

(独) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 28 号 (通巻 36 号)

平成 25 年度



国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 平成 26 年 3 月 5 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25年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成25年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	10
5. 平成25年度神経研究所研究発表会（第35回）	13

II. 研究業績

1. 疾病研究第一部	21
2. 疾病研究第二部	35
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	91
10. 代謝研究部	98
11. 免疫研究部	102
12. 神経薬理研究部	115
13. 遺伝子疾患治療研究部	120
14. モデル動物開発研究部	133
15. 実験動物管理室	140
16. ラジオアイソトープ管理室	142

III. 委員会..... 143

IV. 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領	149
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	151
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	152
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	153
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	154
2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所特任研究員に関する内規	156
2-F. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所科研費研究員に関する内規	157
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	158
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	159
4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規程	160
5. 平成25年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員名簿	162
6. 平成25年度精神・神経疾患研究開発費研究事業	163

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化となり、精神・神経疾患などの克服を目指した研究開発を行い、その成果を基盤とした高度医療を患者さまに提供するとともに、全国への普及をはかることとされている。即ち、センターのミッションの根幹をなすものが、基盤研究、前臨床研究、臨床研究を問わず疾患の治療、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 4 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。神経研究所が今後、病院に加え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・協力体制を更に強化していくことにより、センター全体のミッション達成に多いに貢献できるものと考えている。

2. 研究所の施設

研究所の施設は約 8000㎡の本館、約 4000㎡の 2 号館、約 3000㎡の実験動物研究施設の 3 棟から成っていたが、平成 12 年度には約 1800㎡の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・細胞生物学的研究の基盤が拡大した。平成 15 年度からは実験動物研究施設および霊長類飼育研究施設の機能強化を目的とし、中型実験動物棟の増改築が行なわれ、総合実験動物棟として生まれ変わった。さらに、平成 16 年度には精神保健研究所の移転のため新しい研究所 3 号館が建設された。また小型実験動物棟の老朽化に伴い、一昨年度には遺伝子改変動物などを用いた前臨床研究を行なうための新小型実験動物棟が建設され、更に、PET、サイクロトロンが配置される実験動物画像解析施設も完成した。これにより精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を様々な研究手法を用いた学際的な研究の遂行がこれまで以上に可能となり、世界に類をみないスケールの大きい研究所となっている。

3. 研究所の組織

神経研究所は所長 1 名、研究職 48 名から成り、14 部 36 室及び実験動物管理室、霊長類管理室、中型実験動物管理室とラジオアイソトープ管理室から構成されている。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 余名に達している。神経研究所は外に対して単に開放的であるというだけでなく、実質的な大学院大学としても機能しており、事実平成 16 年度からは早稲田大学理工学部、平成 18 年度からは東京医科歯科大学、平成 21 年度からは山梨大学、平成 22 年度からは千葉大学、更に平成 25 年度からは東京農工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、ジョンスホプキンス大学、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挙げ、もって高度先進医療の開発に資することにより国民へ研究成果を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 等の一流国際雑誌への掲載をはじめ常に高いレベルを維持している。

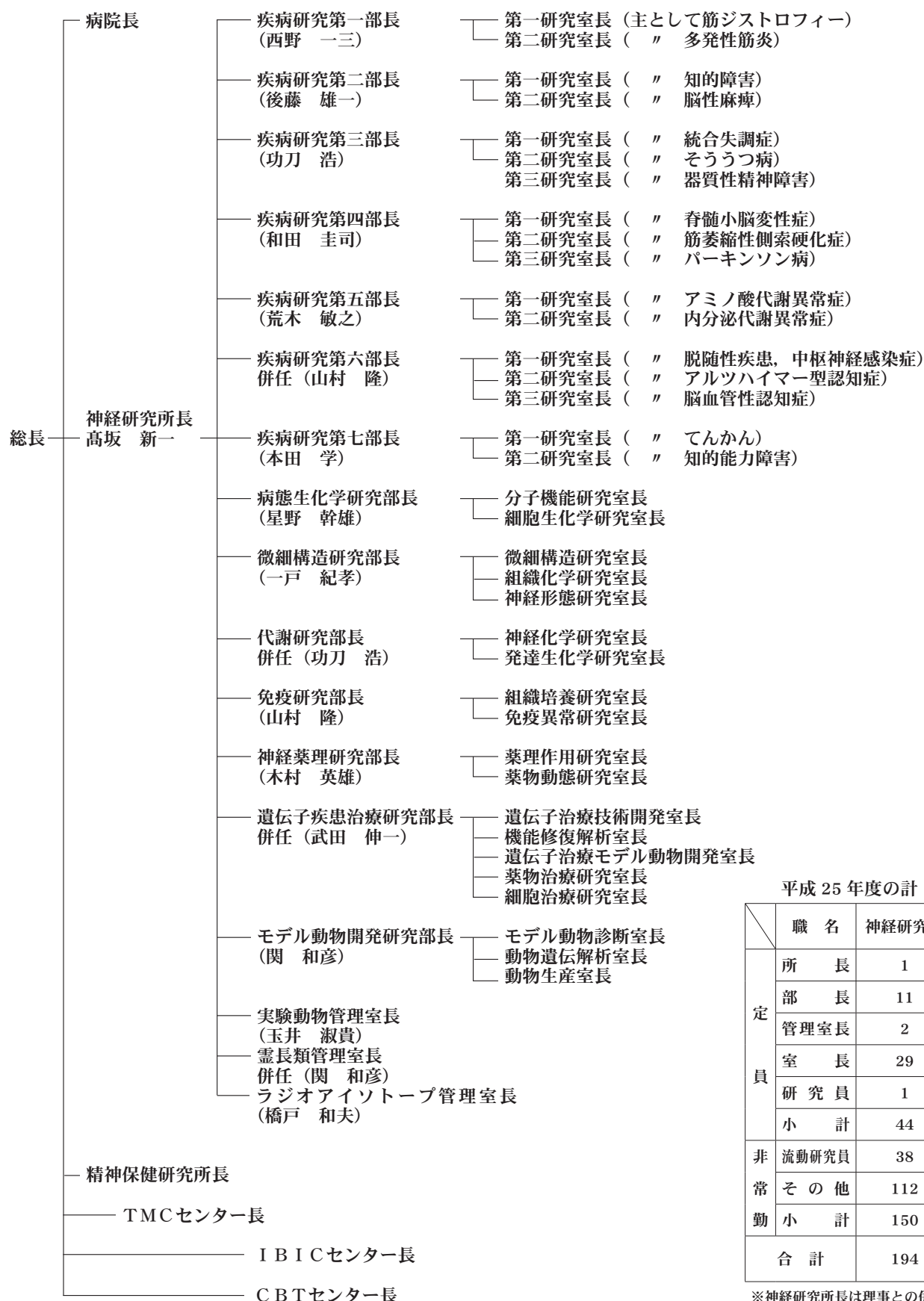
本年の研究成果は各部の研究業績の中に研究紹介としてまとめられている。年間を通して発表された論文のうち優れたものを表彰しているが、本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から、最優秀論文賞に Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. Nature Medicine 19, 101–106, 2013（遺伝子疾患治療研究部）、優秀論文賞に A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. Nature Communications 4, Article number: 1366（神経薬理研究部）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「微小管依存的な TDP-43 輸送の障害はオリゴマー化を促進し、ショウジョウバエにおける神経変性を惹き起こす」（疾病研究第四部）、優秀口演発表賞に「てんかん自然発症ラット突然変異体の解析」（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「コンパートメント境界形成における細胞・分子機序の解明」（疾病研究第六部）、優秀ポスター発表賞に「GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解明」（疾病研究第四部）、更に、Most Promising 若手賞には「マーモセットは第三者の互惠性を評価する」（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。

本年度の研究成果発表会における発表の中には近い将来臨床応用が期待されるものが多く、センターのミッションが所員に確実に浸透してきたことがうかがわれる。所員の皆様に感謝したい。

平成 26 年 3 月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
所 長 高坂 新一

2. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所組織（表1）



平成 25 年度の計		
	職 名	神経研究所
定 員	所 長	1
	部 長	11
	管理室長	2
	室 長	29
	研 究 員	1
	小 計	44
非	流動研究員	38
常	そ の 他	112
勤	小 計	150
合 計		194

※神経研究所長は理事との併任

3. 平成25年度 神経研究所構成員 (表2)

部 長	室 長	研究員	兼任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セタ研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第一部 西野 一三	野口 脩 林 由起子 (～25.7.31) 三橋 里美 (26.1.1 ～)		南 成祐 大矢 寧 石山 昭彦	松田 知栄 作田 亮一 平澤 恵理 水野 裕司 村上 信行 杉江 和馬 高野 和儀 桑名 正隆 鈴木 重明 村上 てるみ 曾根 翠 高橋 正紀 原 雄二 (25.6.17 ～) 林 由起子 (25.8.1 ～)	大久 敬 Cho Anna (～25.12.27) 米川 貴博 西村 洋昭 (26.1.1 ～)	金子 加奈子 小島 依子 小山 理恵子 赤嶺 真由美 (～26.1.31) 西村 洋昭 (～25.12.31)	岩沢 和 加賀 志保 大西 美恵子 (～25.9.30) 小林 朝美 久禮 友里子 大田黒 祥子			Wang Zhaoxia (25.6.17 ～7.1)	○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 ○神永 麻子 (25.4.15 ～)	秋山 千枝子 大熊 彩 杉浦 智子 古茂 道典 和田 英治 濱中 耕平 小穴 康介 永野 花奈子 漆葉 章典 遠藤 ゆかり 館澤 薫 中森 雅之 高山 和子 Dong Mingrui Xiong Ting (～25.10.31) 三橋 里美 (25.6.17 ～12.31) Bakhshandeh Bali, MohammadKazem (25.11.1 ～)
疾病研究第二部 後藤 雄一	伊藤 雅之 井上 健		稲垣 真澄 小牧 宏文 斎藤 義明 佐藤 有希子 中川 昌子 肥田 昌子 齋藤 貴志 太田 英伸	朝田 隆 久保田 健夫 中田 和人 水口 雅 三牧 正和 松島 雄一	坂井 千香 中村 祥子 横田 睦美	島山 英之 和賀 央子 後藤 玲央 宮崎 美知代 ○武井 淳子 ○代 紅梅 ○中村 葉子 ○Priyanthi Ranjani Mangalika ○南 久美子 (～25.12.31) ○川相 みずえ	森田 君枝 沖原 寧子 後藤 智子			○大科 京子 ○澤野 由枝 ○志賀 智子 ○中村 美智代 ○小野 泰葉 (25.4.15 ～)	赤松 智久 刑部 仁美 北村 真吾 榊原 崇文 鋤柄 小百合 竹下 絵里 青天目 信 松島 由紀子 (～26.3.10) 渡邊 莊子 中川 真智子 (25.4.15 ～) 白川 由佳 (25.4.15 ～) 花井 彩江 (25.4.15 ～) 岡部 沙紀 (25.4.22 ～) 犬塚 真由子 (25.5.1 ～6.29) 福地 順子 (25.7.25 ～26.2.21) 岡崎 恵利 (25.9.2 ～10.31) 相澤 弥生 (25.12.2 ～26.1.31)	

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セタ-研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第三部 功刀 浩	服部 功太郎 (～25.12.31) (26.1.1～) 沼川 忠広 太田 深秀		三島 和夫	尾関 祐二 飯嶋 良味 古田 都 千葉 秀一 鈴木 喜晴 篠山 大明 堀 弘明	古賀 賀恵 相澤 恵美子 中島 進吾	安達 直樹 山本 宣子 藤井 崇 若林 千里 ○大島 淑子 ○大部 聡子 ○松尾 淳子 ○小川 真太郎 ○木下 裕紀子 (25.7.1～) ○長島 杏那 (25.7.1～)	平石 萌子 (25.5.1～) 石田 一希 (25.7.1～)	○木下 裕紀子 (～25.6.30) ○長島 杏那 (25.5.1～6.30) 石田 一希 (～25.6.30) 長島 杏那 (～25.4.30)	五十嵐 慈子		Yoon Hyung Shin ○宮川 友子	寺石 俊也 藤田 未来 依田 賢太郎 坂入 真奈美 二宮 碧 小野 浩子 加藤 美恵 光山 裕生 飯田 純子 小高 陽樹 片沼 佑介 小川 麻美 小川 紗貴子 (25.8.16～) 和田 光喜 (25.8.16～) ○後藤 紗綾 ○福岡 成雄
疾病研究第四部 和田 圭司	関口 正幸 永井 義隆 (～25.9.30) (25.10.1～) 株田 智弘		安藤 哲也 船田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 有賀 元 斎藤 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	山田 大輔 相澤 修 小田桐 紗織	藤掛 伸宏 鈴木 マリ まじろけ明子 (～25.8.31) 上山 盛夫 畑中 悠佑 皆川 栄子 (25.8.1～) ○藤田 寛美 ○Peter Koppensteiner (～26.2.27) ○菊地 寿枝 ○紺谷 千穂 (25.10.1～12.18)	紺谷 千穂 (～25.9.30) 岡田 知子 村上 美和子	○和田 恵津子 志鎌 昌子 原 佳子 三田 幸子			長嶺 聖史 富山 健一 神谷 裕子 杉山 梓 竹尾 仁良 山田 美佐 齊藤 勇二 神松 文子 後藤 章子 古田 晶子 藤原 悠紀 李 珩 橋本 富男 石黒 太郎 御典 輝典 川添 倣也 浅羽 研亮 向野 佳奈子 大橋 正誠 今野 昌俊 長谷 勝徳 塚越 麻衣 大和 敏秀 内海 修 (25.7.9～) まじろけ明子 (25.9.1～) 土居 瑛希子 (25.11.1～) Ruben Hervas Millan (25.11.20～26.2.16)	

