倍に達し、腎臓を虚血再還流障害から顕著に保護することがわかり、腎疾患治療応用への期待がかかる (Nature Communications 2371, 2013)。また、 H_2S から polysulfides ができ、TRPA1 チャネルを H_2S の 300 倍以上に活性化することが分かり、polysulfides が TRPA1 の内在性リガンドである可能性を示唆した (FASEB J. f.12-226415, 2013)。

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、根本的治療法がまだ確立されていない進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の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。さらに、加齢・老化に関連するマイクロ RNA の探索も行い加齢・老化のバイオマーカーに成りえるマイクロ RNA 候補を見出した。

III. 社会活動

1. The Open Journal of Nitric Oxide, Bentham Science Publisher, Editorial Advisory Board Member (木村英雄)

2. 日本薬理学会 学術評議員 (木村英雄)
3. 日本NO学会 評議員 (木村英雄)
4. First European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide, International Advisory Committee (木村英雄)
5. Second International Conference on H₂S Biology and Medicine, Organizing Committee (木村英雄)
6. イギリス, イタリア, シンガポール科学研究費審査 (木村英雄)
7. 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
8. 学術誌の投稿論文の査読 (北條浩彦)
9. 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) Taniguchi S., Kimura T., Umeki T., Kimura Y., Kimura H., Ishii I., Itoh N., Naito Y., Ymamoto H., Niki I. Protein phosphorylation involved in the gene expression of the hydrogen sulphide producing enzyme cystathionine γ -lyase in the pancreatic β -cell. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350, 31-38, 2012.
- 2) Tokuda K., Kida K., Marutani E., Crimi E., Bougaki M., Khatri A., Kimura H., and Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 11-21, 2012.
- 3) Shibuya N., Koike S., Tanaka M., Ishigami-Yuasa M., Kimura Y., Ogasawara Y., Fukui K., Nagahara N. and Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nat. Commun.* 4, 1366, doi: 10.1038/ncomms2371, 2013. 読売新聞等に掲載
- 4) Mikami Y., Shibuya N., Ogasawara Y. and Kimura H. Hydrogen sulfide is produced by cystathionine γ -lyase at the steady-state low intracellular Ca²⁺ concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 431, 131-135, 2013.
- 5) Kimura Y., Mikami Y., Osumi K., Tsugane M., Oka J-I, and Kimura H. Polysulfides are possible H₂S-derived signaling molecules in rat brain. *FASEB J.* fj.12-226415, 2013. 日本経済産業新聞に掲載
- 6) Takahashi M., Eda A., Fukushima T., and Hohjoh H. Reduction of type IV collagen by upregulated *miR-29* in normal elderly mouse and *klotho-deficient*, senescence-model mouse. *PLoS ONE*, 7(11): e48974, 2012.
- 7) Hamasaki M., Hashizume Y., Yamada Y., Katayama T., Hohjoh H., Fusaki N., Nakashima Y., Furuya H., Haga N., Takami Y., and Era T. Pathogenic mutation of ALK2 inhibits iPS cell reprogramming and maintenance: mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification. *Stem Cells*, 30: 2437-2449, 2012.
- 8) Takahashi M., Katagiri T., Furuya H., and Hohjoh H. Disease-causing allele specific silencing against the *ALK2* mutants, *R206H* and *G356D*, in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Gene Therapy*, 19: 781-785, 2012.

- 9) Ohnishi Y., Totoki Y., Toyoda A., Watanabe T., Yamamoto Y., Tokunaga K., Sakaki Y., Sasaki H., and 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.

(2) 著 書

- 1) Hideo Kimura, Physiological and Pathophysiological Functions of Hydrogen Sulfide in Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology, Springer Heidelberg New York Dordrecht London, pp71-98, 2012.
- 2) 程久美子&北條浩彦: RNAi の原理. 遺伝子導入実験プロトコール (編集: 仲嶋一範, 北村義浩, 竹内恒成), 羊土社, 東京, pp40-43, 2012.
- 3) 北條浩彦: siRNA, dsRNA の取扱いと導入の基本. 遺伝子導入実験プロトコール (編集: 仲嶋一範, 北村義浩, 竹内恒成), 羊土社, 東京, pp55-58, 2012.

(3) 総 説

- 1) Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Frontiers in Physiology* 3, article 101, 1-3 (2012).
- 2) Kimura H., Shibuya N., Kimura Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid. Red. Signal.* 17, 45-57, 2012.
- 3) Mikami Y., and Kimura H. A mechanism of retinal protection from light-induced degeneration by hydrogen sulfide. *Commun. Integr. Biol.* 5, 169-171, 2012.
- 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) 木村英雄: 硫化水素 (H₂S) の生理機能と医療応用 *生化学* 85(2),63-75,2013
- 7) 渋谷典広, 木村英雄: 硫化水素 (H₂S) の基礎 *LiSA* 19(12),1284-1289,2012
- 8) 渋谷典広, 木村英雄: 生理活性物質としての硫化水素 *DOJIN News* NO.146,1-6,2013
- 9) 木村由佳, 木村英雄: 生理活性物質硫化水素 (H₂S) の医療応用 *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*,PMDRS,44(3),190-199(2013)

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Kimura H: H₂S signaling: from hypothesis to function in the nervous system. *Experimental Biology 2012 (EB2012)*, San Diego, USA, April 24, 2012. 招待講演
- 2) Kimura H: H₂S production by 3MST and its physiological role in the retina. *First European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide*. Bratislava, Slovakia, June 17, 2012. 招待講演
- 3) Kimura H: H₂S is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Second International Conference on H₂S Biology and Medicine*. Atlanta, USA, Sept. 20, 2012. 招待講演

(2) 国際学会

- 1) Takahashi M, Chiyo T, Okada T, and Hohjoh H. Oncogenic EGFR allele specific inhibition

by RNA interference for cancer therapy lacking adverse effects. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, California, USA, Nov.7, 2012

- 2) Hohjoh H., Takahashi M., Ohnishi Y., Katagiri T., and Furuya H. Disease-causing allele specific inhibition by RNA interference. 8th Annual Meeting the Oligonucleotide Therapeutics Society, Boston Massachusetts, USA. Oct. 30, 2012.
- 3) Takahashi M., Watanabe S., Murata M., Furuya H., Kanazawa I., Wada K., and Hohjoh H. Allele-specific silencing by RNA interference against disease-causing alleles. Nucleic Acid Therapeutics: From base pairs to bedsides, Keystone Symposia, Eldorado Hotel & Spa, Santa Fe, New Mexico, USA, Jan. 11, 2012.

(3) 一般学会

- 1) 木村 由佳, 後藤 雄一, 木村 英雄: 神経細胞における硫化水素の細胞保護作用. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.19, 2012
- 2) 三上 義礼, 渋谷 典広, 木村 由佳, 永原 則之, 山田雅弘, 木村 英雄: 硫化水素 (H₂S) は網膜光受容細胞を光障害から保護する. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.20, 2012
- 3) 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 H₂S の生産酵素. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9.21, 2012
- 4) 土屋 幸弘, 久野 竜弥, 山田 薫, 波多野 直哉, 渋谷 典広, 木村 英雄, 渡邊 泰男: CaMKII および PKC による硫化水素生産酵素 CBS のリン酸化について. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.15, 2012
- 5) 小池 伸, 小笠原 裕樹, 渋谷 典広, 木村 英雄, 石井 一行: 結合型イオウの神経細胞における生理機能の解析. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.15, 2012
- 6) Yuka Kimura, Yu-ichi Goto, Hideo Kimura: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress by increasing glutathione production and suppresses mitochondrial oxidative stress. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.16, 2012
- 7) Norihiro Shibuya, Mari Ishigami, Makiko Tanaka, Yuka Kimura, Yuki Ogasawara, Kiyoshi Fukui, Hideo Kimura: Another pathway to produce H₂S in the brain. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.16, 2012
- 8) Hideo Kimura, Yoshinori Mikami, Norihiro Shibuya, Yuka Kimura, Yuki Ogasawara, Noriyuki Nagahara: Regulation of H₂S production by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.16, 2012
- 9) 木村 由佳, 後藤 雄一, 木村 英雄: 神経細胞における硫化水素の細胞保護作用; 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. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 3.22, 2013
- 10) 木村 英雄, 三上 義礼, 渋谷 典広, 木村 由佳, 小笠原 裕樹, 永原 則之, 山田雅弘: 硫化水素 (H₂S) の生合成と光障害からの視神経保護. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 3.22, 2013
- 11) 渋谷 典広, 湯浅 (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: マウスにおける生理活性物質 H₂S の生産経路. 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 3.23, 2013
- 12) 篠倉 潔, 花岡健二郎, 渋谷 典広, 木村 英雄, 長野 哲雄: 硫化水素選択的蛍光プローブの開発とその応用. 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 3.28, 2013
- 13) 高橋理貴, 枝垂希子, 福島達伸, 北條浩彦. 「老化モデルマウスおよび正常加齢マウスにおける

miR-29 の発現上昇とこれを介したコラーゲンタイプ IV の発現低下」第 36 回日本分子生物学会大会, 福岡, 12.11.2012.