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セカ-研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
												紺谷 千穂 (25.12.19 ～) 出口 雄一 (26.2.4 ～) Peter Koppensteiner (26.2.28 ～) Anne-Marie Neumann (26.3.3 ～) Gheorghe Tigan (26.3.3 ～) ○安藤 祐子 ○鈴木 聡史 ○Abhijeet Ghode (25.5.25 ～ 7.25) ○川村 久美子 (26.3.1 ～)
疾病研究第五部 荒木 敏之	長野 清一 若月 修二		高橋 祐二 (25.12.1 ～)	辻野 精一	佐々木 孝寛 徳永 慎治	萩原 裕子 ○高橋 陽子 (25.5.1 ～) ○佐藤 宏美 (25.7.1 ～)		○島崎 由美子 ○古野 咲子 深井 幸子				長島 駿 齋藤 文典 金成 広樹 三橋 佳奈 李 正根 (26.1.20 ～ 2.20) ○川岸 理紗 (25.11.26 ～)
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 田之頭 大輔			○浅見 淳子				江草 早紀 荒木 由美子 徳田 直美 大木 香織 (25.6.1 ～)
免疫研究部 山村 隆	三宅 幸子 (～ 25.5.31) 荒浪 利昌 (～ 25.4.30) 大木 伸司 佐藤 和貴郎 (25.10.1 ～)		林 幼偉 荒木 孝 佐藤 和貴郎 (～ 25.9.30)	佐藤 準一 田川 朝子 宮本 勝一 高橋 和也 尾上 祐行 佐久間 啓 荒浪 利昌 (25.5.1 ～) 三宅 幸子 (25.6.1 ～) 千葉 麻子 (25.6.1 ～)	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 (～ 25.5.31) 能登 大介					○古澤 雅子 ○石田 直子 ○平川 泰子 ○齋藤 泰江 (25.6.3 ～) ○竹尾 明子 (25.6.7 ～)	門脇 淳 松岡 貴子 難賀 玲子 林 絵利 池口 亮太郎 (25.10.1 ～)

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セタ研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第七部 本田 孝	花川 隆 (併任) 山下 祐一 (25.7.1～)		加藤 孝一	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 玲子 田中 悟志 森口 央基 河合 徳枝 仁科 エミ 吉村 奈津江 井澤 淳 小俣 圭 幕内 充 地村 弘二	田中 智子 阿部 十也 笠原 和美	上野 修	土屋 由里子		赤迫 こずえ			相原 孝次 北 佳保里 設楽 仁 新 持永 矢田部 清美 星野 英紀 藤原 祐介 細田 千尋 磯谷 悠子 山下 祐一 (～25.6.30) 高澤 英嗣 緒方 洋輔 宿里 充穂 西元 淳 雨宮 薫 倉重 宏樹 大村 六花 (25.5.1～) 福島 亜理子 (25.5.1～) ○伊原 尚樹 (25.11.25～)
病態生化学研究部 星野 幹雄	増山 典久 (～25.11.30) 田谷 真一郎 堀 啓 (25.10.1～)			山田 真弓 (25.7.9～)	藤山 知之 (～25.8.31) 有村 奈利子	早瀬 ミネ子 堀 啓 (～25.9.30)	酒匂 潤子 菅野 幸江 坂本 亜沙美	高山 明美			山田 真弓 (～25.6.30)	大輪 智雄 瀬戸 裕介 橋本 了哉 吉野 貴恵 宮下 聡 藤山 知之 (25.9.1～) 増山 典久 (25.12.11～) ○川端 政則 (25.10.8～)
微細構造研究部 一戸 紀孝	藤井 秀太 須藤 文和 鈴木 航 (～25.9.30) (25.10.1～)		齊藤 祐子	谷 利樹 渡我部 昭哉 川合 伸幸 MANOJ KUMAR ERADATH 肥後 剛康 (25.5.1～) 小柴 満美子 (25.6.1～)	坂野 拓 (～25.9.30) 佐々木 哲也 川口 将史 (～25.4.30) 阿部 央 (25.10.1～)	中垣 慶子 宮川 尚久 阿部 央 (～25.9.30) 坂野 拓 (25.10.1～) 佐柳 友規 (26.1.1～)	鈴木 貴子 真鍋 朋子	桑島 靖子				中神 明子 安江 みゆき 田中 洋子 境 和久 松田 真悟 (25.12.1～) 三村 喬生 (25.12.1～)
代謝研究部 功刀 浩 (併任部長)	(堀 啓)			井上 和秀 奥野 孝枝 高松 研 中嶋 一行 内野 茂夫	古田島 浩子 佐柳 友規 (～25.12.31)	○中村 泰子		○鈴木 恵里 土屋 明子				大澤 圭子

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セタ研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
神経生理研究部 木村 英雄	北條 浩彦 澁谷 典広			花岡 健二郎 杉山 徹 土屋 幸弘 平田 結喜緒	福岡 聖之 (25.4.15～) 豊福 優希子 (25.5.1～)	高橋 理貴		○木村 由佳 小林 さゆり	厚原 陵子			小池 伸
遺伝子疾患治療 研究部 武田 伸一 (併任部長)	今村 道博 鈴木 友子 岡田 尚巳 永田 哲也		森 まどか 木村 円	石井 重紀子 亀谷 修平 中村 昭則 深田 宗一郎 湯浅 勝敏 横田 俊文 尾方 克久 廣實 真弓 越後谷 裕介 古庄 知己 小林 正典	齊藤 崇 Janek HYZEWICZ 伊藤 尚基	千代 智子 喜納 裕美 倉岡 睦季 岡田 浩典 湯野 栄子 笠原 優子 (25.9.1～) ○小川 理恵 ○嶋崎 喜代子 (～25.10.31)	○清水 基子 (25.11.1～)	○中川 良子 森 智子 阿部 千佳 清水 基子 (～25.10.31) 和氣 優子 (25.11.26～)		Urs T. Ruegg (25.4.4～4.14)	笠原 優子 (～25.8.31) 田中 克尚 渡辺 直樹 中川 慎一郎 谷端 淳 田山 孝 (25.12.1～) ○江沼 裕子 (25.6.25～) ○横田 奈々 (～25.5.31) ○佐藤 亜耶 (25.5.28～10.11) ○成田 麻子 (25.8.27～) ○石川 蘭子 (26.1.1～2.28)	有村 純暢 木村 公一 林地 のぞみ 福田 正裕 弓削田 直子 坂 翔太 増田 千明 奥山 明日香 (25.6.25～) ○横田 奈々 ○北沢 史織 (25.7.1～8.2)
モデル動物開発 研究部 関 和彦	石橋 英俊 山田 洋 (～25.11.30) 武井 智彦 (～25.12.31)			古江 秀昌 歌 大介 萩原 直道 中島 剛 井澤 淳 (25.6.1～) 五味 裕章 (25.6.1～) 牛場 潤一 (25.6.1～) 梅田 達也 (25.9.1～) 武井 智彦 (26.1.1～)	戸松 彩花 大屋 知徹 Joachim Confais	本橋 秀之 (～25.10.31) 佐々木 千香 Puentes Martinez Sandra Milena 藤田 尚子 (25.11.1～) ○Sidikejiang Wupuer ○藤田 尚子 (25.8.1～10.31)		三村 京子 平野 綾子 耶雲 幸子 大谷 暢子				小杉 亮人 (25.6.1～) Cecile Louise GENTY (25.6.12～11.11) ○佐藤 健太 (25.6.1～) ○内田 彬登 (25.6.1～)

部 長	室 長	研究員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 セク研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
霊長類管理室	関 和彦(併任)	富岡 郁夫			羽柴 典子 高山 修 (～25.10.15) 中林 円 (25.8.1～)			野口 麻里 (25.11.1～)				
実験動物管理室	玉井 淑貴				吉村 文	山本 和弘		伊達 真由美 粕川 基美				
ラジオアイソトープ 管理室	橋戸 和夫				松坂 恭成			○新田 悦子 西村 桂子 石田 浩子				
所長室	今澤 正興 坂本 允弘	増田 智 馬場 公恵	出島 玲子									

4. 平成 25 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 25 年			
4.12	結城 伸泰 教授 シンガポール国立大学医学部 微生物学・内科学	分子相同性による自己免疫性 ニューロパチーの発症機構	疾病研究第一部 部長 西野 一三
4.19	井上 治久, M.D., Ph.D. 京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門	iPS 細胞技術を用いた神経変性 疾患の研究	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
4.22	Prof. Ferdinando Rossi イタリア・トリノ大学	Phenotype specification and differentiation in cerebellar development	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
5.10	内匠 透, M.D., Ph.D. 独) 理化学研究所 脳科学総合研究センター 精神生物研究チーム	精神疾患の分子病態理解を目指 して	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
5.24	Dr. Terence. Y C Pang Neural Plasticity laboratory, Department of Behavioural Neuroscience, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health University of Melbourne	Environmental dynamicism of affective phenotypes: BDNF and HPA axis	疾病研究第三部 室長 沼川 忠広
5.30	Prof. Brian G. Weinshenker, M.D. Mayo Clinic, Minnesota, u, U.S.A	AQP4 structure in NMO and AQP4 expression in NMO susceptible tissues	免疫研究部 部長 山村 隆
	Prof. Alan S. Verkman, M.D., Ph.D. UCSF Department of Medicine	NMO pathogenesis mechanisms and therapeutic strategies	免疫研究部 部長 山村 隆
	Dr. Lukmanee Tradtrantip, Ph.D. UCSF Department of Medicine	Aquaporin-4 and AQP4-IgG targeted therapeutics for NMO	免疫研究部 部長 山村 隆
6.3	Prof. Kevin Campbell Department of Molecular Physiology and Biophysics, University of Iowa	Novel Glycosylation Enzymes Required for Dystroglycan Function as an Extracellular Matrix Receptor	疾病研究第一部 部長 西野 一三

6.11	中村 雅也 准教授 慶應義塾大学 医学部 整形外科教室	脊髄再生医療の実現に向けて ー現状と展望ー	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
7.10	長屋 秀明 薬学博士 中西 淳 薬学博士 武田薬品工業株式会社 医療研究本部 先端科学研究所	先端技術を活用した創薬研究	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
10.10	佐々木 勉 准教授 群馬大学生体調節研究所 代謝シグナル解析分野	全身エネルギーバランス制御機 構と視床下部 Sirt1	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
12.2	Michael Kyba Ph.D. University of Minnesota, Minneapolis	Probing muscular dystrophy mechanisms and regenerative therapy using iPS cells: focus on FSHD	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
12.12	Denis Guttridge Ph.D. Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA	Muscle wasting in cancer : looking into the microenvironment	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
1.17	Prof. Paul F. Lasko Department of Biology, McGill University	Alternative protein synthesis machinery in Drosophila germ line cells	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
1.24	古屋敷智之 博士 京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター	ストレスによる情動変容と炎症 関連分子群	疾病研究第四部 室長 関口 正幸
2.6	戸村 道夫 特定准教授 京都大学大学院医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学 融合拠点	新規機能可視化蛍光タンパク質 を用いた免疫応答の可視化	免疫研究部 部長 山村 隆
2.26	繁富 英治 助教 山梨大学医学部・大学院医学工学 総合研究部薬理学講座	アストロサイト局所カルシウム シグナルによる脳機能制御	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一

3.26	難波 隆志 特任助教 名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学講座	神経細胞の極性を制御する微小環境とその下流シグナル	神経研究所 所長 高坂 新一
3.31	Prof. Ari Waisman University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Germany	The role of IL - 17 and Th17 in CNS inflammation	免疫研究部 部長 山村 隆

○国際セミナー 11 件

○神経研究所セミナー 9 件

平成 25 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 26 年 3 月 4 日（火）

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 - 疾病研究第二部

09:40~10:10 口演 - 疾病研究第三部

10:10~10:40 口演 - 病態生化学研究部

10:40~10:55 口演 - 霊長類研究施設

休憩

11:05~11:50 ポスターオーバービューセッション 1（2 分 30 秒口演, 質疑なし, P01-P18）

休憩

13:00~13:45 ポスターオーバービューセッション 2（2 分 30 秒口演, 質疑なし, P19-P36）

休憩

13:55~14:10 口演 - 動物画像解析施設

14:10~14:40 口演 - 疾病研究第一部

14:40~15:10 口演 - 微細構造研究部

15:10~15:40 口演 - 神経薬理研究部

15:40~17:40 ポスターセッション

2 日目

平成 26 年 3 月 5 日（水）

09:00~09:30 口演 - 疾病研究第六部

09:30~10:00 口演 - 疾病研究第五部

10:00~10:30 口演 - 疾病研究第四部

休憩

10:40~10:55 口演 - ラジオアイソトープ管理室

10:55~11:10 口演 - 実験動物管理室

11:10~11:40 口演 - 疾病研究第七部

集合写真撮影

休憩

13:00~13:30 口演 - 遺伝子疾患治療研究部

13:30~14:00 口演 - 免疫研究部

14:00~14:30 口演 - モデル動物開発研究部

<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 26 年 3 月 4 日（火）

- 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 疾病研究第四部 和田圭司
- 09:10~09:40 疾病研究第二部
新生児低酸素性虚血性脳症の新たな治療標的としての LOX-1
赤松智久, 代紅梅, 水口雅¹, 岡明², 後藤雄一, 伊藤雅之
¹ 東京大学大学院 医学系研究科 国際生物医科学講座 発達医科学分野, ² 東京大学大学院 医学系研究科 小児医学講座
- 09:40~10:10 疾病研究第三部
統合失調症, 気分障害における脳画像診断マーカーの開発
太田深秀, 野田隆正¹, 佐藤典子², 岡崎光俊¹, 松尾淳子, 服部功太郎, 寺石俊也, 堀孔明, 篠山大明, 樋口輝彦³, 功刀浩
¹ 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科, ² 国立精神・神経医療研究センター病院 放射線診療部, ³ 国立精神・神経医療研究センター
- 10:10~10:40 病態生化学研究部
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, 粕山俊彦¹, 三浦義記², 大野行弘³, 伊原信夫⁴, 天野殖⁴, 星野幹雄
¹ 慈恵医大, ² ケー・エー・シー, ³ 大阪薬大, ⁴ ICR 研究所
- 10:40~10:55 霊長類研究施設
霊長類研究施設ー平成 25 年度の状況等について
関和彦
- 10:55~11:05 休憩
- 11:05~11:50 ポスターオーバービューセッション 1 (2 分 30 秒口演, 質疑なし, P01-P18)
- 11:50~13:00 休憩
- 13:00~13:45 ポスターオーバービューセッション 2 (2 分 30 秒口演, 質疑なし, P19-P36)
- 13:45~13:55 休憩
- 13:55~14:10 動物画像解析施設

動物画像解析施設について

太田深秀、功刀浩

14:10~14:40 疾病研究第一部

6'-sialyllactose は GNE ミオパチーを発症した高齢モデルマウスの筋症状を回復する
米川貴博, 野口悟, May Christine V. Malicdan¹, 林由起子², 埜中征哉,
峯利喜³, 山本岳³, 西野一三

¹National Human Genome Research, National Institutes of Health, ²東京医科大学医学部 医学科 神経生理学講座, ³日本たばこ産業 糖鎖ビジネスユニット

14:40~15:10 微細構造研究部

マーモセットのシナプス形成パターンを作る遺伝子とマーモセット自閉症様モデル動物で異常を示す遺伝子
一戸紀孝, 佐々木哲也, 境和久, 中神明子, 安江みゆき, 坂野拓,
佐柳友規

15:10~15:40 神経薬理研究部

生理活性物質硫化水素の新規生産経路
渋谷典広, 小池伸¹, 田中真紀子, 石上磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹¹,
福井清², 永原則之³, 木村英雄

¹明治薬科大学, ²徳島大学 疾患酵素学研究センター, ³日本医科大学

15:40~17:40 ポスターセッション

偶数コアタイム: 15:40~16:40

奇数コアタイム: 16:40~17:40

2 日目

平成 26 年 3 月 5 日 (水)

09:00~09:30 疾病研究第六部

大脳皮質領野に固有の組織構築様式を支える分子機序の解明
江草早紀¹, 井上由紀子, 浅見淳子, 寺川洋平, 星野幹雄², 井上高良

¹早稲田大学 先進理工学術院, ²病態生化学研究部

09:30~10:00 疾病研究第五部

TDP-43 による翻訳関連遺伝子 mRNA の神経突起への輸送
長野清一, 荒木敏之

10:00~10:30 疾病研究第四部

微小管依存的な TDP-43 輸送の障害はオリゴマー化を促進し, ショウジョウバエにおける神経変性を惹き起こす

藤掛伸宏, 畑中悠佑, 長野清一¹, 斉藤勇二, 荒木敏之¹, 和田圭司, 永井義隆

¹神経研究所 疾病研究第五部

10:30~10:40 休憩

- 10:40~10:55 ラジオアイソトープ管理室
本年度のR I 管理業務について
橋戸和夫, 石田浩子, 西村桂子, 新田悦子
- 10:55~11:10 実験動物管理室
小型実験動物研究施設
玉井淑貴
- 11:10~11:40 疾病研究第七部
背景・文脈を統合した情動認知と神経基盤
山下祐一, 前嶋啓彰¹, 阿部十也, 本田学, 岡田真人², 岡ノ谷一夫¹
¹ 東京大学大学院 総合文化研究科, ² 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
- 11:40~12:00 集合写真撮影
- 12:00~13:00 休憩
- 13:00~13:30 遺伝子疾患治療研究部
Exon45-55 を欠失した短縮型ヒト 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, 伊藤尚基, 中村昭則², 武田伸一
¹ Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK,
² 信州大学 医学部 第三内科
- 13:30~14:00 免疫研究部
腸管のミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を制御する
門脇淳¹, 三宅幸子², 千葉麻子², 山村隆
¹ 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科・脳卒中科, ² 順天堂大学 医学部 免疫学講座
- 14:00~14:30 モデル動物研究開発部
新旧運動駆動細胞群の筋シナジー創出機構
大屋知徹, 武井智彦¹, 関和彦
¹ Laboratory of Integrative Motor Behaviour (L.I.M.B.), Queens University, Kingston, Canada

<ポスター発表>

ポスター掲示時間 3月3日(月)16:00~3月5日(水)14:30
ポスターセッション 3月4日(火)15:40~17:40
コアタイム 3月4日(火)偶数:15:40~16:40, 奇数:16:40~17:40
発表者が必ずポスター前で待機

疾病研究第二部

P02 Pelizaeus-Merzbacher-like-disease における GJC 2 プロモーター変異の分子病態解析

後藤玲央, 井上健, 後藤雄一, Guy Helman¹, Sara Mora³, Kiran Maski⁴, Janet S. Soul⁴,
Ljubica Caldovic², Grace M. Hobson³, Adeline Vanderver^{1, 2}

¹Neurology, ²Center for Genetic Medicine Research, Children's National Medical Center, ³Alfred I. duPont Hospital
for Children, ⁴Neurology, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School

P16 ミトコンドリア機能障害は細胞リプログラミング過程における強力な負の制御因子となる

横田睦美¹, 畠山英之¹, 岡部沙紀, 小野泰葉¹, 後藤雄一¹

¹JST-CREST

疾病研究第三部

P03 The change of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide levels in
human cerebrospinal fluid (hCSF) of major depressive disorder (MDD) and the role of CART
to modulate basal anxiety-related behaviors in rats

Hyung Shin Yoon, Kotaro Hattori, Daimei Sasayama¹, Naoki Adachi, Hiroshi Kunugi

¹Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine

P17 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤セレギリンによる

神経栄養因子 BDNF シグナルの増強

安達直樹, 沼川忠広, 中島進吾, 大島淑子, 小高陽樹¹, 片沼祐介¹, 井上貴文¹, 功刀浩

¹早稲田大学・院 先進理工学部

P29 Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-
pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression

Takashi Fujii, Hiroaki Hori, Miho Ota, Kotaro Hattori, Toshiya Teraishi, Daimei Sasayama,
Noriko Yamamoto, Teruhiko Higuchi¹ and Hiroshi Kunugi

¹National Center of Neurology and Psychiatry

病態生化学研究部

P09 小脳顆粒細胞における Meis1 の果たす役割

大輪智雄¹, 田谷真一郎, 星野幹雄

¹東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部

P23 小脳オリゴデンドロサイトにおける Sox9 の機能

橋本了哉, 増山典久, 川口義弥¹, 秋山治彦², 小泉修一³, 星野幹雄

¹京都大学 iPS 研究所, ²岐阜大学 整形外科, ³山梨大学 生体制御学

P36 小脳顆粒細胞における転写因子 Prox1 の機能解析

宮下聡, 瀬戸裕介, 川口義弥¹, 星野幹雄

¹京都大学 iPS 細胞研究所

疾病研究第一部

P01 ネックレス状の cytoplasmic body は HMERF の診断に有用なマーカーである

漆葉章典¹, 林由起子², 野口悟, 埜中征哉, 西野一三

¹ トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床開発部, ² 東京医科大学 神経生理学講座

P14 Tubular aggregate myopathy の新規原因遺伝子

遠藤ゆかり, 野口悟, 原雄二¹, 林由起子, 本村和嗣, 埜中征哉, 西野一三

¹ 京都大学大学院 工学研究科

P15 Exome sequencing identifies causative genes in Dystroglycanopathy

Mingrui Dong, Satoru Noguchi, Yukiko K. Hayashi, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino

微細構造研究部

P10 Simultaneous recording of ECoG, LFP and multiunit from macaque inferior temporal cortex category region and its future application on marmoset self vocalization area

N. Miyakawa, K. Majima^{1, 2}, H. Sawahata³, K. Kawasaki³, T. Matsuo^{3, 4}, T. Suzuki⁵, Y. Kamitani¹, I. Hasegawa¹, N. Ichinohe

¹Dept. Neuroinformatics, BICR, ATR, ²Grad. Sch. Information Science, NAIST, ³Dept. Physiol., Sch. Med., Niigata Univ., ⁴Dept. Neurosurg., Sch. Med., Univ. Tokyo, ⁵Cent. Information and Neural Networks, NICT

P24 マーモセットは第三者の互惠性を評価する

安江みゆき¹, 坂野拓, 川合伸幸¹, 一戸紀孝

¹ 名古屋大学大学院情報科学研究科

P34 扁桃体一分界条床核の特異的な接続機構とその破綻による個体レベルでの影響

須藤文和, 川口将史, 一戸紀孝

神経薬理研究部

P11 Polysulfides are possible H₂S-derived signaling molecules in rat brain

Yuka Kimura, Yoshinori Mikami¹, Kimiko Osumi, Mamiko Tsugane², Jun-ichiro Oka³, Hideo Kimura

¹Faculty of Medicine, Tokyo University, ²Faculty of Pharmaceutical Science, Osaka University, ³Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science

P25 正常型 α -シヌクレイン過剰発現に対する遺伝子発現補正型 RNAi 誘導法の開発

高橋理貴, 鈴木マリ¹, 藤掛伸宏¹, 村田美穂², 和田圭司¹, 永井義隆¹, 北條浩彦

¹ 疾病研究第四部, ² 病院神経内科

P35 熱ストレス下におけるマイクロ RNA の遺伝子発現抑制に関する研究

福岡聖之, 吉田満史子, 枝垂希子, 高橋理貴, 北條浩彦

疾病研究第六部

P06 コンパートメント境界形成における細胞・分子機序の解析

浅見淳子, 井上高良

P20 アミロイド β タンパクによる BACE1 の発現亢進

荒木亘, 保坂愛, 田之頭大輔, 儘田直美, 荒木由美子, 玉岡晃¹

¹ 筑波大学 医学医療系 神経内科学

- P32 培養細胞を用いたミトコンドリア内 A β 産生系に関する検討
儘田直美, 大木香織, 田之頭大輔, 石井一弘¹, 玉岡晃¹, 荒木亘
¹ 筑波大学 医学医療系 神経内科学

疾病研究第五部

- P05 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
- P19 ショウジョウバエを用いた軸索変性のシグナル経路の探索
佐々木孝寛, 荒木敏之
- P31 ニコチンアミド類縁化合物による神経軸索変性抑止機構の検討
徳永慎治, 阿部秀樹¹, 伊藤久央¹, 荒木敏之
¹ 東京薬科大学 生命科学部 分子生命科学科 生物有機化学研究室

疾病研究第四部

- P04 Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスにおける遺伝子変異の位置と中枢症状の違い
小田桐紗織, 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸
- P18 GGGGCC リPEAT RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析
上山盛夫, 石黒太郎², 藤掛伸宏, 今野卓哉¹, 小山哲秀¹, 小野寺理¹, 石川欣也², 和田圭司,
永井義隆
¹ 新潟大学 脳研究所 神経内科, ² 東京医科歯科大学 脳神経病態学
- P30 新規核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy は核酸中のグアニンヌクレオチドを認識する
長谷勝徳, 藤原悠紀, 相澤修, 和田圭司, 株田智弘

ラジオアイソトープ管理室

- P13 血清 microRNA およびエクソソームマーカータンパクによる筋ジストロフィー新規診断法の確立と治療への応用
松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文¹, 大矢寧², 谷端淳³, 青木吉嗣³, 武田伸一³, 橋戸和夫
¹ 病院 小児神経科, ² 病院 神経内科 ³ 遺伝子疾患治療研究部

実験動物管理室

- P26 神経細胞におけるエクソソームの可視化
吉村文, 川又理樹¹, 落谷孝広¹, 中島進吾², 沼川忠広², 功刀浩², 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, ² 疾病研究第三部

疾病研究第七部

- P07 皮質神経活動に対する経頭蓋直流電気刺激の電気生理学的影響
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

P21 非侵襲的脳頸髄神経活動同時計測・評価システムの構築と脳頸髄間の機能的連関の検証：機能的MRIを用いた研究

高澤英嗣^{1,2}, 本田学, 花川隆²

¹群馬大学大学院 整形外科, ²脳病態統合イメージングセンター (IBIC)

遺伝子疾患治療研究部

P08 AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬に対する遺伝子治療と免疫寛容誘導

喜納裕美, 笠原優子, 岡田浩典, 弓削田直子, 岡田尚巳, 武田伸一

P22 Low intensity exercise improves protein expression, carbonylation and restores fast phenotype in skeletal muscle of mdx mice

Janek Hyzewicz, Jun Tanihata, Mutsuki Kuraoka, Naoki Ito, Yuko Miyagoe-Suzuki, Shin'ichi Takeda

P33 デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ を用いた血清オステオポンチンの解析

倉岡陸季, 木村円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博, 武田伸一

免疫研究部

P12 再発寛解型多発性硬化症病態におけるプラズマブラスト

中村雅一, 松岡貴子, 荒木学¹, 林幼偉¹, 佐藤和貴郎, 岡本智子¹, 村田美穂¹, 下地啓五², 佐藤典子², 三宅幸子³, 荒浪利昌, 山村隆

¹NCNP 病院 神経内科, ²NCNP 病院 放射線診療部, ³順天堂大学医学部 免疫学講座

P27 In vitro でのミクログリア誘導法の開発と分化誘導因子の同定

雑賀玲子, 佐久間啓¹, 能登大介, 佐賀亮子, 三宅幸子², 山村隆

¹東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野, ²順天堂大学 医学部 免疫学講座

モデル動物研究開発部

P28 手首屈曲伸展運動課題におけるサル脊髄一次介在ニューロンの反応特性 —運動準備期および運動実行中の反応の違い—

戸松彩花, 金祉希, 武井智彦, 関和彦

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ことが多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作成したものを含む）を対象とし、分子遺伝学・生化学・細胞生物学・生理学・薬理学・筋病理学等の幅広い手法を駆使して遺伝子型から表現型に至るメカニズムを解析するとともに、明らかとなった病態に基づいて新たな治療法を考案し、さらにその効果を検討することで、治療法開発を目指すものである。

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

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

2) 研究者の構成

（部 長）	西野一三
（室 長）	野口 悟, 林由起子（～25.7.31）, 三橋里美（26.1.1～）
（併任研究員）	大矢 寧, 南 成祐, 石山昭彦
（客員研究員）	桑名正隆, 作田亮一, 杉江和馬, 鈴木重明, 曾根 翠, 高野和儀, 高橋正紀, 平澤理恵, 松田知栄, 水野裕司, 村上てるみ, 村上信行, 原 雄二（25.6.17～）, 林由起子（25.8.1～）
（訪問研究員）	Zhaoxia Wang（25.6.17～7.1）
（流動研究員）	大久 敬, 米川貴博, Anna Cho（～25.12.27）, 西村洋昭（26.1.1～）
（科研費研究員）	金子加奈子, 小島依子, 小山理恵子, 赤嶺真由美（～26.1.31）, 西村洋昭（～25.12.31）
（科研費研究助手）	岩沢 和, 加賀志保, 久禮友里子, 小林朝美, 大田黒祥子, 大西美恵子（～25.9.30）
（外来研究補助員）	小川 恵, 久野かほる, 石崎律子, 緒方一智, 鈴木茂文, 高見真希, 船渡文子, 松山望未, 内海貴夫（～26.2.28）, 神永麻子（25.4.15～）
（研 究 生）	秋山千枝子, 漆葉章典, 遠藤ゆかり, 小穴康介, 大熊 彩, 古戎道典, 杉浦智子, 高山和子, 館澤 薫, 永野花奈子, 中森雅之, 濱中耕平, 和田英治, Mingrui Dong, 三橋里美（25.6.17～25.12.31）, Ting Xiong（～25.10.31）, MohammadKazem Bakhshandeh Bali（25.11.1～）