(4) その他:

- 1) 北條浩彦: 発がん性 EGFR 遺伝子特異的 RNAi ノックダウンを用いた副作用のない抗がん治療法の開発. 第 4 回 NHO 大牟田病院 臨床研究部セミナー, NHO 大牟田病院 研修センター, 大牟田, 7.19.2012.

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)

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)

「遺伝子量補正型 RNAi 誘導法の確立とそれに基づくパーキンソン病新規治療法の開発」北條浩彦 (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マウスならびに筋ジストロフィー犬（筋ジストロフィー犬）を中心とするモデル動物を用いて行ってきた Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する治療研究を臨床に展開することにある。方法としては、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、幹細胞移植治療を中心として研究を進めてきたが、最も臨床に近いのは、アンチセンス・モリフォルノを用いたエクソン・スキッピングである。今年度の特筆すべき成果としては、平成 21 年以来、日本新薬株式会社と DMD に対するエクソン 53 スキップのための共同研究を進めてきたが、医薬品医療機器総合機構との薬事戦略対面助言を終え、25 年夏から医師主導試験として早期探索型臨床試験を開始できる見込みとなったこと、および 25 年 2 月同社との共同開発契約を結ぶことができたことを挙げるができるだろう。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。研究生である東京工業大学の伊藤尚基は、博士号の称号を受けた。ロンドン医科大学の Rebekah Yu ならびに信州大学と東京農工大学からの学生の派遣は、研究部の活動を活性化したことが特筆される。

(部長)	武田伸一
(室長)	今村道博, 鈴木友子, 岡田尚巳, 永田哲也
(兼任研究員)	森 まどか, 木村 円
(客員研究員)	石井亜紀子, 越後谷裕介 (24.6.1 ~), 亀谷修平, 中村昭則, 根岸洋一, 深田宗一郎, 本木和美, 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, 古庄知己 (25.2.1 ~)
(流動研究員)	齊藤 崇, 谷端 淳 (~ 24.8.31), 西山尚志, Janek HYZEWICZ (24.9.1 ~)
(科研費研究員)	岡田浩典, 喜納裕美, 倉岡睦季, 千代智子, Janek HYZEWICZ (~ 24.8.31), 元 文姫
(科研費研究助手)	小川理恵 (~ 24.6.30)
(科研費研究補助員)	小川理恵 (24.7.1 ~), 嶋崎喜代子 (25.3.1 ~)
(学振研究員)	笠原優子
(外来研究員)	田中克尚, 田山 学, 坂本修平, 渡辺直樹, 青木吉嗣 (~ 24.6.27), 西江敏和 (24.6.1 ~), Rebekah Yu (24.6.12 ~ 24.8.22), 中川慎一郎 (24.7.1 ~), 谷端 淳 (24.9.1 ~)
(外来研究補助員)	湯野栄子, 江沼裕子, 竹内和子 (~ 24.5.31), 星野久美 (~ 24.5.31), 中村美穂 (~ 24.6.30)
(研究補助員)	中川良子
(センター研究助手)	森 智子, 阿部千佳 (24.10.1 ~), 千明美奈子 (24.11.1 ~ 25.2.18), 清水基子 (25.2.15 ~)
(研究生)	伊藤尚基, 木村公一, 有村純暢, 福田正裕, 高橋永幸, 林地のぞみ, 弓削田直子, 小林正典, 田畑考統 (24.7.2 ~ 24.7.6), 坂 翔太 (24.8.1 ~), 増田千明 (24.9.1 ~) (以上, 研究生) 積田奈々 (25.2.1 ~), 阿部雪穂 (25.2.18 ~ 3.15), 春日一希 (25.2.18 ~ 3.15) (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、日本新薬株式会社との提携によりエクソン 53 スキップ早期探索型臨床試験を医師主導試験として、センター病院で実施できる目途が立ったことが特筆される。並行して DMD に対するエクソン・スキップの究極の形であるエクソン 45-55 スキップが可能であることを示した論文を米国アカデミー紀要に発表することができた。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。

(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。我々は再生医療の実現化プロジェクトに個別研究課題として採用され、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、それを反映して平成 24 年度から疾病特異的 iPS 細胞研究に分担機関として加わることができた。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

筋ジストロフィーは呼吸開始前の新生仔期に横隔膜では、Osteopontin の発現が増加しており、一方、呼吸開始後の横隔膜では 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およ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。

3. 筋疾患病態の背景を成す筋萎縮と筋肥大の分子機構に関する研究

筋ジストロフィー、特に DMD の原因遺伝子産物であるジストロフィンが構成している複合体の構造およびその機能に関する研究は進展し、今年度は、一酸化窒素合成酵素 (nNOS) と NO が peroxynitrite を介して、TRPV1 チャネルを刺激することにより、筋肥大を生ずるとの全く新しい分子機構を提唱できたことが特筆される。(Nature Medicine 誌に発表)

III. 社会的活動

研究領域およ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) 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 精神・神経疾患研究開発費研究班である「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」班を組織し、運営した。
- (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」の全国大会ならびに愛知県大会等に出席し、治療の見通しを中心とした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およ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

TREAT-NMD ならびに Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) の他、エクソン・スキップを実現するための国際的な取り組みである。International Duchenne Exon Skipping Consortium (iDESC) の運営メンバーとして活動した。一方、24年9月に東京で第9回日仏シンポジウムを開催し、フランス側からの13人を含む多くの出席者を得て、盛況に終えることができた他、パリのピエール・マリー・キューリー大学とNCNPの間で連携が成立したことが特筆される。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K : Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther.* 20 : 1384-1392, 2012
- 2) Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, Duguez SMR, Nagaraju K, Hoffman EP, Partridge T, Takeda S : Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109 : 13763-13768, 2012
- 3) Yuasa K, Takeda S, Hijikata T : A conserved regulatory element located far downstream of the gls locus modulates gls expression through chromatin loop formation during myogenesis. *FEBS Lett.* 586 : 3464-3470, 2012
- 4) Yamaguchi M, Ogawa R, Watanabe Y, Uezumi A, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Yamamoto H, Takeda S, Fukada S : Calcitonin receptor and Odz4 are differently expressed in Pax7-positive cells during skeletal muscle regeneration. *J Mol Histol.* 43 : 581-587, 2012
- 5) Yokota T, Nakamura A, Nagata T, Saito T, Kobayashi M, Aoki Y, Echigoya Y, Partridge T, Hoffman EP, Takeda S : Extensive and prolonged restoration of dystrophin expression with vivo-morpholino-mediated multiple exon skipping in dystrophic dogs. *Nucleic Acid Ther.* 22 : 306-315, 2012
- 6) Relucio J, Menezes MJ, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Colognato H : Laminin regulates postnatal oligodendrocyte production by promoting oligodendrocyte progenitor survival in the subventricular zone. *Glia.* 60 : 1451-1467, 2012
- 7) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. *Nat Med.* 19 : 101-106, 2013
- 8) Tremblay JP, Xiao X, Aartsma-Rus A, Barbas C, Blau HM, Bogdanove AJ, Boycott K, Braun S, Breakefield XO, Bueren JA, Buschmann M, Byrne BJ, Calos M, Cathomen T, Chamberlain J, Chuah M, Cornetta K, Davies KE, Dickson JG, Duchateau P, Flotte TR, Gaudet D, Gersbach CA, Gilbert R, Glorioso J, Herzog RW, High KA, Huang W, Huard J, Joung JK, Liu D, Liu D, Lochmüller H, Lustig L, Martens J, Massie B, Mavilio F, Mendell JR, Nathwani A, Ponder