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、GNE ミオパチー（縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーや遺伝性封入体ミオパチーとも呼ばれる）を代表とする縁取り空胞性ミオパチーと Danon 病を初めとする自己食空胞性ミオパチーに大別できる。我々は、これらの疾患の病因と病態の解明から、治療法の開発を目指している。これまでに、我々は、GNE ミオパチー患者細胞ではシアル化が低下していること、この低シアル化は GNE 代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。さらに、世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的に GNE ミオパチー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 GNE ミオパチー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、その効果が示されつつある。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) 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例の解析を行いその新たな原因遺伝子として *ORAI1* 遺伝子を見いだした。さらに、 α -ジストログリカノパチー 11 例で原因遺伝子変異を同定した。特に *GTDC2* 遺伝子変異は 3 例の日本人患者で共通変異が見いだされ、同様の患者が存在する可能性が示された。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、臨床応用を目指している。ただし、本格的な導入には人手やコストを恒常的に維持していく必要があり、何らかの対策が必要である。

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、GNE ミオパチー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（2011 年 660 件、2012 年 732 検体、2013 年 839 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・シークエ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（西野は日本神経学会指導医）。また、アジアを中心とする諸外国からの留学生の受け入れも積極的に行い、当該地域での神経・筋疾患医学研究の核となる人材の育成に尽力している。

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）および TREAT-NMD の役員，Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・事務長を務めるとともに，American Academy of Neurology および American Neurological Association の Corresponding Fellow のタイトルを有する（西野）とともに，厚生労働省「精神・神経疾患研究開発費」筋ジストロフィー研究班において班長・分担研究者を担当している（西野，野口，三橋）。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。

西野一三，林由起子：乳幼児の疾患「ネマリンミオパチー」の責任遺伝子を発見。（共同研究チーム：横浜市立大学，国立精神・神経医療研究センター，水産総合研究センター，神奈川県立こども医療センター，小田原市立病院，西オーストラリア大学），マイナビニュース，6.12, 2013

5) その他

国際学術誌 Acta Neuropathologica Communication（野口）の Editor, Neuromuscular Disorders（西野），Neurology and Clinical Neuroscience（西野）の Associate Editor, Journal of the Neurological Sciences（西野），Therapeutic Advances in Neurological Disorders（西野），Skeletal Muscle（西野），Experimental and Therapeutic Medicine（野口）などの Editorial Board を務め，当該分野の発展に寄与している。また，多くの国際学術誌から投稿論文の査読を依頼されている。さらに，国内のみならず米国・英国・フランス・イスラエル等の諸外国から，多数のグラント審査を委嘱されている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T: Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. J Hum Genet. 59(3): 129-133, Mar, 2014 [Epub Jan 2014]
- 2) Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi YK, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H: Association between a C8orf13-BLK Polymorphism and Polymyositis/Dermatomyositis in the Japanese Population: An Additive Effect with STAT4 on Disease Susceptibility. PLOS ONE. 9(3): e90019, Mar, 2014
- 3) Uruha A, Nishino I: Think worldwide: hereditary myopathy with early respiratory failure

- (HMERF) may not be rare. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(3): 248, Mar, 2014 [Epub May 2013]
- 4) Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H: A primigravida with very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve*. 49(2): 295-296, Feb, 2014 [Epub Aug 2013]
 - 5) Goto M, Komaki H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto YI: MELAS phenotype associated with m.3302A>G mutation in mitochondrial tRNA^{Leu(UR)} gene. *Brain Dev*. 36(2): 180-182, Feb, 2014 [Epub Apr 2013]
 - 6) Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar MA, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Yau KS, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Identification of KLHL41 Mutations Implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an Alternate Pathway to Myofibrillar Disruption in Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet*. 93(6): 1108-1117, Dec, 2013 [Epub Nov 2013]
 - 7) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S: Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol*. 260(12): 3023-3029, Dec, 2013 [Epub Sep 2013]
 - 8) Fujimoto S, Manabe Y, Fujii D, Kozai Y, Matsuzono K, Takahashi Y, Narai H, Omori N, Adachi K, Nanba E, Nishino I, Abe K: A Novel Mutation of the GAA Gene in a Patient with Adult-onset Pompe Disease Lacking a Disease-specific Pathology. *Intern Med*. 52(21): 2461-2464, Nov, 2013
 - 9) Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S, Hayashi YK, Ishii E, Nishino I: Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord*. 23(11): 917-921, Nov, 2013 [Epub Sep 2013]
 - 10) Kurashige T, Takahashi T, Yamazaki Y, Nagano Y, Kondo K, Nakamura T, Yamawaki T, Tsuburaya R, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto M: Elevated urinary β 2 microglobulin in the first identified Japanese family afflicted by X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscul Disord*. 23(11): 911-916, Nov, 2013 [Epub Nov 2013]
 - 11) Mitsuhashi S, Nishino I: Megaconial congenital muscular dystrophy due to loss-of-function mutations in choline kinase β . *Curr Opin Neurol*. 26(5): 536-543, Oct, 2013
 - 12) Liang WC, Nishino I: Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A frequent condition in Southern Chinese population. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 1(5): 163-167, Sep, 2013 [Epub Jun 2013]
 - 13) Nalini A, Gayathri N, Nishino I, Hayashi YK: GNE myopathy in India. *Neurol India*. 61(4): 371-374, Jul-Aug, 2013
 - 14) Matsuura T, Kurosaki T, Omote Y, Minami N, Hayashi YK, Nishino I, Abe K: Exome sequencing as a diagnostic tool to identify a causal mutation in genetically highly heterogeneous limb-girdle muscular dystrophy. *J Hum Genet*. 58(8): 564-565, Aug, 2013

[Epub May 2013]

- 15) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(9): 982-988, Sep, 2013 [Epub Sep 2013]
- 16) Liang WC, Hayashi YK, Ogawa M, Wang CH, Huang WT, Nishino I, Jong YJ: Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan. *Neuromuscul Disord*. 23(8): 675-681, Aug, 2013 [Epub Jun 2013]
- 17) 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*. 35(7): 654-659, Aug, 2013 [Epub Nov 2012]
- 18) Chou PC, Liang WC, Nonaka I, Mitsuhashi S, Nishino I, Jong YJ: Intranuclear rods myopathy with autonomic dysfunction. *Brain Dev*. 35(7): 686-689, Aug, 2013 [Epub Oct 2012]
- 19) Koebis M, Kiyatake T, Yamaura H, Nagano K, Higashihara M, Sonoo M, Hayashi YK, Negishi Y, Endo-Takahashi Y, Yanagihara D, Matsuda R, Takahashi MP, Nishino I, Ishiura S: Ultrasound-enhanced delivery of Morpholino with Bubble liposomes ameliorates the myotonia of myotonic dystrophy model mice. *Sci Rep*. 3: 2242, Jul, 2013
- 20) Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Osaka H, Yamashita S, Ohya T, Sakamoto Y, Koshimizu E, Imamura S, Yamashita M, Ogata K, Shiina M, Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivarodai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Laing NG: Mutations in KLHL40 Are a Frequent Cause of Severe Autosomal-Recessive Nemaline Myopathy. *Am J Hum*. 93(1): 6-18, Jul, 2013 [Epub Jun 2013]
- 21) Oana K, Oma Y, Suo S, Takahashi MP, Nishino I, Takeda S, Ishiura S: Manumycin A corrects aberrant splicing of Clcn1 in myotonic dystrophy type 1 (DM1) mice. *Sci Rep*. 3: 2142, Jul, 2013
- 22) Quinlivan R, Mitsuhashi S, Sewry C, Cirak S, Aoyama C, Mooore D, Abbs S, Robb S, Newton T, Moss C, Birchall D, Sugimoto H, Bushby K, Guglieri M, Muntoni F, Nishino I, Straub V: Muscular dystrophy with large mitochondria associated with mutations in the CHKB gene in three British patients: Extending the clinical and pathological phenotype. *Neuromuscul Disord*. 23(7): 549-556, Jul, 2013
- 23) Tanabe Y, Fujita E, Hayashi YK, Zhu X, Lubbert H, Mezaki Y, Senoo H, Momoi T: Synaptic adhesion molecules in Cadm family at the neuromuscular junction. *Cell Biol Int*. 37(7): 731-736, Jul, 2013 [Epub Apr 2013]
- 24) Nemazanyy I, Blaauw B, Paolini C, Caillaud C, Protasi F, Mueller A, Proikas-Cezanne T,

Russell RC, Guan KL, Nishino I, Sandri M, Pende M, Panasyuk G: Defects of Vps 15 in skeletal muscles lead to autophagic vacuolar myopathy and lysosomal disease. *EMBO Mol Med*. 5(6): 870-890, Jun, 2013 [Epub Jun 2013]

- 25) Liang WC, Nishino I: Daily or alternative, that is the question: steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(6): 591, Jun, 2013 [Epub Jan 2013]
- 26) Stenzel W, Nishino I, von Moers A, Kadry MA, Glaeser D, Heppner FL, Goebel HH: Juvenile autophagic vacuolar myopathy – a new entity or variant? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 39(4): 449-453, Jun, 2013
- 27) Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord*. 23(5): 441-444, May, 2013 [Epub Mar 2013]
- 28) Chen TH, Lai YH, Lee PL, Hsu JH, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Lin CW, Shin HH, Huang CC, Liang WC, Wang WF, Jong YJ: Infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy revisited: Expansion of clinical phenotypes in patients with a very short EcoRI fragment. *Neuromuscul Disord*. 23(4): 298-305, Apr, 2013 [Epub Feb 2013]
- 29) 野村有希, 石原佳菜子, 福原 怜, 鷹巣晃昌, 西野一三, 米田行宏, 市川桂二, 景山恭史: 心拡大の精査を契機に診断されたミトコンドリア脳筋症 (MELAS) の 1 例. *日本内科学会雑誌*. 102(12): 3211-3214, Dec, 2013
- 30) 西野一三: 新しい先天性筋ジストロフィー. *臨床神経学*. 53(11): 1112-1113, Nov, 2013
- 31) 須藤 章, 林由起子, 佐野仁美, 川村信明, 西野一三, 埜中征哉: *ACTA1* 遺伝子変異を有する重症乳児型ネマリノミオパチーの兄弟例. *脳と発達*. 45(6): 452-456, Nov, 2013
- 32) 遠藤芳徳, 井川正道, 高橋直生, 西野一三, 鈴木重明, 米田 誠: 筋炎が発症時より前景に立った全身性エリテマトーデスの 1 例. *臨床神経学*. 53(8): 634-637, Aug, 2013
- 33) 猪狩龍佑, 和田 学, 佐藤裕康, 林由起子, 西野一三, 加藤丈夫: 運動ニューロン疾患の臨床像を呈し, VCP 遺伝子変異が明らかになった inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の 1 例. *臨床神経学*. 53(6): 458-464, Jun, 2013
- 34) 上山 勉, 仙石鍊平, 佐々木正之, 林由起子, 西野一三, 持尾聰一郎, 井口保之: 認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. *臨床神経学*. 53(6): 465-469, Jun, 2013
- 35) 石垣景子, 西川愛子, 村上てるみ, 佐藤孝俊, 梶野幸子, 斎藤 崇, 南 成祐, 大澤真木子: 小児期に発症し診断に苦慮したカルパノパチーの一例. *難病と在宅ケア*. 19(1): 59-61, Apr, 2013

(2) 著 書

- 1) 漆葉章典, 西野一三: 筋ジストロフィー. 新しい診断と治療の ABC81 / 免疫 7 多発性筋炎・皮膚筋炎 2014 年最新医学別冊. (編集: 上坂 等), 最新医学社, 大阪, pp130-137, Jan, 2014

- 2) 遠藤ゆかり, 西野一三: 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. Annual Review 2014 神経. (編集:鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆), 中外医学社, 東京, pp253-258, Jan, 2014
 - 3) 綿貫 総, 漆葉章典: 四肢のしびれ. 今日の臨床サポート. (監修:野口善令, 編集:永井良三, 福井次矢, 木村健二郎, 上村直実, 桑島 巖, 今井 靖, 嶋田 元), Elsevier Japan, 東京, e0836, Jul, 2013
 - 4) 林由起子: Emery - Dreifull 型筋ジストロフィー. 筋疾患診療ハンドブック. (監修:内野 誠, 編集:青木正志), 中外医学社, 東京, pp160-164, Jun, 2013
 - 5) Cho A, Noguchi S: Autophagy in GNE myopathy. Autophagy – A Double-Edged Sword – Cell Survival or Death? (Ed. Yannick Bailly), InTech, Croatia, pp141-161, 2013
- (3) 総 説
- 1) 遠藤ゆかり, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた遺伝性ミオパチーの診断と新規病因遺伝子解明. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 37(5): 560-566, Nov, 2013
 - 2) 漆葉章典, 西野一三: 封入体筋炎－自己免疫疾患か変性疾患か. BRAIN and NERVE. 65(11): 1291-1298, Nov, 2013
 - 3) 遠藤ゆかり, 西野一三: エクソーム解析による遺伝性筋疾患の効率的遺伝子変異スクリーニング法の開発と新規原因遺伝子同定. 医学のあゆみ. 245(5): 433-438, May, 2013
 - 4) 林由起子: 筋ジストロフィー. 検査と技術. 41(6): 448-453, Jun, 2013
- (4) その他 新聞等
- 1) 西野一三, 林由起子: 乳幼児の疾患「ネマリンミオパチー」の責任遺伝子を発見. (共同研究チーム: 横浜市立大学, 国立精神・神経医療研究センター, 水産総合研究センター, 神奈川県立こども医療センター, 小田原市立病院, 西オーストラリア大学), マイナビニュース, 6.12, 2013

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I, Schroder HD: (Immuno) histology of biopsy: technical aspects and discussion. 205th ENMC International Workshop: Pathology Diagnosis of Idiopathic Inflammatory Myopathies Part 2, Naarden, The Netherlands (NH Naarden Hotel), 3.28, 2014 (3.28-3.30)
- 2) Nishino I: Metabolic Myopathy. 14th Asian & Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2014), Macao, China (The Venetian Macao), 3.5, 2014 (3.2-3.5)
- 3) Nishino I, Weihl C: Muscle biopsy. EUROPEAN NEURO MUSCULAR CENTRE (ENMC) WORKSHOP, Bussum, The Netherlands (NH Jan Tabak Hotel), 11.3, 2013 (11.1-11.3)
- 4) Noguchi S: GNE myopathy – Inclusion body myopathy (IBM2). EUROPEAN NEURO MUSCULAR CENTRE (ENMC) WORKSHOP, Bussum, The Netherlands (NH Jan Tabak Hotel), 11.2, 2013 (11.1-11.3)
- 5) Nishino I: Danon disease. EUROPEAN NEURO MUSCULAR CENTRE (ENMC) WORKSHOP, Bussum, The Netherlands (NH Jan Tabak Hotel), 11.1, 2013 (11.1-11.3)
- 6) Nishino I: Dysfunction of autophagy in MDs. EUROPEAN NEURO MUSCULAR CENTRE

(ENMC) WORKSHOP, Bussum, The Netherlands (NH Jan Tabak Hotel), 11.1, 2013 (11.1-11.3)

- 7) Noguchi S: XMEA. EUROPEAN NEURO MUSCULAR CENTRE (ENMC) WORKSHOP, Bussum, The Netherlands (NH Jan Tabak Hotel), 11.1, 2013 (11.1-11.3)
- 8) Nishino I: Natural history studies and therapy development in GNE myopathy. TREAT-NMD Alliance Meeting, Newcastle, UK (Newcastle University), 10.31, 2013 (10.30-11.1)
- 9) Nishino I: The Japanese large cohort. The Third GNE myopathy (HIBM) consortium meeting, Burlingame, USA (San Francisco Marriott Airport Waterfront Hotel), 9.30, 2013 (9.29-9.30)
- 10) Noguchi S: ROS production in GM model mice and antioxidant therapy. The Third GNE myopathy (HIBM) consortium meeting, Burlingame, USA (San Francisco Marriott Airport Waterfront Hotel), 9.30, 2013 (9.29-9.30)
- 11) Nishino I: Recent advances in metabolic myopathy. The XXI World Congress of Neurology (WCN), Vienna, Austria (Reed Messe Wien GmbH Congress Center), 9.24, 2013 (9.21-9.26)
- 12) Nishino I: Basics in muscle pathology. The XXI World Congress of Neurology (WCN), Vienna, Austria (Reed Messe Wien GmbH Congress Center), 9.22, 2013 (9.21-9.26)
- 13) Nishino I: Metabolic Diseases in Muscle. 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology (AOCCN) 2013, Riyadh, Saudi Arabia (King Faisal Conference Hall), 9.16, 2013 (9.14-9.18)
- 14) Nishino I: Congenital Muscular Dystrophies. 12th Asian and Oceanian Congress on Child Neurology (AOCCN) 2013, Riyadh, Saudi Arabia (King Faisal Conference Hall), 9.16, 2013 (9.14-9.18)
- 15) Nishino I: Therapy For GNE Myopathy. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Xi'an, China (Sofitel Xian on Renmin Square), 6.8, 2013 (6.6-6.8)
- 16) Yonekawa T, Noguchi S, Komaki H, Hayashi YK, Ogawa M, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy.: Segawa Neurological Clinic for Children (SNCC), 文京区 (本郷瀬川ビル), 6.2, 2013
- 17) Nishino I: GNE myopathy and autophagy. 13th National Congress of the Italian Association of Myology, Stresa, Italy (Hotel Regina Palace), 5.16, 2013 (5.16-5.18)
- 18) 西野一三: GNE ミオパチーの病態解明と治療法開発. 第 32 回日本糖質学会年会, 大阪市 (大阪国際交流センター), 8.6, 2013 (8.5-8.7)
- 19) 西野一三: 新しい先天性筋ジストロフィー. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.30, 2013 (5.29-6.1)
- 20) 林由起子: Myofibrillar myopathy. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.30, 2013 (5.29-6.1)

(2) 国際学会

- 1) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: Repeated cardiotoxin treatment progresses muscle

- phenotype in Collagen VI deficient mice. 2013 THE AMERICAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY (ASCB) Annual Meeting, New Orleans, USA (The New Orleans Ernest N. Morial Convention Center), 12.17, 2013 (12.14-12.18)
- 2) Malicdan MC, Okada T, Takeda S, Funato F, Huizing M, Nonaka I, Hayashi YK, Argov Z, Nishino I, Mitrani-Rosenbaum S, Noguchi S: Expression of human GNE through adeno-associated virus mediated therapy delays progression of myopathy in the GNE myopathy mouse model. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention & Exhibition Center), 10.25, 2013 (10.22-10.26)
 - 3) Endo Y, Motomura K, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nishino I: Exome analysis on tubular aggregate myopathy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention & Exhibition Center), 10.23, 2013 (10.22-10.26)
 - 4) Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: High prevalence of hepatitis C virus infection in a Japanese inclusion body myositis cohort. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.3, 2013 (10.1-10.5)
 - 5) Liang WC, Lin YF, Liu DY, Nishino I, Jong YJ: c.250G > A in ETFDH, a common sequence variant in southern Chinese population is a pathogenic mutation to cause multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.3, 2013 (10.1-10.5)
 - 6) Behin A, Laforet P, Malfatti E, Pellegrini N, Hayashi YK, Carlier RY, Orlikowski D, DiMauro S, Nishino I, Romero N: Megaconial myopathy presenting as a progressive limb-girdle myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.3, 2013 (10.1-10.5)
 - 7) Nascimento A, Jou C, Ortez C, Hayashi YK, Nishino I, Olive M, Ferrer I, Colomer J, Paco S, Jimenez-Mallebrera C: Megaconial congenital muscular dystrophy in two children with mutations in the CHKB Gene. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.3, 2013 (10.1-10.5)
 - 8) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: Repeated cardiotoxin treatment progresses muscle phenotype in Collagen VI deficient mice. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
 - 9) Cho A, Malicdan MC, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I, Noguchi S: Antioxidant capacity is impaired in hyposialylated myotubes of GNE myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
 - 10) Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
 - 11) Hamanaka K, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Useful differential diagnostic markers between congenital myotonic dystrophy and X-linked myotubular myopathy. 18th

International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)

- 12) Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Matsumoto N, Laing N, North K, Clark N, Nonaka I, Nishino I: Mutation screening of a large cohort of nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
- 13) Matsuda C, Miyake K, Imamura T, Araki N, Nishino I, Hayashi YK: Sarcolemmal repair and reorganization of microtubule. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
- 14) Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current status of dystrophinopathy patient registry in Japan: Remudy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
- 15) Dastgir J, Rutkowski A, Alvarez R, Cossette S, Yan K, Hoffmann R, Sewry C, Hayashi YK, Moore SA, Goebel H, Bonnemann C, Lawlor MW: Common data elements for muscle biopsy reporting. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.2, 2013 (10.1-10.5)
- 16) Hayashi YK, Shalaby S, Nishino I: FHL1 Myopathies in Japan. 199th ENMC International Workshop, Naarden, The Netherlands (NH Naarden Hotel), 6.8, 2013 (6.7-6.9)

(3) 一般学会

- 1) 村上てるみ, 石垣景子, 佐藤孝俊, 鈴木茂太, 林由起子, 西野一三, 大澤真木子: 顔面筋罹患を欠き肢体型筋ジストロフィーと鑑別を要した幼児期発症ネマリニンミオパチーの1例. 第79回 NeuroMuscular Conference (NMC), 文京区(東京大学医学部本館), 8.3, 2013
- 2) 金井雅裕子, 森まどか, 漆葉章典, 大矢 寧, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉, 村田美穂: 3年半の経過で呼吸不全が進行し人工呼吸器の導入が必要だった, 独歩可能な37歳男性例. 第79回 NeuroMuscular Conference (NMC), 文京区(東京大学医学部本館), 8.3, 2013
- 3) 小一原玲子, 小牧宏文, 石山昭彦, 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: 急速進行性の間質性肺炎により重症化した皮膚筋炎の2歳女児例. 第79回 NeuroMuscular Conference (NMC), 文京区(東京大学医学部本館), 8.3, 2013
- 4) 竹下絵里, 三牧正和, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝子診断には, long PCR法, サザンブロット法, 全周シーケンス法を用いた解析と総合的な判断が必要である. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分市(大分オアシスタワーホテル), 6.1, 2013 (5.30-6.1)
- 5) 林由起子: 骨パジェット病および前頭側頭型痴呆をともなう封入体ミオパチー (IBMPFD). 第54回日本神経学会学術大会, 千代田区(東京国際フォーラム), 5.31, 2013 (5.29-6.1)
- 6) 松林朋子, 平野浩一, 宮本 健, 朝比奈美輝, 平野恵子, 遠藤雄策, 村山 圭, 大竹 明, 西野一三, 後藤雄一, 福田冬季子: ミトコンドリア呼吸鎖異常症呼吸鎖IV欠損症2症例の臨床経過. 第55回日本小児神経学会学術集会, 大分市(大分オアシスタワーホテル), 5.31, 2013 (5.30-6.1)
- 7) 三牧正和, 竹下絵里, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA m.3243A>G 変異

- を有する 308 例の検討. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分市 (全労済ソレイユ), 5.31, 2013 (5.30-6.1)
- 8) 植木将弘, 植竹公明, 蒔田芳男, 後藤雄一, 西野一三: 精神運動発達遅滞があり筋生検で診断された Ullrich 先天性筋ジストロフィーの一例. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分市 (全労済ソレイユ), 5.31, 2013 (5.30-6.1)
- 9) 木村 円, 林由起子, 竹内美美, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充: Remudy・DMD/BMD 患者情報登録の現状. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分市 (全労済ソレイユ), 5.31, 2013 (5.30-6.1)
- 10) Endo Y, Hayashi YK, Komaki H, Nonaka I, Nishino I: Whole Exome Sequencing Analysis on hereditary muscle disease with tubular aggregates. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分市 (大分オアシスタワーホテル), 5.30, 2013 (5.30-6.1)
- 11) 竹内美美, 木村 円, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するステロイド治療 -筋ジストロフィー患者登録システムからの検討-. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分市 (全労済ソレイユ), 5.30, 2013 (5.30-6.1)
- 12) 西野一三: Tubular aggregates を伴う遺伝型筋疾患の原因遺伝子. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.30, 2013 (5.29-6.1)
- 13) 南 成祐: 眼咽頭型筋ジストロフィーの表現型と GCN リピート数. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.30, 2013 (5.29-6.1)
- 14) 林由起子, 本村和嗣, 後藤加奈子, 野口 悟, 宮武聡子, 輿水江里子, 松本直通, 西野一三: ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的解析. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.29, 2013 (5.29-6.1)
- 15) 漆葉章典, 米川貴博, 鈴木理恵, 野口 悟, 林由起子, 西野一三: 封入体筋炎と C 型肝炎ウイルス感染に関する多数例解析. 第 54 回日本神経学会学術大会, 千代田区 (東京国際フォーラム), 5.29, 2013 (5.29-6.1)
- 16) 米川貴博, 小牧宏文, 齊藤祐子, 大矢 寧, 石山昭彦, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三: MPZ 遺伝子の p.Asp61Asn ヘテロ接合性変異は先天性髄鞘形成不全性ニューロパチーと Charcot-Marie-Tooth type 1 の原因となる. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会, 江戸川区 (タワーホール船堀), 4.25, 2013 (4.24-4.26)
- 17) 西野一三: 遺伝性筋疾患診断の網羅的遺伝子解析. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島市 (広島市文化交流会館), 4.20, 2013 (4.19-4.21)
- 18) 堀内 泉, 菅沼美沙, 中原広明, 本間 温, 内潟雅信, 西野一三: 胸腺摘出後に首下がりと四肢筋力改善を認めた成人型ネマリンミオパチーの 61 歳男性例. 第 78 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区 (帝京大学), 4.13, 2013
- 19) 六車朋子, 倉重毅志, 野田公一, 西野一三, 松本昌泰: 筋力低下に左右差認めた眼喉頭遠位型ミオパチーの一例. 第 78 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区 (帝京大学), 4.13, 2013
- 20) 川添僚也, 森まどか, 大矢 寧, 林由起子, 佐藤典子, 西野一三, 村田美穂: 進行性呼吸不全を呈した経過 6 年の 65 歳男性. 第 78 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区 (帝京大学), 4.13, 2013
- 21) 永田格也, 高田真利子, 田中裕三, 門間一成, 鈴木幹也, 本間 豊, 谷田部可奈, 尾方克久, 田村拓久,

西野一三, 川井 充: 50 歳代から緩徐進行性の感覚障害と歩行障害を呈し原因不明の末梢神経障害で神経筋生検を施行された 69 歳男性例. 第 78 回 NeuroMuscular Conference(NMC), 板橋区 (帝京大学), 4.13, 2013

(4) その他 (講演等)

- 1) 南 成祐: 筋疾患の遺伝学的検査にはどんなものがあるのか. 第 8 回染色体遺伝子検査 基礎技術セミナー, 中央区 (国立がん研究センター), 4.20, 2013

3. 班会議発表

- 1) 森まどか, 西川敦子, 山本敏之, 大矢 寧, 小林庸子, 西野一三, 村田美穂: 封入体筋炎に対する経静脈的免疫グロブリン療法の効果. 平成 25 年度希少難治性筋疾患に関する調査研究班 IBM 分科会会議, 千代田区 (都市センターホテル), 1.31, 2014
- 2) 林由起子, 宮武聡子, 興水江里子, 松本直通, 埜中征哉, 西野一三: 先天性ミオパチーの病型頻度ならびに本邦ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的特徴. 平成 25 年度希少難治性筋疾患に関する調査研究班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 1.31, 2014
- 3) 米川貴博, 小牧宏文, 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自然歴研究. 平成 25 年度希少難治性筋疾患に関する調査研究班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 1.31, 2014
- 4) 西野一三: 肢帯型筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明と診断・治療法開発. 国立精神・神経医療研究センター 平成 25 年度精神・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 (JA 共済ビル), 1.10, 2014
- 5) 林由起子: 次世代シーケンサーを活用したネマリンミオパチーの遺伝子変異解析. 国立精神・神経医療研究センター 平成 25 年度精神・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 (JA 共済ビル), 1.10, 2014
- 6) 野口 悟, 米川貴博, Malicdan MC, Cho A, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの高齢罹患モデルマウスに対する治療研究. 平成 25 年度精神・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 (JA 共済ビル), 1.10, 2014
- 7) 野口 悟, 小川 恵, 西野一三: VI 型コラーゲン欠損症のモデルマウス作製と病態解析. 国立精神・神経医療研究センター 平成 25 年度精神・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 (JA 共済ビル), 1.10, 2014
- 8) 野口 悟, 小川 恵, 西野一三: 遺伝性筋疾患の分子病態の解明ならびに治療法の開発ー VI 型コラーゲン欠損症のモデルマウスの病態解明ー. 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「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.10, 2013 (12.9-12.10)
- 9) 野口 悟, 米川貴博, 小川 恵, Malicdan MC, Cho A, 西野一三: 遺伝性筋疾患の分子病態の解明ならびに治療法の開発ー縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの高齢罹患モデルマウスに対する治療研究ー. 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「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.10, 2013 (12.9-12.10)