- K, Porteus M, Puymirat J, Samulski J, Takeda S, Thrasher A, Vandendriessche T, Wei Y, Wilson JM, Wilton SD, Wolfe JH, Gao G: Translating the genomics revolution : the need for an international gene therapy consortium for monogenic diseases. *Mol Ther.* 21 : 266-268, 2013
- 9) Ito T, Ogawa R, Uezumi A, Ohtani T, Watanabe Y, Tsujikawa K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Yamamoto H, Fukada SI : Imatinib attenuates dystrophic condition in severe mouse dystrophy and inhibits both proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors. *Neuromuscul Disord* 23 : 349-356, 2013
- 10) Baba Y, Satoh S, Otsu M, Sasaki E, Okada T, Watanabe S: In vitro cell subtype-specific transduction of adeno-associated virus in mouse and marmoset retinal explants culture. *Biochimie.* 94 : 2716-2722, 2012

(2) 著書

- 1) Miyagoe-Suzuki Y, Fukada S, Takeda S : Muscle Satellite Cells and Duchenne Muscular Dystrophy. Muscular dystrophy, InTech-Open Access Company, Croatia, pp333-348, 2012
- 2) 木村 円, 武田伸一:筋ジストロフィー (ジストロフィノパチー), 今日の神経疾患治療指針第2版, 医学書院, pp776-779, 2012
- 3) Okada T : Efficient AAV vector production system: Towards gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. In Gene Therapy - Tools and Potential Applications (ed. by Francisco Martin), InTech, Croatia, pp429-449, 2012

(3) 総説

- 1) 齊藤 崇, 永田哲也, 青木吉嗣, 谷端 淳, 増田 智, 本橋裕子, 横田俊文, 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. *臨床薬理* 43 (2): 83-94, 2012
- 2) 齊藤 崇, 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法. *神経内科* 76 (4): 355-360, 2012
- 3) 青木吉嗣, 武田伸一 : 筋ジストロフィー犬とエクソンスキップ治療の最前線. *遺伝子医学MOOK22号*, メディカルドゥ, 大阪, 2012
- 4) Aoki Y, Nagata T, Takeda S : New Approach for Antisense Oligonucleotide-Mediated Exon Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Advanced Computer Science*, 16: 521-526, 2012
- 5) 伊藤尚基, 武田伸一 : nNOSにより誘起される陽イオンチャネル TRPV1 を介した Ca²⁺ シグナルは骨格筋の肥大を促進する. *ライフサイエンス新着論文レビュー*, 2012

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 鈴木友子, 武田伸一 : 筋ジストロフィーと iPS 細胞—筋ジストロフィーの再生医療の実現化を目指して—. 第54回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.17, 2012
- 2) Takeda S : Treatment of Muscular Dystrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center. Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 3) Takeda S : Gene Therapy for Neuromuscular Disorders. Japan Society of Gene Therapy

2012 18th Annual Meeting 第 18 回日本遺伝子治療学会学術集会, 熊本, 6.28, 2012

- 4) Takeda S : nNOS is an essential mediator for mechanical load-induced muscle hypertrophy. Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells. Federation of American Societies for Experimental Biology, Lucca, Italy, 8.15, 2012
- 5) 武田伸一 : 筋ジストロフィーの病理像—筋萎縮と筋肥大の新たな分子機構. 第 29 回小児神経筋疾患懇話会, 千代田区, 8.25, 2012
- 6) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : Neuronal nitric oxide synthase is an essential mediator for mechanical load-induced muscle hypertrophy. 9th Japanese-French Symposium for 'muscular dystrophy' , Tokyo, Japan, 9.8, 2012
- 7) 武田伸一 : ここまで来た筋ジストロフィーの治療研究, 臨床試験まで到達した筋ジストロフィーの治療法. 第 66 回国立病院総合医学会, 神戸, 11.16, 2012
- 8) 武田伸一 : 筋ジストロフィーの分子治療薬の発展と医薬品承認に向けた課題. バイオロジクスフォーラム第 10 回学術集会, 江戸川区, 1.17, 2013
- 9) Okada T : AAV vector-mediated micro-dystrophin transduction with immune-modulation to improve DMD phenotype, 9th Japanese-French Symposium for, 'muscular dystrophy' Tokyo, Japan, , 9.7, 2012
- 10) Nagata T : Exon skipping approach; exon 45-55 skipping. 9th Japanese-French Symposium for 'muscular dystrophy' , Tokyo, Japan, 9.7, 2012

(2) 国際学会

- 1) Aoki Y, Nagata T, Nakamura A, Saito T, Tanihata J, Duguez S, Nagaraju K, Hoffman E, Partridge T, Yokota T, Takeda S : Demonstration of systemic exon 45-55 multiple skipping in dystrophic mdx52 mice. American society of gene & cell therapy, 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.16, 2012
- 2) Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S : Myogenic transduction and cell surface marker selection of DMD fibroblasts enable stable dystrophin mRNA expression for exon skipping assay. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.17, 2012
- 3) Hayashita-Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S : rAAV9-Mediated Microdystrophin Gene Transfer with Immune Tolerance Induction Improves Dystrophic Phenotype of Canine X-Linked Muscular Dystrophy, American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.17, 2012
- 4) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Okada T, Takeda S : rAAV8/9-Mediated Muscle Transduction with Tacrolimus in Non-Human Primate, American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.19, 2012
- 5) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S : Strategy for rAAV-mediated transduction of common marmoset skeletal muscle to generate NHP DMD model. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.19, 2012
- 6) Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Motohashi Y, Takeda S : Myogenic Transduction and Cell Surface Marker Selection of DMD Fibroblasts for Exon

Skipping Assay. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012

- 7) Kimura En, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S : Current status of patient registration in Japan: REMUDY - Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 8) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Hosoyama-Ohshima S, Okada H, Wada-Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S : Long-term engraftment of mesenchymal stromal cells that can differentiate into myogenic cells in dog with Duchenne muscular dystrophy. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 9) Nishiyama T, Segawa M, Ito N, Nakamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S : Myogenic Differentiation of Human iPS Cells Using Growthfactors and Small Molecules In Defined Serum-free Medium ISSCR ,Yokohama, Japan, 6.14, 2012
- 10) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S : Effective transfer of morpholino into muscle cells by using AAV empty capsids Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.28, 2012
- 11) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S : Effective transgene expression in non-human primate muscle with AAV type9 vectors following immune suppression Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.29, 2012
- 12) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S : Strategy for efficient generation of DMD model marmoset with rAAV-mediated transduction Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.29, 2012
- 13) Imamura M, Takeda S : An R441Q mutation of the WWP1 gene causes WWP1 degradation in skeletal muscle of chicken muscular dystrophy. The American Society for Cell Biology 2012 Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.17, 2012

(3) 一般学会

- 1) 青木吉嗣, 永田哲也, 中村昭則, 齊藤 崇, 谷端 淳, Hoffman E, Partridge T, 横田俊文, 武田伸一 : エクソン 45-55 スキップ治療により DMD モデルマウスの筋病理と筋力は回復する. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.23, 2012
- 2) 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一 : mdx 及び mdx52 マウスを用いた in vivo および in vitro でのエクソン・スキップ効率の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012
- 3) 木村 円, 中村治雅, 林 由起子, 森 まどか, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一 : 筋ジストロフィー患者登録システム Remudy の現状と課題. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012
- 4) 西山尚志, 中村美穂, 伊藤尚基, 南 成祐, 村山久美子, 田中章仁, 櫻井英俊, 後藤雄一, 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 11 回日本再生医療学会総会, 横浜, 6.13, 2012
- 5) 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一 : hDystrophin Δ 45-55 の機能的役割の解明. 第 67 回日本体力医学会, 岐阜, 9.14, 2012

- 6) 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, 細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第 67 回日本体力医学会大会, 岐阜, 9.16, 2012
- 7) 清水玲子, 小牧宏文, 玉浦明美, 細井 薫, 大澤真木子, 武田伸一: 国際共同神経筋疾患臨床試験グループ (CINRG) における多施設共同治験. 日本人類遺伝学会 第 57 回大会, 新宿区, 10.26, 2012
- 8) 矢嶋 浩, 鈴木友子, 武田伸一, 川上 潔: Six4 および Six5 二重変異による筋再生の促進. 第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 12.11, 2012
- 9) 伊藤尚基, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され, 細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 12.13, 2012
- 10) 笠原 (仁田原) 優子, 喜納 (早下) 裕美, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一: IL-10 欠損筋ジストロフィーモデルマウスの作製と炎症病態解析. 第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 12.14, 2012
- 11) 伊藤尚基, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され, 細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.15, 2012
- 12) 笠原 (仁田原) 優子, 喜納 (早下) 裕美, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一: 炎症を伴った筋ジストロフィーモデルマウスの作製と病態解析. 第 85 回日本生化学会大会, 福岡, 12.16, 2012
- 13) 本橋秀之, 岡田浩典, 岡田尚巳, 石橋英俊: マーモセット卵巣組織凍結保存および未成長卵母細胞への遺伝子導入. 第 105 回日本繁殖生物学会大会, 筑波, 9.5, 2012
- 14) 本橋秀之, 岡田浩典, 岡田尚巳, 石橋英俊: 非ヒト霊長類における卵巣ガラス化保存および未成長卵母細胞の体外培養. 第 57 回日本生殖医学会, 長崎, 11.8-9, 2012

(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 24 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, 小平市, 国立精神・神経医療研究センター病院, 4.1, 2012
- 2) 武田伸一: 筋疾患治療の現状と未来. 旭化成ファーマ (株) 社内講演会, 静岡, 7.13, 2012
- 3) 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対する分子治療の進歩. 第 4 回熱中神経内科セミナー, 京都, 7.28, 2012
- 4) 清水玲子, 小牧宏文, 玉浦明美, 細井 薫, 大澤真木子, 武田伸一: 国際共同神経筋疾患臨床試験グループ (CINRG) での多施設共同治験の経験. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 5) 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一, 福田恵一: G-CSF を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療法の開発. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 6) 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 千代智子, 坂 翔太, 岡田尚巳, 武田伸一: 骨髄間質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細胞移植治療の基盤研究. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 7) 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 田山 学, 岡田尚巳, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_j の血清オステオポンチンは, 誕生時から特徴的に増加する. 第 7 回筋ジス

トロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012

- 8) 齊藤 崇, 永田哲也, 谷端 淳, 増田 智, 本橋裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 武田伸一: エクソン重複を有する DMD 患者細胞に対するマルチ・エクソン・スキップによるジストロフィン発現誘導の検討. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 9) 木村 円, 中村治雅, 林 由起子, 森 まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: なぜ患者登録が必要か? 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 10) 竹内美美, 米本直裕, 木村 円, 中村治雅, 清水玲子, 小牧宏文, 森 まどか, 林 由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: DMD に対するステロイド治療. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 11) 武田伸一: 神経型一酸化窒素 (nNOS) により誘起される TRPV1 を介した Ca^{2+} シグナルが筋肥大を促進する. 公益財団法人先端医療振興財団 医薬品開発研究グループセミナー, 神戸, 11.29, 2012
- 12) 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子治療について. 日本神経学会市民公開講座, 徳島, 1.20, 2013
- 13) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する研究の現状: 新たな治療のステージへ. 第 12 回ハッピースマイルクラブ例会 NPO「デュシェンヌ型筋ジストロフィー研究・治療開発支援機構」, 神戸, 3.2, 2013
- 14) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する分子治療薬の開発. 大阪大学未来戦略機構第一部門超域イノベーション博士課程プログラム, 大阪大学大学院薬学研究科共同開催, 大阪, 3.14, 2013

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: 臓器別誘導法の現状と今後の展望ー骨格筋ー. 再生医療の実現化プロジェクト 第 5 回夏のワークショッププログラム, 浜松, 9.13, 2012
- 2) 木村 円, 林 由起子, 森 まどか, 中村治雅, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: Remudy 患者情報登録の現状. 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 24 年度班会議, 千代田区, 11.30, 2012
- 3) 関根光雄, 鈴木真, 横内 瑛, 岡庭夏己, 正木慶昭, 原川太郎, 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ー筋ジストロフィー治療薬としての 2'-O-修飾 RNA および構造改変した U1snRNA の創成. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 4) 横田俊文, 永田哲也, 越後谷裕介, 中村昭則, 浦澤延幸, 小林正典, 齊藤 崇, 青木吉嗣, Ashkan Nozohourmehrabad, Dharminder Panesar, Merryl Rodrigues, Ryszard Kole, Peter Sazani, Terence Partridge, Eric P. Hoffman, 武田伸一: アンチセンス・モルフォリノを用いた筋ジストロフィー新生仔犬に対するエクソン・スキッピング治療の効果. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 5) 齊藤 崇, 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 中村昭則, 谷端 淳, Stephanie M. R. Duguez, Kanneboyina Nagaraju, Eric P. Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: アンチセンスによる mdx52 マウスのエクソン 45 - 55 スキップ治療. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 6) 平坂勝也, 池田千佳, 春名真里江, 前田 翼, 安倍知紀, 宇都宮健郎, 越智ありさ, 真板綾子, 近藤茂忠, 奥村裕司, 武田伸一: 加齢による筋萎縮におけるミトコンドリア内カルシウム取り込み機構. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
 - 7) 二川 健, 河野尚平, 山下結衣, 安倍知己, 平坂勝也, 近藤茂忠, 真板綾子, 埜中征哉, 武田伸一, 長野圭介, 奥村裕司: 寝たきりや無重力による筋萎縮のメカニズムとその治療法の開発. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
 - 8) 伊藤尚基, Urs Ruegg, 工藤 明, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca^{2+} シグナルが筋肥大を促進する. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
 - 9) 深田宗一朗, 山口賢彦, 渡邊洋子, 大谷拓史, Ma Yuran, 上住聡芳, 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ーカルシトニン受容体による骨格筋幹細胞維持機構. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
 - 10) 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. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
 - 11) 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ー G-CSF による重症 DMD モデル dko マウスに対する治療効果の検討ー. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
 - 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, 西江敏和, 増田千明, 岡田尚巳: AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬への遺伝子導入と免疫寛容誘導法. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
 - 13) 倉岡睦季, 木村 円, 中村昭則, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD₁ の血清オステオポンチン値は産出前から増加する. 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 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
 - 14) 石浦章一, 小穴康介, 古戎道典, 永野花奈子, 趙一夢, 大澤奈摘, 大間陽子, 高橋正紀, 西野一三, 武田伸一: 筋強直性ジストロフィー治療薬のハイスループットスクリーニング. 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

- ナル・リサーチ」(主任研究者:武田伸一)平成24年度班会議,千代田区,12.8,2012
- 15) 伊藤尚基, 武田伸一:神経型一酸化窒素合成酵素により誘起されるCa²⁺シグナルが筋肥大を促進する.精神・神経疾患研究開発費平成24年度筋ジストロフィー合同班会議,千代田区,1.11,2013
 - 16) 永田哲也, 武田伸一:Duchenne型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法臨床治験への歩み.精神・神経疾患研究開発費平成24年度筋ジストロフィー合同班会議,千代田区,1.11,2013
 - 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.文部科学省再生医療の実現化プロジェクト(第2期)平成24年度成果報告会,千代田区,1.18,2013
 - 18) 武田伸一:疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究.疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究事業平成24年度全体報告会,京都,1.30,2013
 - 19) 鈴木友子:筋ジストロフィー患者由来iPS細胞の樹立と疾患のin vitroモデリング.国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の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24年度キックオフミーティング,東京,7.5,2012
 - 20) 鈴木友子:筋ジストロフィー患者由来iPS細胞の樹立と疾患のin vitroモデリング.国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の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24年度班会議,千代田区,12.10,2012
 - 21) 岡田浩典, 岡田尚巳:AAVベクターを用いた遺伝子改変マーマーセットの作出と筋疾患モデル動物の開発.国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「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24年度班会議,小平市,1.8,2013
 - 22) 増田千明, 岡田尚巳:ウイルスベクターを用いたアルツハイマー病モデルマーマーセットの開発.国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「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24年度班会議,小平市,1.8,2013