- 10) 古戒道典, 永野花奈子, 根岸洋一, 高橋正紀, 西野一三, 石浦章一: 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 11) 中森雅之, 濱中耕平, 古田 充, 望月秀樹, 林由起子, 西野一三, 高橋正紀: 先天性筋強直性ジストロフィーの分子病態. 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) 平成 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 12) 三宅克也, 西野一三, 林由起子, 松田知栄: Dysferlinopathy の分子病態の解明. 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 13) 高野和儀, 西野一三, 大野銀司, 遠藤 剛: 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 14) 長嶋剛史, 野口 悟, 林由起子, 西野一三, 中山啓子, 舟山 亮: 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 15) Mingrui Dong, 林由起子, 野口 悟, 本村和嗣, 宮本聡子, 松本直通, 西野一三: 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 16) 林由起子, 埜中征哉, 宮武聡子, 松本直通, 西野一三: 次世代シーケンサーを活用したネマリオンミオパチーの遺伝子変異解析. 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「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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 12.7, 2013 (12.6-12.7)
- 17) 高田信二郎, 川道幸司, 植村直子, 宮崎達志, 東田栄子, 橋口修二, 足立克仁, 西庄俊彦, 宮城 亮, 島谷佳光, 西野一三: 筋ジストロフィーに合併した大腿部脂肪肉腫の 1 例. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備, 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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 11.29, 2013 (11.29-11.30)
- 18) 大矢 寧, 森まどか, 南 成祐, 西野一三, 小牧宏文: デュシェンヌ型筋ジストロフィー発症保因者の診断での問題点. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備, 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 25 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 11.29, 2013 (11.29-11.30)
- 19) 西野一三, 林由起子, 後藤加奈子, 小山理恵子: 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「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 25 年度
班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 11.28, 2013

- 20) 森まどか, 林由起子, 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)
登録-治験促進と国際協力, 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に関する研究」
(主任研究者:木村 円)平成 25 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 11.28, 2013

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 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)
- 2) 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 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「遠位型ミオパチーにおける N- アセチ
ルノイラミン酸の薬物動態の検討及び第 II / III 相試験」(研究分担者 西野一三)
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対
するさらに高い効果の期待される治療薬の開発」(研究代表者 野口 悟)
- 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(C)「自己貧食空胞性ミオパチーにおけるオートファ
ジー分子機構の病態関与の解明」(研究分担者 西野一三)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 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)「RYR1 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「臨床試験の開始を目的とした筋ジ
ストロフィーに対する新たな治療法の開発」(分担研究者 野口 悟)
- 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「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)

■受 賞

- | | | |
|----------------------|-----------------|-------|
| ● 第 55 回日本小児神経学会学術集会 | 田原 淳賞 | 遠藤ゆかり |
| ● 第 54 回日本神経学会学術大会 | 最優秀ポスター賞 症例報告部門 | 米川貴博 |

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的、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」の各研究班の代表研究者として疾患研究に従事した。

さらに、後藤は、平成21年4月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。

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。平成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、病因となる原因遺伝子を複数例で同定した。またH22年度から始まったCREST研究（研究代表者：吉田稔理化学研究所ケミカルゲノミクスチームリーダー）において、各種ミトコンドリア病のiPS細胞を作製し、それらを使用する研究を継続している。

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、戻し交配し、Mecp2-null マウスとの交配を行い、double mutant を作製した。その結果、*igfbp3* の量的効果は期待通りであり、体重減少、行動量低下、脳内 IGF-1 量などの表現型に反映されており、さらに詳細に解析を行う予定である。

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, Priyanti Mangalika, 後藤玲央, 中村祥子

Pelizaeus-Merzbacher 病や PCWH などの先天性大脳白質形成不全症の病態解明と治療法開発を目指した研究を行っている。ドラッグ・リポジショニングによる治療候補薬の同定や幹細胞移植による治療法の開発を目指している。また、IBIC と連携した画像解析研究などの臨床研究も実施している。

4) 遺伝性精神遅滞の病因解明とリサーチ・リソースの構築

担当者：後藤雄一, 井上健, 中川栄二 (併任), 和賀央子, 竹下絵里 (研究生)

精神遅滞の研究を推進させるために全国的な規模で遺伝子検査を行うとともに、その試料を将来の研究に活用するための保存システムを当センターに構築している。本年度末までに 504 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、X-エクソーム解析を行い、それぞれの手法の有用性と問題点を検討した。

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, 齋藤貴志, 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。特に、周産期低酸素症の病態を反映させたラットモデルで、病態を保護する因子として LOX-1 を見いだした。さらに、国立循環器病センターとの共同研究を開始した。

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, 小松有希子, 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実施し、センター内外から各回約 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。井上は第 5 回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催した。

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) Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K: Partial *PLP1* deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatr Neurol.* 49(6):477-81, 2013
- 2) Takanashi J, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Inoue K, Matsumoto N, Barkovich J: Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Brain Dev.* 36(3):259-63, 2014
- 3) Gotoh L, Inoue K, Helman G, Mora S, Maski K, Soul JS, Bloom M, Evans SH, Goto Y, Caldovic L, Hobson GM, Vanderver A: *GJC2* promoter mutations causing Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Mol Genet Metab.* 111(3):393-8, 2014
- 4) Morimura T, Numata Y, Nakamura S, Hirano E, Gotoh L, Goto Y, Urushitani M, Inoue K: Attenuation of endoplasmic reticulum stress in Pelizaeus-Merzbacher disease by an anti-malaria drug, chloroquine. *Exp Biol Med.* 239: 489-501, 2014
- 5) Numata Y, Gotoh L, Iwaki A, Kurosawa K, Takanashi JI, Deguchi K, Yamamoto T, Osaka H, Inoue K: Epidemiological, clinical, and genetic landscapes of hypomyelinating leukodystrophies. *J Neurol.* 261(4):752-8, 2014
- 6) 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
- 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* 34:368-375, 2013

- 8) Iwasa M, Yamagata T, Mizuguchi M, Itoh M, Sato Y, Hironaka M, Honda A, Momoi YM, Shimozawa N: Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome: Report of an autopsy case. *Neuropathology* 33:292-298, 2013
- 9) Nagai S, Saito Y, Endo Y, Saito T, Kenji 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- pallidoluysian atrophy due to leakage of albumin in multiple organs. *J Neurol* 260:1263-1271, 2013
- 10) Inoue T, Kawawaki 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
- 11) Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakai T, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain Dev* 35:802-809, 2013
- 12) Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Ohori K, Soutome M, Endoh K, Hirasawa T, Kazuki Y, Adachi N, Suzuki S, Itoh M, Goto Y, Andoh T, Kurosawa H, Oshimura M, Sasaki M, Toyoda A, Kubota T: Comparison of genomic and epigenomic expression in monozygotic twins discordant for Rett syndrome. *PLOS ONE* 8(6):e66729., 2013
- 13) Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Itoh M, Uematsu M, Saito Y, Honda R, Kure S: Increased Ki-67 immunoreactivity in the white matter in hemimegalencephaly. *Neurosci Lett* 548:244-248, 2013
- 14) Miyazaki C, Saitoh M, Itoh M, Yamashita S, Miyagishi M, Takashima S, Moser AB, Iwamori M, Mizuguchi M: Altered phospholipid molecular species and glycolipid composition in brain, liver and fibroblasts of Zellweger syndrome. *Neurosci Lett* 552:71-75, 2013
- 15) Tomonoh Y, Deshimaru M, Araki K, Miyazaki Y, Arasaki T, Tanaka Y, Kitamura H, Mori F, Wakabayashi K, Yamashita S, Saito R, Itoh M, Uchida T, Yamada J, Migita K, Ueno S, Kitaura H, Kakita A, Lossin C, Takano Y, Hirose S: The Kick-In System: A Novel Rapid Knock-In Strategy. *PLOS ONE* 9(2): e88549. doi:10.1371/journal.pone.0088549, 2013
- 16) Jansen F, Simone Mandelstam S, Ho AW, Mohamed I, Sarnat H, Kato M, Fukasawa T, Saitsu H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins R, Chow C, Harvey S, Jackson G, Peter C, Berkovic S, Scheffer I, Leventer R: Is Focal Cortical Dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 55(3):e22-e26. doi: 10.1111/epi.12533., 2014
- 17) Waga C, Asano H, Tsuchiya A, Itoh M, Goto Y, Kohsaka S, Uchino S: Identification of novel SHANK3 transcript in the developing mouse neocortex. *J Neurochem* 128(2):280-293, 2014
- 18) Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M: Nationwide survey of Arima syndrome: new diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev* 36:388-393, 2014
- 19) Hida A, Kitamura S, Ohsawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Motomura Y, Moriguchi Y,

- Nozaki K, Watanabe M, Aritake S, Higuchi S, Kato M, Kamei Y, Yamazaki S, Goto Y, Ikeda M, Mishima K: In vitro circadian period is associated with circadian/sleep preference. *Sci Rep* 3:2074, 2013
- 20) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima Si, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y, and J-COSMIC Study Group: Prediction of outcomes in MCI with 123I-IMP-CBF SPECT:a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med.* 27(10):898-906, 2013
- 21) Mizukami K, Abrahamson EE, Mi Z, Ishikawa M, Watanabe K, Kinoshita S, Asada T, Ikonomic MD: Immunohistochemical analysis of ubiquilin-1 in the human hippocampus: Association with neurofibrillary tangle pathology. *Neuropathology.* 2013 Jul 21. [Epub ahead of print]
- 22) Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Silverman DH, Senda M, Asada T, Arai H, Sugishita M, Iwatsubo T; the J-ADNI Study Group: Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Aug 1. [Epub ahead of print]
- 23) Kubota T, Hata K. Epigenomics comes of age with expanding roles in biological understanding and clinical application. *J Hum Genet* 58:395, 2013
- 24) Nitta H, Unoki M, Ichiyanagi K, Kosho T, Shigemura T, Takahashi H, Velasco G, Franscastel C, Picard C, Kubota T, Sasaki H. Three novel ZBTB24 mutations identified in Cape Verdean type 2 ICF syndrome patients. *J Hum Genet* 58:455-460, 2013
- 25) Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi JI, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M: ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 80: 1571-1576, 2013
- 26) Takanashi JI, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida YI, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M: Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 *E coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 82: 564-572, 2014
- 27) Enoki S, Shimizu A, Hayashi C, Imanishi H, Hashizume O, Mekada K, Suzuki H, Hashimoto T, Nakada K, Hayashi JI. Selection of Rodent Species Appropriate for mtDNA Transfer to Generate Transmitochondrial Mito-Mice Expressing Mitochondrial Respiration Defects. *Exp Anim* 63: 21-30, 2014
- 28) Shimizu A, Mito T, Hayashi C, Ogasawara E, Koba R, Negishi I, Takenaga K, Nakada K, Hayashi JI. Transmitochondrial mice as models for primary prevention of diseases caused by mutation in the *tRNA^{Lys}* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 3104-3109, 2014
- 29) Katada S, Mito T, Ogasawara E, Hayashi J-I, Nakada K. Mitochondrial DNA with a large-scale deletion causes two distinct mitochondrial disease phenotypes in mice. *G3 (Bethesda)* 3: 1545-1552, 2013

- 30) Mito T, Kikkawa Y, Shimizu A, Hashizume O, Katada S, Imanishi H, Ota A, Kato Y, Nakada K, Hayashi JI. Mitochondrial DNA mutations in mutator mice confer respiration defects and B-cell lymphoma development. PLOS ONE 8: e55789, 2013
- 31) Fernández-Moreno MA, Hernández R, Adán C, Roberti M, Bruni F, Polosa PL, Cantatore P, Matsushima Y, Kaguni LS, Garesse R. Drosophila nuclear factor DREF regulates the expression of the mitochondrial DNA helicase and mitochondrial transcription factor B2 but not the mitochondrial translation factor B1. Biochim Biophys Acta. 1829:1136-1146, 2013
- 32) 東純史, 青天目信, 山崎早苗, 中野さやか, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 沖永剛志, 永井利三郎, 大蘭恵一: けいれん重積型脳症後にてんかんを発症した群の臨床的特徴. 大阪てんかん研究会雑誌, 24:13-18, 2013
- 33) Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Ozono K, Saitsu H, Matsumoto N. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. J Hum Genet. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print]

(2) 著 書

- 1) 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 頁, 2013
- 2) 後藤雄一: 先天性ミオパチー, 2336 頁 -2339 頁 (内科学, 第 10 版, 朝倉書店, 東京) 2013
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病, 2339 頁 -2342 頁 (内科学, 第 10 版, 朝倉書店, 東京) 2013
- 4) Kubota T, Miyake K, Hirasawa T. Section 4: Chromatin and Epigenetic Influences on DNA Replication, Chapter: Current Understanding of Epigenomics and Epigenetics in Neu-rodevelopmental Disorders. In “Epigenomics and Epigenetics”. Intech (Open Access Publisher), 2013, ISBN 978-953-51-1363-8
- 5) 青天目信: 「Lennox-Gastaut 症候群」. 稀少難治てんかん診療マニュアル 疾患の特徴と診断のポイント, 編集: 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎 編, 診断と治療社, pp28-33, 2013

(3) 総 説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病の診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37:481-486, 2013
- 2) 伊藤雅之: レット症候群: 自閉性障害をもつ特異な発達障害. SRL 宝函. 34 (2): 28-39, 2013
- 3) Kubota T, Miyake K, Hirasawa T. The role of epigenetics in Rett syndrome. *Epigenomics* 5: 583-592, 2013
- 4) Mizuguchi M: Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. Influenza Other Resp Virus 7(Suppl3): 67-71, 2013
- 5) 青天目信: mTOR 関連神経疾患に対する治療戦略の展望—結節性硬化症と皮質形成異常・片側巨脳症, 日本医事新報, 4685: 40-41, 2014

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 伊藤雅之, 鋤柄小百合: 小児難治性てんかんの脳皮質形成異常の原因遺伝子と発生病態の解明のための分子生物学的研究. 第 25 回てんかん治療研究会, 大阪, 3.7, 2014
- 2) 伊藤雅之: 自閉症の神経科学研究: レット症候群の治療に向けた生物学的研究. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分, 5.31, 2013
- 3) 伊藤雅之: レット症候群のすべて. 第 15 回小児神経わかつて会, 東京, 8.31, 2013
- 4) Kubota T: Epigenetics in Neurodevelopmental Disorders. Epigenomics & Metabolomics Symposia-2013 (Harvard Medical School, Boston, USA), 2013.7.10 (7.10-7.11)
- 5) 久保田健夫: 自閉症のエピジェネティックな理解. シンポジウム 1 「自閉症の神経科学的研究」. 第 55 回日本小児神経学会総会 (大分), 5.30(5.30-6.1), 2013.
- 6) 久保田健夫: X 染色体不活化関連疾患: エピゲノム異常に起因する. ワークショップ: 染色体不活性化のエピジェネティクス. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸), 12.4, 2013
- 7) 畠山英之, 横田睦美, 後藤雄一: 疾患特異的 iPS 細胞を活用したミトコンドリア病の病態解明・治療法開発研究. JST 戦略的創造研究推進事業「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014 ~ iPS 細胞研究の今~, 東京, 1.14, 2014
- 8) 凌楓, 牛栄, 畠山英之, 後藤雄一, 柴田武彦, 吉田稔: 健全な iPS 細胞樹立に向けたミトコンドリア病患者細胞の mtDNA ホモプラスミー化促進法の開発. JST 戦略的創造研究推進事業「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014 ~ iPS 細胞研究の今~, 東京, 1.15, 2014

(2) 国際学会

- 1) Inoue K, Morimura T, Numata Y, Yu L-H, Gotoh L, Yamamoto R, Inoue N, Antalfy B, Deguchi K, Osaka H, Goto Y: Preclinical studies for the treatment of Pelizaeus-Merzbacher disease with clinically applicable compounds, curumin and chloroquine. 23rd Meeting of the European Neurological Society, Barcelona, Spain.6.8-11, 2013
- 2) Deguchi K, Kubo K, Armstrong D, Nakajima K, Inoue K: Abnormal neuronal migration with ischaemic brain injuries may cause cognitive dysfunction in extremely preterm infants. 23rd Meeting of the European Neurological Society, Barcelona, Spain.6.8-11, 2013
- 3) Inoue K, Itoh Y, Saito S, Aoki I, Barkovich J, Takanashi J: Brain N-acetylaspartate is Increased in mouse models of Pelizaeus-Merzbacher disease: implication for human imaging findings. 63rd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, USA.10.22-26, 2013
- 4) Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Hirano E, Kure S, Goto Y, Inoue K: More than ER stress: molecular mechanism for misfolded PLP1 that impacts subcellular dynamics and clinical severity of Pelizaeus-Merzbacher disease. 63rd Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, USA.10.22-26, 2013
- 5) Itoh M, Iwasaki Y, Arima M: Clinical comparison of Arima syndrome and Joubert syndrome:

- consideration from epidemiological analysis. Cilia, Development and Human Disease . Keystone Symposium. Granlibakken Resort, Tahoe City, California, USA. 2-7, March, 2014
- 6) Sukigara S, Otsuki T, Nabatame S, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Saito Y, Goto Y, Koizumi S, Itoh M: Astrocytic P2Y receptors contribution to epileptogenesis. The 30th International Epilepsy Congress. Montreal, Canada, 23-27, June 2013.
 - 7) Itoh M, Okazaki S, Kawawaki H, Inoue T, Goto Y: Interneuron pathology associated with ARX mutation. The 30th International Epilepsy Congress. Montreal, Canada, 23-27, June 2013.
 - 8) Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Itoh M: The effective evidence of hypothermia treatment for a model rat of human neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. International Congress of Pediatrics 2013. Melbourne, Australia, 24-29, August, 2013.
 - 9) Mizuguchi M: Genetics of early onset epilepsy with encephalopathy. 12th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Riyadh, 9.16, 2013
 - 10) Nakada K: Reverse genetic studies on mutant mitochondrial genomes in mice. The 4th International Symposium on Dynamics of Mitochondria (Dynamito 2013). Okinawa, Japan, Oct 28-Nov 1, 2013.
 - 11) Mimaki M, Takeshita E, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: A total of 308 patients carrying the m.3243A>G mutation. The 9th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Kuching, 5.11, 2013
 - 12) Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y: Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by mutations in mitochondrial poly(A) polymerase. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, 11.7, 2013
 - 13) Yokota M, Hatakeyama H, Okabe S, Ono Y, Goto Y: Mitochondrial dysfunction is the barrier against cellular reprogramming, but not the maintenance of pluripotency. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, 11.7, 2013
 - 14) Hatakeyama H, Yokota M, Okabe S, Ono Y, Goto Y: *in vitro* neuronal modeling of various mitochondrial disorders using patient-derived iPS cells. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, 11.7, 2013
 - 15) Hatakeyama H, Yokota M, Okabe S, Ono Y, Goto Y: Molecular pathogenesis and iPS-cell-based disease modeling of MELAS caused by a mutation in anticodon-stem of MTTW gene. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, 11.7, 2013
 - 16) Takeshita E, Mimaki M, Ishii T, Awazu M, Shinjoh M, Hasegawa T, Miki J, Hidaka Y, Motobayashi M, Kumagai E, Goto Y: Novel mitochondrial point mutation (m.9155A>G) in two patients with chronic renal failure caused by focal glomerular sclerosis. International Congress of Pediatrics 2013, the 27th Congress of the International Pediatric Association, Melbourne, Australia, 8.24-29, 2013

(3) 一般学会

- 1) 井上 健, 高梨潤一, 小坂 仁, 佐藤典子: 先天性大脳白質形成不全症の脳 MRI 画像データベース構築への取り組み 第 55 回日本小児神経学会総会, 大分, 6.1, 2013
- 2) 沼田有里佳, 呉繁夫, 後藤雄一, 井上 健: Pelizaeus-Merzbacher 病の細胞内分子病態: 小胞体ストレスとシャペロンダイナミクス 第 55 回日本小児神経学会総会, 大分, 5.30, 2013
- 3) Miyake K, Kubota T: Epigenomic difference associated with neurodevelopmental discordance of the monozygotic twins with Rett syndrome. 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋), 7.21, 2013
- 4) Ando T, Akamatsu W, Matusmoto, Mikake K, Yamaguchi R, Okada Y, Imaizumi Y, Ohyama M, Kurosawa H, Amagai M, Kubota T, Okano H: Astrocytes are increased in neural cells derived from Rett syndrome iPS cells. 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋), 7.21, 2013
- 5) 久保田健夫, 三宅邦夫, 水口洋平, 伊藤雅之, 後藤雄一, 豊田敦: 重症度の差異を認めたレット症候群の一卵性双生児のゲノム・エピゲノム比較解析. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 (仙台), 11.20-24, 2013
- 6) 三牧正和, 竹下絵里, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア DNA m.3243A>G 変異を有する 308 例の検討. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分, 5.31, 2013
- 7) 内野俊平, 三牧正和, 岩崎博之, 太田さやか, 水野葉子, 高橋長久, 水口雅, 後藤雄一: PDHA1 遺伝子異常を認めた患者の臨床像の検討. 第 55 回日本小児神経学会学術集会, 大分, 5.31, 2013
- 8) 眞下秀明, 太田さやか, 水野葉子, 下田木の実, 高橋長久, 岩崎博之, 三牧正和, 岡明, 水口雅: PDHC 欠損症に合併した症候性 West 症候群に対する ACTH 療法中に Leigh 脳症を発症した 1 例. 第 59 回日本小児神経学会関東地方会, 横浜, 9.21, 2013
- 9) Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y: Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by compound heterozygous mutations in mitochondrial poly(A) polymerase, 第 36 回日本分子生物学会, 12.03, 神戸, 2013
- 10) 和賀央子, 竹下絵里, 中川栄二, 後藤雄一: X 連鎖性精神遅滞患者における関連遺伝子解析. Neuro2013(第 35 回日本神経科学大会, 第 56 回神経化学大会, 第 23 回日本神経回路学会大会合同年会), 京都, 6.22, 2014
- 11) 竹下絵里, 石井智弘, 栗津緑, 新庄正宜, 長谷川奉延, 三木純, 日高義彦, 本林光雄, 熊谷悦子, 後藤雄一: 巣状糸球体硬化症による慢性腎不全を呈したミトコンドリア DNA9155A>G 変異の 2 例. 第 116 回日本小児科学会総会, 広島, 4.20, 2013
- 12) 竹下絵里, 和賀央子, 中川栄二, 松重武志, 鈴木聖子, 村上知恵, 鈴木基正, 後藤雄一: 低身長を伴う精神遅滞の男児例では JARID1C 変異を疑う. 第 116 回日本小児科学会総会, 広島, 4.19, 2013
- 13) 竹下絵里, 三牧正和, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝子診断には, long PCR 法, サザンブロット法, 全周シーケンス法を用いた解析と総合的な判断が必要である. 第 55 回日本小児神経学会総会, 大分, 6.1, 2013

- 14) 竹下絵里, 佐藤有希子, 清水玲子, 加藤光広, 南成祐, 後藤雄一: 父の生殖細胞に由来する Duchenne 型筋ジストロフィーの保因者女兒. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎, 6.23, 2013
- 15) 竹下絵里, 三牧正和, 吉田寿美子, 西野一三, 後藤雄一: Leigh 脳症 64 例における原因遺伝子の検討. 日本人類遺伝学会第 58 回, 仙台, 11.22, 2013

(4) その他

- 1) 後藤雄一: 難病に対する生殖医療の近未来 – 新たな対策の方向性を求めて -. ART フォーラム 2013, 別府, 8.8, 2013
- 2) 後藤雄一: NCBN の活動概要と BBJ との連携計画. ゲノム医療の未来のために～オールジャパンの連携構築に向けて～ (文部科学省科学技術試験研究委託事業「オーダーメイド医療の実現プログラム」), 東京, 3.24, 2014
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア病研究班の活動と治療研究の現況. ミトコンドリア病患者家族の会東京勉強会, 川崎, 6.2, 2013
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病研究班の活動と治療研究の現況. ミトコンドリア病患者家族の会大阪勉強会, 大阪, 10.12, 2013

3. 班会議発表

- 1) 井上 健: 遺伝性ニューロパチーの細胞病態: 治療標的として. 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 25 年度班会議 12.9, 2013
- 2) 畠山英之, 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. 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 25 年度班会議 12.19, 2013
- 3) 井上 健: 先天性大脳白質形成不全症研究班のまとめ. 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, 2014
- 4) 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. 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 25 年度研究班会議, 小平, 12.13, 2013
- 5) 伊藤雅之: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」(主任研究者: 中川栄二) 平成 25 年度研究班会議, 小平, 7.13, 2013
- 6) 伊藤雅之, 鋤柄小百合, 花井彩江: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」(主任研究者: 中川栄二) 平成 25 年度研究班会議, 小平, 11.30, 2013
- 7) 伊藤雅之: 総括と今後の計画. 厚生労働省 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)「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」(研究代表者: 伊藤雅之), 大阪, 7.21, 2013

- 8) 伊藤雅之:今年度のまとめ・厚生労働省 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)「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」(研究代表者:伊藤雅之),東京,11.29,2013
- 9) 稲垣真澄, 白川由佳, 刑部仁美, 中村祥子, 井上 健:精神遅滞・難聴をきたすミュータントマウスによる脳機能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25年度研究班会議,東京,12.13,2013
- 10) 久保田健夫:特別講演2「エピジェネティクス〜神経変性疾患の新しいメカニズムの可能性〜」. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「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25年度ワークショッププログラム(東京),8.9,2013
- 11) 坂井千香, 後藤雄一:ミトコンドリア病患者における核コード原因遺伝子の網羅的検索.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(北風班)」(研究代表者:北風政史)平成25年度班会議,大阪,10.31,2013
- 12) 坂井千香, 後藤雄一:ミトコンドリア病患者における核コード原因遺伝子の網羅的検索.厚生労働科学研究費 難治性疾患等克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究」(主任研究者:後藤雄一)平成25年度班会議,東京,11.8,2013
- 13) 畠山英之, 横田睦美, 後藤雄一:疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究におけるミトコンドリア病研究班の状況. 厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究」(主任研究者:後藤雄一)平成25年度班会議,東京,11.8,2013
- 14) 後藤雄一, 和賀央子, 中村葉子:非症候性精神遅滞における次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスの現状.厚生労働省 精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリ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25年度班会議,東京,1.11,2014
- 15) 後藤雄一, 井上健, 後藤玲央:NCNP における精神遅滞 CGH アレイ解析の現状と問題点. 厚生労働省 精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリ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25年度班会議,東京,1.11,2014
- 16) 竹下絵里, 三牧正和, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一:ミトコンドリア病の遺伝子診断には, long PCR 法, サザンブロット法, 全周シーケンス法を用いた解析と総合的な判断が必要である. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究」(主任研究者:後藤雄一)平成25年度班会議,東京,11.8,2013
- 17) 青天目信:レット症候群の表現型を来した WDR45 遺伝子異常の検討. 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)「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25年度班会議,東京,11.29,2013
- 18) 後藤雄一:ミトコンドリア病から学んだこと. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」(主任研究者:砂田芳秀)平成25年度中間報告会,岡山,3.29,2014

V. 競争的研究費獲得状況

【後藤雄一】

○ 文部科学省

再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点 (B)

「遺伝性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発拠点」(分担研究者)

○ (独) 科学技術振興機構 (JST)

CREST 「核エピゲノムとミトコンドリアゲノムの化学的制御とその応用」(分担研究者)

○ 厚生労働科学研究費

難治性疾患克服研究事業

「ミトコンドリア病に関する調査研究」(研究代表者)