4. 特許

- 1) 武田伸一, Urs Ruegg, 鈴木友子, 伊藤尚基:筋増加剤,及び筋増加物質のスクリーニング方法.国立精神・神経医療研究センター,特願2012-063182,2012年3月21日国内出願,2013年3月18日PCT出願
- 2) 武田伸一, 伊藤尚基, Urs Ruegg, 鈴木友子:筋増加剤及びそれを含む医薬組成物.国立精神・神経医療研究センター,特願2013-015927,2013年1月30日国内出願
- 3) 武田伸一, 永田哲也, 他:アンチセンス核酸.国立精神・神経医療研究センター,特願2012-043092,PCT/JP2012/084295,2012年12月27日PCT出願
- 4) 武田伸一, 永田哲也, 他:アンチセンス核酸.国立精神・神経医療研究センター,特願2012-531987,PCT/JP2011/070318,米国,欧州,中国,韓国,オーストラリア,カナダ,インド,ロシアにPCT指定国移行
- 5) 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.国立精神・神経医療研究センター,特願2011-092252,PCT/JP2012/060229,2012年4月16日PCT出願
- 6) 岡田尚巳, 武田伸一, 千代智子:遺伝子取り込み増強剤.国立精神・神経医療研究センター,特

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 (22-5)」(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 (24-9)」(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「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 (23-9)」(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「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験 (H24 - 臨研推 - 一般 - 010)」(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 (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 (H22 - 臨研 (機関) - 一般 - 002)」(研究分担者 武田伸一)
- ・厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野)
研究課題名「デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 -1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発 (H24 - 難治等 (難) - 一般 - 073)」(研究分担者 武田伸一) (研究分担者 岡田尚巳)
- ・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 (08014019)」(研究代表者 武田伸一) (分担研究者 鈴木友子)
- ・文部科学省科学技術試験研究委託事業
研究課題名「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究 (12036025)」(分担研究者 武田伸一) (分担研究者 鈴木友子)
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「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 (22390284)」(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)
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「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 (23360148)」(研究分担者 岡田尚巳)
- ・科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「アルツハイマー病モデルサル、脳におけるヒト変異型 APP 強制発現と老人斑形成

- (23300155)」(研究分担者 岡田尚巳)
- ・科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 基盤研究(C)
研究課題名「変異型 WWP1 ユビキチンリガーゼによる筋線維変性の分子機構解析(24500472)」(研究代表者 今村道博)(研究分担者 武田伸一)
 - ・科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 基盤研究(C)
研究課題名「多能性幹細胞からの骨格筋幹・前駆細胞誘導法の確立と移植による有効性・安全性の検証(24590497)」(研究代表者 鈴木友子)(研究分担者 武田伸一)
 - ・科学研究費助成事業(科学研究費補助金) 基盤研究(C)
研究課題名「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(22590950)」(研究代表者 永田哲也)(研究分担者 武田伸一)
 - ・科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 基盤研究(C)
研究課題名「 α 1 syntrophin 欠損マウスを用いた視神経脊髄炎の病態解析(23592593)」(研究分担者 鈴木友子)
 - ・科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 挑戦的萌芽研究
研究課題名「新規相同組換え法を応用した遺伝子変異修復システム(24659265)」(研究代表者 岡田尚巳)
 - ・科学研究費助成事業(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(23700521)」(研究代表者 岡田浩典)
 - ・科学研究費助成事業(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(2240134)」(研究代表者 笠原優子)

14. モデル動物開発研究部

I. 研究部の概要

モデル動物開発研究部では、感覚運動系の制御機構とその病態の解明と精神神経疾患モデル霊長類の開発の2本柱で研究活動を推進してきた。

前者では主となる神経生理学的手法を用いて、多様な脳神経系部位を対象に研究が進展している。後者についても、疾患モデル動物確立に向けて、着実に成果が上げられている。

(部長)	関 和彦
(室長)	石橋英俊, 山田 洋, 武井智彦
(研究員)	富岡郁夫
(流動研究員)	金 祉希 (~ 9.30), 佐々木千香 (10.1 ~), Sandra Milena Puentes Martinez (8.1 ~), 戸松彩花 (10.1 ~), 高山 修 (9.1 ~)
(外来研究員)	大屋知徹
(科研費研究員)	Sandra Milena Puentes Martinez (~ 7.31), 佐々木千香 (~ 9.30), 本橋秀之, 金 祉希 (10.1 ~)
(センター研究助手)	三村京子, 耶雲幸子, 大谷暢子 (9.1 ~), 平野綾子
(客員研究員)	古江秀昌, 歌 大介, 鈴木隆文, 中島 剛 (9.1 ~), 戸松彩花 (8.1 ~ 9.30) 荻原直道 (4.10 ~)
(研究生)	矢口博彬, 中島 剛 (~ 8.31)

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を共活動させるのに対して、大脳皮質運動野から直接運動ニューロンを興奮させるニューロン（CMニューロン）はより少ない筋肉の活動に影響を与えていることが明らかとなった。この結果から、より進化的に古い経路（脊髄介在ニューロンを介した経路）が把握運動の原型を作り出し、その上に、より新しい経路（CMニューロン）が微細な調整を加えることによって、巧緻な把握運動が実現されているという図式が示唆された。（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。具体的には、末梢神経から単シナプス性に入力を受ける脊髄介在ニューロンを同定し、随意および受動運動中の活動を解析した。その結果、入力する末梢神経の種類に関わらず、約7%の脊髄介在ニューロンで随意運動の準備期（筋活動開始以前）に有意

な活動変化が見られた。つまり、これらのニューロンは上位中枢からの入力のみで興奮するほど強い投射を受けていることになる。また、約 50%の脊髓介在ニューロンが末梢入力のみが存在する受動運動中に有意な活動変化を示す一方で、それより多くの約 80%が随意運動中に有意な活動変化を示したことから、脊髓介在ニューロンの活動は、上位中枢入力と末梢感覚入力の両方があるときに、活動変化をより起こしやすいことがわかった。すなわち、様々な古典的反射回路に属する脊髓介在ニューロンは、上位中枢と末梢感覚両方からの入力によって活動し、随意運動を行う際の反射運動の関与度合いを調整していると考えられる。(担当：戸松)

3) 随意運動時に下行路入力は脊髓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髓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大脳皮質・脳幹・脊髓の各ニューロン群の活動を記録し、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髓路細胞の起始核である赤核巨大細胞群及び大脳皮質一次運動野の神経活動を電気生理学的に記録し、そのうち脊髓運動ニューロンへ興奮及び抑制的投射パターンを検討した結果、それぞれの上肢筋群に対する投射パターンが異なることを示し、複数の下行路が機能的に役割を分担している新たな側面を発見した。(担当：大屋)

4) 随意運動の制御におけるシナプス前制御の働き

本研究は、ヒトの随意運動の発現・制御においてシナプス前制御がどのように働くか、細胞レベルでの機構を調べている。随意運動におけるシナプス前制御の働きが解明できれば、身体障害者や高齢者などの運動機能の回復及び向上のためのリハビリテーション技術の開発に貢献できる。本年度は、ヒトを対象とした実験系を立ち上げ、Ia afferent から手指筋への感覚入力が、シナプス前抑制によって変化している事、またその変化が把握のタイプと相関している事を発見した。(担当：関)

5) マーモセットを対象とした発生工学に関する基礎的研究

超音波画像診断装置を用いて低侵襲非外科的で高効率にマーモセットから胚回収を行う技術を開発した。マーモセット胚移植において液容量の減少が妊娠率・出生率を顕著に増加させることを見出した。(担当：石橋)

6) 遺伝子改変マーモセット作出のための基礎的研究

ポリグルタミン病はハンチントン病や様々な脊髓小脳失調症など 9 疾患の総称であり、国内に約 2-3 万人の患者がいると推定されている。原因遺伝子内のグルタミンをコードする CAG リピート配列の異常伸長が原因であり、発症がほぼ遺伝的要因のみに起因し、発症時期は原因遺伝子の CAG リピート数の増加に比例して早くなることが分かっている。そのため、遺伝子改変(トランスジェニック)技術を用いてモデル動物を作出できる可能性が高い疾患である。そこで本研究は、これまでに確立してきたトランスジェニック技術を用いてポリグルタミン病モデルマーモセットの作出を目指す。(担当：富岡)

7) 大脳皮質における運動時体性感覚処理メカニズムに関する研究

本研究では感覚情報のフィードバックを受けて運動コマンドを生成する、大脳皮質一次感覚野 3a 野の機能を明らかにする。我々が環境から受け取る感覚情報に応じて運動を調節するメカニズムを理解するために重要な研究である。本年度は、この目的を達成するための方法を確立する実験を行い、大脳皮質 3a 野内で深部感覚を受け取るニューロン群を電気生理学的な方法を用いて抹消神経を刺激することで同定した。

覚醒下で行動するマカクザルから深部感覚由来の細胞活動群を同定するのに、ほぼ十分な方法を開

発できた。(担当：山田)

8) 脳梗塞モデルサル作出に関する研究

Within the last year, we have been improving the protocol for the induction of a lacunar infarction due to the anterior choroidal artery occlusion. Also we have been testing different devices in order to can evaluate in detail the sensory, motor and cognitive changes of the marmoset monkeys after surgery. In macaque monkeys, we have evaluated the vascular anatomy of 2 previously fixed macaque heads by intra-arterial latex injection and we have performed 2 different surgical approaches to occlude the anterior choroidal artery. (担当：Sandra)

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、特に後角ニューロンに注目し末梢刺激に対する応答を再現性高く記録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) Minamimoto T, Yamada H, Hori Y, Suhara T : Hydration level is an internal variable for computing motivation to obtain water rewards in monkeys. *Exp Brain Res* 218(4):609-18. PMID: 22411583, May 2012

2) Daisuke Yamada, Moeko Miyajima, Hidetoshi Ishibashi, Keiji Wada, Kazuhiko Seki, Masayuki Sekiguchi: Adult-like action potential properties and abundant GABAergic

synaptic responses in amygdala neurons from newborn marmosets. *The Journal of Physiology* 590(22), Nov.15, 2012

- 3) Umeda T, Seki K, Sato M, Nishimura Y, Kawato M, and Isa T : Population coding of forelimb joint kinematics by peripheral afferents in monkeys. *PLoS One* 7(10): e47749, 2012
- 4) Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, Ueda Y, Enomoto K, Kimura M.: Coding of the long-term value of multiple future rewards in the primate striatum. *J Neurophysiol.*,109(4):1140-51, 2013

(2) 著 書

- 1) 関和彦:「脊髄の可塑性」, .*The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*.vol.49.9, 日本リハビリテーション医学会, 564-566, 2012

(3) 総 説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武井智彦, 関和彦: Contribution of spinal interneurons to the control of hand grasping. 第35回日本神経科学大会. 愛知, 9.20, 2012
- 2) Sandra Puentes, Seki K: Development of a new brain ischemia model to induce motor deficit in the non-human primate: Anterior choroidal artery occlusion. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement. Venice, Italy, 4.27-4.28, 2012

(2) 国際学会

- 1) Yaguchi H, David P Kowalski, Takei T, Seki K: Properties of force fields in the primate arm induced by intraspinal microstimulation. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, 4.27-4.28, 2012.
- 2) Seki K, Kim G, Takei T: Muscle activity during voluntary movement is generated and controlled by spinal interneurons that mediate proprioceptive reflex in awake, behaving monkey. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, 4.27, 2012.
- 3) Seki K, Takei T: A neural basis for hand muscle synergy in primate spinal cord. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, 4.24-4.25, 2012.
- 4) Kim G, Takei T, Seki K: Firing pattern of spinal interneurons mediating a variety of segmental reflex pathway in awake, behaving monkey: A new hypothesis. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, 4.27-4.28, 2012.
- 5) Sandra Milena Puentes Martinez, Seki K: Development of a new brain ischemia model to induce motor deficit in the non-human primate: Anterior choroidal artery occlusion. 22nd Annual meeting of the Neural control of Movement, Venice, Italy, 4.27-4.28, 2012.
- 6) Hironori Okada, Hidetoshi Ishibashi, Hiromi Hayashita-Kinoh, Tomoko Chiyo, Yuko Nitahara-Kasahara, Takashi Okada, and Shin'ichi Takeda: Strategy for rAAV-mediated

transduction of common marmoset skeletal muscle to generate NHP DMD model. American Society of Gene & Cell Therapy 15th Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A. Pennsylvania Convention Center, 5.15-5.19, 2012.

(3) 一般学会

- 1) Kim G, Seki K : Classification of volleys in sensory and motor fibers of peripheral nerve evoked by intraspinal microstimulation. 35th Annual meeting of the Japan Neuroscience Society. Nagoya, Tokyo, 9.18-9.21, 2012
- 2) 本橋秀之, 岡田宏典, 岡田尚巳, 石橋英俊 : マーモセット卵巣組織凍結保存および未成長卵母細胞への遺伝子導入. 日本繁殖生物学会, 筑波大学, 9.5-9.8, 2012
- 3) Yamada H, Tymula A, Louie K, Glimcher PW: Relating Risk Preference, Water Rewards, and Thirst: Satiety state-dependent Utility in Monkeys. 第35回日本神経科学大会, 愛知, 9.18-9.21, 2012
- 4) 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-パッチクランプによる検討. 第35回日本神経科学大会. 愛知, 9.18-9.21, 2012
- 5) 本橋秀之, 岡田宏典, 岡田尚巳, 石橋英俊 : 非ヒト霊長類における卵巣ガラス化保存および未成長卵母細胞の体外培養. 第57回日本生殖医学会, 長崎, 11.7-11.8, 2012
- 6) 石橋英俊, 羽柴典子 : 長期的な下痢を示すコモンマーモセットへの抗生剤の新たな投与プロトコルによる治療の試み. 第16回予防衛生協会セミナー, つくば, 11.30, 2012
- 7) 石橋英俊, 本橋秀之, 公文麻美, 山本和弘, 岡田浩典, 岡田尚巳, 関和彦 : 超音波画像診断装置を用いたコモンマーモセット非外科的胚回収と胚移植. 第2回日本マーモセット研究会大会, 東京, 2.27-2.28, 2013
- 8) 矢口博彬, コワルスキーデイヴィッド, 武井智彦, 満洲邦彦, 関和彦 : サル頸髄の興奮性は上肢の姿勢によって変化する. 第90回日本生理学会大会, 東京, 3.29, 2012

(4) その他

- 1) 関和彦 : Function of spinal interneurons for controlling voluntary movement. ウメオ大学病院, Sweden, 5.14, 2012
- 2) 関和彦 : Function of spinal interneurons for controlling voluntary movement. カロリンスカ研究所 神経科学学部, Sweden, 5.16, 2012
- 3) 関和彦 : Function of spinal interneurons for controlling voluntary movement. ヨーテボリ大学生理学学部, Sweden, 5.18, 2012
- 4) 関和彦 : Function of spinal interneurons for controlling voluntary movement. コペンハーゲン大学 Panum 研究所, Sweden, 5.21, 2012
- 5) 関和彦 : Function of spinal interneurons for controlling voluntary movement. ルンド大学 実験医学学部, Sweden, 5.24, 2012
- 6) Yaguchi H, Kowalski D, Takei T, Seki K : Properties of force fields and EMGs in the primate arm induced by intraspinal microstimulation. 第6回 Motor Control 研究会, 岡崎, 6.21-6.23, 2012
- 7) 武井智彦 : 把握運動は複数のフィードバックループによって制御されている. 第6回 MC 研究会,

- 岡崎, 6. 23, 2012
- 8) 関和彦: 随意運動指令による皮膚感覚入力の制御: 脊髄及び大脳皮質における感覚抑制. 第6回 MC 研究会, 岡崎, 6. 23, 2012
 - 9) 大屋知徹: サル上肢全体の到達-把握-引き込み運動を構成する筋シナジーの抽出. 第6回 MC 研究会, 岡崎, 6. 23, 2012
 - 10) 武井智彦, 関和彦: Spinomuscular and corticomuscular coherence in monkeys performing a precision grip task. 把握運動における脊髄-筋および皮質-筋活動間コヒーレンス. 神経オシレーションカンファレンス, 愛知, 7.12, 2012
 - 11) 関和彦, 武井智彦, 大屋知徹: 随意運動の制御における複数の premotor system の相対的役割. 平成24年度生理学研究所研究会「大脳皮質の作動原理究明をめざして」, 岡崎, 12.6, 2012
 - 12) 山田洋: 動機付けの制御に関わる神経基盤の解明. H24年度精神・神経疾患開発費. 神経研究所, 1.8, 2013
 - 13) 関和彦, 武井智彦, 大屋知徹: 脊髄下降路による運動制御は冗長か? 京都大学霊長類研究所共同利用研究会, 3.15, 2013
 - 14) 山田洋: 長期報酬の予測と線条体の役割. 京都大学霊長類研究所共同利用研究会, 3.15-3.16, 2013

3. 班会議発表

- 1) 金祉希, 武井智彦, 関和彦: 手指運動時における深部感覚の神経制御機構. 第4回質感脳情報学領域班会議. 京都, 5.31, 2012
- 2) 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8回領域会議プログラム, 神戸, 6.24, 2012
- 3) 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9回領域会議プログラム, 福岡, 11.12-11.14, 2012
- 4) 本橋秀之: マーモセット生殖細胞資源の保存と応用に関する研究. 東京, 1.8, 2013
- 5) 金祉希, 関和彦: 覚醒行動下のサルにおける筋由来の体性感覚へのシナプス前抑制. 第5回質感脳情報学班会議, 東京, 1.29-1.31, 2013
- 6) 戸松彩花, 金祉希, 関和彦: 運動の随意性が様々な感覚入力脊髄介在ニューロンの活動特性におよぼす影響. 第5回質感脳情報学領域班会議, 両国, 1.29-1.31, 2013
- 7) 中島剛, 金祉希, 関和彦: 物の握り方が末梢神経入力へのシナプス前抑制に及ぼす影響: ヒトを対象とした実験. 第5回質感脳情報学領域班会議, 両国, 1.29-1.31, 2013

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(マーモセットの感覚・運動機能計測法の確立) 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髄反射回路の役割 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) 精神・神経疾患研究開発費 短期プロジェクト型 アロディニアモデルマーモセット確立のための病理及び遺伝的背景の解析 研究代表者 関和彦
- 6) 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
- 7) 学術研究助成基金助成金（若手研究（B）） コモンマーモセットの価値判断に関わる基本認知機能の解明 研究代表者 山田 洋
- 8) 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－脊髄連関機構の解明 研究代表者 武井智彦
- 9) 日本学術振興会（特別研究員奨励費） 到達一把握運動における直接下行路と間接下行路の機能的役割分担 研究代表者 大屋知徹
- 10) 学術研究助成基金助成金（若手研究（B）） マーモセット未成長卵子への遺伝子導入・卵巣注入によるトランスジェニック卵子の作出 研究代表者 本橋秀之
- 11) 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（遺伝子改変技術を用いた病態モデル動物作出術の開発） 研究分担者 富岡郁夫

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・法令等のへの対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本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神経変性疾患の 1 つであるポルグルタミン病の疾患モデルマームセット開発に従事した。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 24 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, 粕川 基美

II. 管理業務および研究活動

今年度においても定常的な管理業務を遂行し、加えて以下に記す業務に従事した。

- 1) 管理業務：神経研究所における動物実験データの信頼性確保、動物愛護に配慮した適切な動物の飼育、及び、遺伝子組換え動物の適切な管理を行うために、小型動物飼育施設（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た。これらにより、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小型実験動物棟への収容動物を清浄化するため、旧小型棟で飼育していた系統マウスの体外受精によるクリーンアップ・凍結胚作製作業を行った。外部研究機関より譲渡された凍結胚・凍結精子からの個体再生作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、貴重な系統マウスの維持や飼育匹数の軽減を目的とした凍結胚の作製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 23～24 年度、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」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 24 年度、センター所内に加えてセンター所外の研究室とも共同研究として、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 細胞を使ったエクソソームに関連するトランス

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 24 年度：山本流動研究員が、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」の協力研究者として、研究に従事した。

Ⅳ. 研究業

1. 刊行物

- 1) Popiel H. A, Takeuchi T, Fujita H, Yamamoto K, Ito C, Yamane H, Muramatsu S, Toda T, Wada K, Nagai Y : Hsp40 Gene Therapy Exerts Therapeutic Effects on Polyglutamine Disease Mice via a Non-Cell Autonomous Mechanism. PLoS ONE: Research Article, published 30 Nov 2012 10.1371/journal.pone.0051069
- 2) Ishibashi H, Motohashi H. H, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K : Ultrasound-guided non-surgical embryo collection in the common marmoset. Reproductive Biology (in press)
- 3) Fujiwara Y, Furuta A, Kikuchi H, Aizawa S, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Yoshimura A, Tamai Y, Wada K, Kabuta T : Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. Autophagy 9: 403-409, 2013.

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たが、3月31日をもって3年の任期を満了し退職した。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸と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24年6月21日の文部科学省の立入検査に対応し、合格した。さらに動物画像解析施設における7日間ルールを適用するための変更申請を平成24年11月に行い、同年12月承認・許可を受けた。これに伴い、予防規程の改定を行い、予防規程変更届を提出し、受理された。

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

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

(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実施した。動物の慰霊については、新小型実験動物棟竣工に伴い、平成24年6月14日に旧小型実験動物棟横の動物慰霊碑の抜魂式を行い、同碑のパネルを移設して新たな動物慰霊碑を建立した。24年度動物慰霊祭は、新慰霊碑前において24年10月29日に行った。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25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24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、23年度に竣工した新小型実験動物研究施設の研究利用を24年度当初から開始し、旧施設の使用を24年5月末をもって終了した。これにより、24年6月から総合実験動物棟3階と新小型実験動物棟による管理体制に移行した。

（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25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7題、終了報告書4題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。なお、平成24年10月29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、樋口総長から慰霊の言葉が述べられ、研究所、病院、事務部門等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 25 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 24 年度中に実施された研究課題は 7 題であり、実験期間が終了した 4 題については実験終了報告書が提出された。平成 25 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。非常に貴重な施設であり、本年度も英国医学研究会議（MRC）やオーストラリア州政庁訪問団、厚生労働省 副大臣など内外から様々な訪問者を受け入れることができた。

（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。提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果、修正を要求するものがあったが、採択可と判断した課題に対して総長が承認した。平成 25 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）であった。

（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。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、功刀疾病研究第三部部長、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）であった。

（霊長類管理委員会委員長 関 和彦）

RI委員会

登録人数：101人（昨年度：85人）動物画像解析施設利用者の増加分と考えられる。
 使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約3.5倍に増加している。これは本格的に稼働を開始したサイクロトロンによる¹¹Cと¹⁸Fの製造・使用量が増加ことによるものである（別表参照）。

定期検査等：本年度は文部科学省による法令に基づく施設の立入検査が平成24年6月21日に行われ、合格した。

変更申請等：2012年11月16日付けで以下の項目について変更申請を行い、同年12月11日付で承認・許可された。

(1) 廃棄の方法の変更（陽電子断層撮影用放射性廃棄物、陽電子断層撮影用放射性同位元素を人以外の生物に投与した当該生物及びその排泄物（¹¹C、¹³N、¹⁵O及び¹⁸Fのみを含む）は、他の廃棄物と区別し、7日間保管後、法令に従って処分する。

また、この変更申請に伴い予防規程を改定し、予防規程変更届を提出し、受理された。

施設の運用等について：引き続き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23年度	平成24年度	増減
³² P	2345.7	129.5	-2216.2
³ H	399.9	265.5	-134.4
³⁵ S	1524.0	821.4	-702.6
¹⁴ C	3.6	0.0	-3.6
⁵¹ Cr	0.0	0.0	0.0
¹²⁵ I	0.1	0.0	-0.1
⁴⁵ Ca	0.0	0.0	0.0
³³ P	83.3	37.0	-46.3
¹¹ C	106680.0	508665.8	401985.8
¹⁸ F	151130.0	402530.6	251400.6
年間総使用量	262166.6	912449.8	650283.2

放射線業務従事者数

平成23年度	85人	(年度末人数)
平成24年度	101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、本来、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。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 H23 年より管理をおこなった。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・データ収集は、H23 年には小島依子流動研究員が主として行っていたが、離職のため、H24 年は坂本、境の 2 人体制で当該業務にあたった。この新しいシステムにより、これまで 2 カ所で管理されていた放射性物質であるウランの管理が一元化され、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、電顕施設の利用に関しても一元化され、基本は一元化委員長が日程をオーガナイズする以外に、十分に習熟したと見なされた利用者は独立ユーザーの権利が与えられ、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、独立ユーザーが多数誕生し、効率よく電顕を使用できるようになった。H25 年度は、境の離職により、坂本一人で業務を行う予定であるが、持続的に求人を続ける予定である。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成 24 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 25 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

平成 24 年度より山村部長より委員長を引き継いだ。今年度は、雑誌のオンライン化について協議がなされ、神経研究所としては将来的な全面的オンライン化を目指す方向性であることが決議された。年々高騰する雑誌購読料に対応するべく、年々契約雑誌を減らしているのが現状であり、これに対応すべく、Reprints Desk を導入して有料ではあるものの事実上全ての学術雑誌の論文をオンライン入手することが可能となった。また、月一度のスタッフミーティングが開催され、各施設の図書委員長、図書館スタッフとの間で情報交換が行われた。

(図書委員長 西野一三)

情報委員会

企画戦略室長を委員長とする NCNP 情報委員会が立案する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。センター全体のホームページのリニューアルにあわせて研究所ホームページのリニューアルを行った。メールシステムのセキュリティ対策として、現在アクティブに使用されていないメールアカウントの削除等を実施した。また、勤怠管理システムの稼働、業務用パソコンの一括調達、臨床研究情報基盤としての SAS の導入に協力した。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 24 年度については、平成 24 年 8 月 1 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。平成 24 年度申請され承認を受けた課題は 39（うち継続 36, 新規 3）件である。平成 25 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。23 年度から酸化プロピレン、25 年 1 月からコバルト、インジウム、エチルベンゼンが特定化学物質に加わった。TMC 棟、クラスター研究棟、IBIC 棟の廃液はこれら 3 棟で独自に行うこととなった。ホルマリンを含む特定化学物質と有機溶剤の使用量について年に 2 度環境測定および取扱者に対する特殊健康診断を行い、環境が適正に管理されていることを確認している。東京都の環境確保条例に規定されている適正管理化合物の使用量等については、各部から 3 カ月毎の使用量報告をまとめ、東京都に届け出を行った。委員会は各研究部 1 名の委員から構成されている。

（特殊化学物質管理委員会委員長 木村英雄）

動物画像解析施設管理委員会

動物画像解析施設は MEG 棟南にあり、短寿命 RI を生成するためのサイクロトロン、PET（Positron Emission Computed Tomography）撮影装置、コンピュータ断層（CT）撮影装置といった大型画像撮影装置を擁している。生きたままの動物の脳内分子動態のイメージング、及び形態学的研究を行うために導入され、本委員会は平成 22 年度から組織されている。また、本委員会は総合実験動物棟内にある 3T MRI 装置の管理も併せて行っている。これらの施設を用いた研究を推進する目的で動物画像解析研究推進委員会を平成 24 年度から設立し、これらの大型機器を安全かつ効率的に運用するために、施設内の環境整備（オペレーターなどの人事も含む）、マニュアルの整備等を行っている。

平成 23 年にマーモセットを含む小型動物用 PET・CT カメラ（島津製作所製 Clairvivo PET）を導入し、その後実験環境の整備をすすめつつ平成 24 年 6 月上旬に RI 使用が許可され、同月 22 日より動物用 PET 専用サイクロトロン（住友重機械工業株式会社製 HM-12）も稼働となった。同年 7 月からはホットラボが本格稼働を始め、7 月 6 日に最初の PET スキャンを行った。既存の PET プローブとして ¹¹C-ラクロプライド、¹⁸F-FDG、¹⁸F-ファリプライドの安定的供給も可能となるよう環境調整が行われた。サイクロトロン・動物 PET 利用の研究課題は平成 24 年度で計 5 題申請されており、24 年度には 60 匹程度ラット・マウスの測定が施行されている。また、24 年度には霊長類管理室との共同でマーモセットを対象とした PET のテストスキャンも行われ、今後のマーモセット PET に必要な環境整備も行った。

（動物画像解析施設管理委員会委員長 功刀 浩）

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神経研究所では、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。

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ヶ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職員就業規則第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

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

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

2-B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規

- 1 神経研究所に客員研究員を置くことができる。
- 2 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
- 3 客員研究員は、大学に所属する者は教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属する者は部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で神経研究所部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とする。ただし、再任することは妨げない。
- 5 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所客員研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 任命は、神経研究所部長会議の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、総長がこれを行う。
- 7 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日から適用する。

2－C. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目 的

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

2 資 格

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

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

3 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

(2) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経研究所研究生・研究見習生申請書を指導を受けようとする部長（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 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－F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 勤務心得

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

4. 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取扱規程

平成 22 年 4 月 1 日規程第 60 号

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。

(研究開発費において執行可能な経費の範囲)

第12条 研究開発費から執行可能な経費は次の各号に示すものとする。

- 一 研究課題の遂行に必要な研究費
- 二 研究開発を推進するために必要な経費

(取扱細則等)

第13条 研究開発費の事務取扱については、この取扱規程のほか別に定める取扱細則等によるものとする。

附 則

(施行期日)

第1条 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。

(経過措置)

第2条 この取扱規程施行前からの継続課題において、引き続きセンターの役職員以外の者が主任研究者である場合には、第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。

附 則（平成24年規程第8号）

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

5. 平成 24 年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員会 委員名簿

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
福島靖正	厚生労働省大臣官房厚生科学課長
土生栄二	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
重藤和弘	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24年度 精神・神経疾患研究開発費研究事業

課題番号	研究課題名	主任研究者	H24年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	13,000	〃	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	死後脳が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 特命副院長 有馬 邦正	41,500	〃	26
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
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	16,000	〃	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 室長 木村 円	40,000	〃	13
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	57,000	〃	24
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	〃	24
23-7	児童・思春期に発症する高次脳機能に障害をきたす脳疾患の生物学的基盤	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	〃	4
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 TMC 部長 中込 和幸	27,000	〃	9

課題番号	研究課題名	主任研究者	H24年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
24-1	統合失調症の診断、治療法の開発に関する研究Ⅱ	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 27 年 3 月	8
24-2	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	”	10
24-3	司法精神医療の均てん化の促進に資する診断、アセスメント、治療の開発と普及に関する研究	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 部長 岡田 幸之	18,000	”	6
24-4	認知行動療法・補完代替療法の臨床展開に関する基盤研究	国立精神・神経医療研究センター TMC 室長 中川 敦夫	13,000	”	5
24-5	パーキンソン病を中心とするレビー小体病の診断・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 特命副院長 村田 美穂	29,000	”	13
24-6	神経難病および稀少性疾患を対象とした臨床試験デザインに関する研究	国立精神・神経医療研究センター病院 院長 糸山 泰人	7,000	”	5
24-7	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	20,000	”	13
24-8	精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療及び研究における有効活用の研究	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	25,000	”	9
24-9	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	”	8
24-10	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 IBIC センター長 松田 博史	28,000	”	8
24-11	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	27,000	”	11
24-12	精神神経疾患の原因・関連遺伝子に関する基盤的開発研究	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	24,000	”	13
(30)研究課題			738,500		330

(独)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第27号 (通号35号) 平成24年度

発行 平成25年3月31日
発行者 高坂新一
編集者 後藤雄一
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