「特発性心筋症に関する調査研究」(研究分担者)

「遺伝学的手法における診断の効果的な実施体制に関する研究」(研究分担者)

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中発作に対するタウリン療法の開発」(研究分担者)

創薬基盤研究推進事業

「創薬を支える生物資源データベースの整備と、政策・倫理課題の研究」(研究分担者)

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」(研究分担者)

厚生労働科学特別研究事業

「メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言」(研究分担者)

○ (独) 医薬基盤研究所 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

「多層的疾患オミックス解析における、ゲノム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(分担研究代表者)

「多層的疾患オミックス解析における、エピゲノム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(分担研究代表者)

「多層的疾患オミックス解析における、トランスクリプトーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(分担研究代表者)

「多層的疾患オミックス解析における、プロテオーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(分担研究代表者)

「多層的疾患オミックス解析における、メタボローム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(分担研究代表者)

○ 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・レポジトリの診療及び研究における有効活用の研究」(研究代表者)

【伊藤雅之】

○ 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)

「レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究」(研究代表者)

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究」

（研究代表者）

○ 文部科学省／日本学術振興会

基盤研究（B）「エピゲノム機構の異常が関与する遺伝性発達障害の発症病態の解明」

（主任研究者）

挑戦的萌芽研究「新規解析技術を用いた難治性てんかんを伴う大脳皮質異形成の責任遺伝子の探求」（主任研究者）

基盤研究（C）「発達期脳障害の機序と可塑性に関する研究」（分担研究者）

○ 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」（分担研究者）

「高次脳機能障害の生物学的基盤（23-7）」（分担研究者）

【井上 健】

○ 厚生労働科学研究費

難治性疾患等克服研究事業「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」

（研究代表者）

○ 文部科学省／日本学術振興会

挑戦的萌芽研究「先天性大脳白質形成不全症を引き起こす分子機序とゲノム脆弱性の解明」

（研究代表者）

○ 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」（分担研究者）

「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」（分担研究者）

【流動研究員 中村祥子】

○ 文部科学省

科学研究費補助金 若手研究B「歯髄幹細胞を用いた遺伝性大脳白質形成不全症の細胞移植治療法の確立」（研究代表者）

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、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)	古賀賀恵(4.1～), 相澤恵美子(4.1～), 中島進吾(4.1～)
(外来研究員)	Yoon Hyung Shin(～3.31), 宮川友子(～3.31)
(科研費研究員)	安達直樹, 山本宜子(～3.31), 藤井崇, 若林千里
(客員研究員)	古田都, 尾関祐二, 飯嶋良味(～3.31), 千葉秀一, 鈴木喜晴, 堀弘明, 篠山大明
(併任研究員)	三島和夫
(科研費研究補助員)	松尾淳子, 木下裕紀子, 大島淑子, 大部聡子, 小川眞太郎, 長島杏那
(科研費研究助手)	石田一希, 平石萌子(5.1～)
(センター事務助手)	五十嵐愁子
(研究生/研究見習生)	寺石俊也, 小野浩子, 加藤美恵, 小高陽樹, 片沼佑介, 二宮碧, 小川麻美, 後藤紗綾(～3.31), 藤田未来(～3.31), 依田賢太郎(～3.31), 飯田純子(～3.31), 坂入真奈美(～3.31), 光山裕生(～3.31), 和田光喜(8.16～3.31), 小川紗貴子(8.16～), 福岡成雄(～3.31)

II. 研究活動及び研究紹介

1) 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、面接によって行われており、生物学的・客観的指標が殆んど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。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副院長、吉田寿美子臨床検査部長、岡崎光俊第一診療部長、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を行っている。これまでに統合失調症や気分障害の患者様や健康者2000名以上からの協力を得ている。有馬邦正副院長と共同で「もの忘れ外来」の患者様の試料収集も行ってきた。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 500 を超える検体を収集することができ、この貴重なバイオリソースを用いて多層的オミックス研究を行っている。また、安定同位体を用いた呼気ガス検査を用いて、統合失調症や気分障害に関して検討し、診断に役立つ可能性についても検討している。本年度は、脳脊髄液中のプロテオミクス（大正製薬、疾病研究第二部との共同研究）の結果を特許出願したこと、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コーピングが異なることを示した論文 (Hori et al: J Affect Disord, 2014), HPA 系の亢進による脳構造への影響に関する論文 (Ota et al: Neuropsychobiology, 2013), 統合失調症やうつ病では脳脊髄液中の IL-6 濃度が上昇していることを示した論文 (Sasayama et al: J Psychiatr Res, 2013), 統合失調症型人格の潜在プロフィール分析 (Hori et al: J Psychiatr Res, 2104), 統合失調症においてベンゾジアゼピン系薬剤が動作の器用さに影響していることを示した論文 (Sasayama et al: J Psychiatr Res, 2014), 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), 統合失調症とうつ病を MRI 画像で判別する方法に関する論文 (Ota et al: J Psychiatr Res, 2013) などが主な成果である。

2) 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。今年度は、ITIH3 の遺伝子多型が精神疾患脆弱性を与えるメカニズムに関する論文 (Sasayama et al: J Psychiatr Res, 2014), フェニルアラニン水酸化酵素の多型が認知機能と関連することを示した論文 (Teraishi et al: Behav Brain Funct, 2013) などが主な成果である。

3) 新しい治療法に関する臨床研究

緑茶成分の一つでグルタミン酸と類似の構造をした L-theanine が統合失調症と関連する感覚情報処理機能を改善することを明らかにした (Ota et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2014)。さらに、統合失調症に対するオープン試験を終了し、L-theanine が脳内のグルタミン酸＋グルタミン濃度を調整することを明らかにし、特許出願した（太田ほか）。

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データを収集し（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。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。一昨年度からモデル動物開発部と共同でマーマ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、エストロジェンの抗うつ効果の作用機序に関する論文 (Furuta et al, Endocrinology, 2013) 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が出版され (Adachi et al. Cerebr Cortex, 2013), その詳細なメカニズムについての続報も受理された (Katanuma et al: Synapse, 2014)。

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, 中島, 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) 東京医科歯科大学との連携大学院 (功刀)
- 5) 早稲田大学 先進理工学部 連携大学院として大学院生の指導 (沼川)
- 6) 日本獣医生命科学大学の大学院生の指導 (沼川)
- 7) 東京農工大学脳神経科学講義 (服部)

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)
Journal of Neurology & Translational Neuroscience, the Conference Papers in Neuroscience, New Journal of Science の board member および, World J. Biol. Chem. における Strategy Associate Editor-in-chief としての活動 (沼川)
The World Scientific Journal の editorial board (堀)

3. 論文審査

英文投稿論文査読多数 (功刀, 沼川, 堀, 篠山)

(部長 功刀 浩)

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kunugi H, Koga N, Hashikura M, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka J, Kanemoto N, Higuchi T : Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology-

-Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 67 : 253-258, 2013

- 2) Ota M, Hori H, Sato N, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Kunugi H: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis hyperactivity and brain differences in healthy women. *Neuropsychobiology* 68: 205-211, 2013
- 3) Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H: Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: A pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging* 31: 990-995, 2013
- 4) Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H: Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *J Psychiatr Res* 47: 1383-1388, 2013
- 5) Ota M, Sato N, Nakata M Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H: Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging* 31: 990-995, 2013
- 6) 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
- 7) 太田深秀, 佐藤典子, 石川正憲, 堀弘明, 篠山大明, 服部功太郎, 寺石俊也, 大部聡子, 中田安弘, 根本清貴, 守口善也, 橋本亮太, 功刀浩: MRIによる女性統合失調症患者と女性健群との判別分析. *精神神経学雑誌* 115 : 1171-1177, 2013
- 8) Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H: Phencyclidine-induced decrease of synaptic connectivity via inhibition of BDNF secretion in cultured cortical neurons. *Cereb Cortex* 23: 847-858, 2013
- 9) 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大うつ病リスクとの関連. *New Diet Therapy* 29 : 31-38, 2013
- 10) Hori H, Teraishi T, Ota M, Hattori K, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Nagashima A, Koga N, Higuchi T, Kunugi H: Psychological coping in depressed outpatients: association with cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test. *J Affect Disord* 152-154: 441-447, 2013
- 11) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Kunugi H: A latent profile analysis of schizotypy, temperament and character in a nonclinical population: association with neurocognition. *J Psychiatr Res* 48: 56-64, 2013
- 12) 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* 28: 457-462, 2013
- 13) 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

- 14) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kinoshita Y, Okazaki M, Arima K, Amano N, Higuchi T, Kunugi H: Benzodiazepines, benzodiazepine-like drugs, and typical antipsychotics impair manual dexterity in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 49: 37-42, 2013
- 15) Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, Nakamura S, Teraishi T, Tatsumi M, Hattori K, Ota M, Higuchi T, Kunugi H: ITIH3 polymorphism may confer susceptibility to psychiatric disorders by altering the expression levels of GLT8D1. *J Psychiatr Res* 50: 79-83, 2014
- 16) Furuta M, Numakawa T, Chiba S, Ninomiya M, Kajiyama Y, Adachi N, Akema T, Kunugi H : Estrogen, predominantly via estrogen receptor α , attenuates postpartum-induced anxiety- and depression-like behaviors in female rats . *Endocrinology* 154 : 3807-3816, 2013
- 17) Suzuki N, Numakawa T, Chou J, de Vega S, Mizuniwa C, Sekimoto K, Adachi N, Kunugi H, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. Akazawa C: Teneurin-4 promotes cellular protrusion formation and neurite outgrowth through focal adhesion kinase signaling. *FASEB J* 3: 1386-1397, 2013
- 18) Teraishi T, Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Matsuo J, Nagashima A, Kinoshita Y, Hattori K, Ota M, Fujii S, Kunugi H: Possible association between common variants of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene and memory performance in healthy adults. *Behav Brain Funct* 30: 30-30, 2013
- 19) Richards M, Chiba S, Ninomiya M, Wakabayashi C, Kunugi H: Inhibition of olanzapine-induced weight gain by the retinoid analog AM-80. *Pharmacopsychiatry* 46, 267-273, 2013
- 20) Watanabe Y, Iijima Y, Egawa J, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Sasaki T, Ozaki N, Hashimoto R, Shibuya M, Igeta H, Someya T: Replication in a Japanese population that a MIR30E gene variation is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 150,596-597, 2013
- 21) Balan S, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Ohnishi T, Maekawa M, Toyoshima M, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Kato T, Yoshikawa T: Lack of association of EGR2 variants with bipolar disorder in Japanese population. *Gene* 526: 246-250, 2013
- 22) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T: An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet* 23: 179-180, 2013
- 23) 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, 2013
- 24) Kamiya K, Sato N, Ota M, Nakata Y, Ito K, Kimura Y, Murata M, Mori H, Kunitatsu A,

- Ohtomo K: Diffusion tensor tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with progressive supranuclear palsy. J Neuroradiol 40: 121-129, 2013
- 25) Kimura Y, Sato N, Sugai K, Maruyama S, Ota M, Kamiya K, Ito K, Nakata Y, Sasaki M, Sugimoto H: MRI, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging findings in patient with static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA). Brain & Development 35: 458-461, 2013
- 26) Jalsrai A, Numakawa T, Ooshima Y, Adachi N, Kunugi H: Phosphatase-mediated intracellular signaling contributes to neuroprotection by flavonoids of *Iris tenuifolia*. Am J Chin Med 42:119-130, 2014
- 27) Richards M, Hori H, Sartorius N, Kunugi H: Cross-cultural comparisons of attitudes toward schizophrenia amongst the general population and physicians: a series of web-based surveys in Japan and the United States. Psychiatry Res 215: 300-307, 2014
- 28) Kajio Y, Kondo K, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N: Genetic association study between the detected risk variants based upon type II diabetes GWAS and psychotic disorders in the Japanese population. J Hum Genet 59: 54-56, 2014
- 29) Kondo K, Ikeda M, Kajio Y, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N: Genetic variants on 3q21 and in the Sp8 transcription factor gene (SP8) as susceptibility loci for psychotic disorders: a genetic association study. PLOS ONE; 8: e70964, 2013

(2) 著 書

- 1) 功刀浩：抗うつ薬。「研修医・コメディカルのための精神疾患の薬物療法講義」（功刀浩編），金剛出版，東京，2013年6月，pp. 51-95
- 2) 功刀浩：精神栄養研究の今後の展開への期待。「精神と栄養—メンタルヘルスの新たな視点—」（小澤寛樹編），医薬ジャーナル社，東京，2013年8月15日，pp175-189.
- 3) 功刀浩（執筆，監修）：今ある「うつ」が消えていく食事。マキノ出版，東京，2014年2月

(3) 総 説

- 1) 功刀浩，村木悦子，相澤恵美子，石田一希，太田深秀，服部功太郎，佐藤晋爾，朝田隆：被災地におけるうつ症状と食事・栄養—北茨城元気づくりプロジェクトから—。臨床栄養，123：12-13，2013
- 2) 功刀浩：精神栄養学—総論（連載 こころの栄養学 第1回）。臨床心理学 13：566-572，2013
- 3) 功刀浩：うつ病と食生活習慣との関連（連載 こころの栄養学 第2回）。臨床心理学 13：725-731，2013
- 4) 功刀浩：うつ病と栄養素との関連（連載 こころの栄養学 第3回）。臨床心理学 13：864-871，2013
- 5) 功刀浩：うつ病と栄養素・運動療法の効果（連載 こころの栄養学 第4回）。臨床心理学 14：120-125，2014

- 6) 功刀浩: アルツハイマー病と栄養①(連載 こころの栄養学 第5回). 臨床心理学 14 : 271-277, 2014
- 7) 功刀浩: Depression と栄養. 神経内科 79 : 35-41, 2013
- 8) 功刀浩: うつ病患者の特徴. Nutrition Care 7: 232-234, 2014
- 9) Numakawa T: The Response of Glucocorticoids to Stress and Functional Alteration of Brain-Derived Neurotrophic Factor. J Neurol Transl Neurosci, 1: 1004-, 2013
- 10) Numakawa T, Nakajima S, Adachi N, Richards M, Kunugi H: Neurotrophin BDNF and novel molecular targets in depression pathogenesis. J Neurol Transl Neurosci 1: 1021, 2013
- 11) 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

(4) 特許・出願

- 1) 「統合失調症に関するバイオマーカー」(発明者: 高坂新一, 後藤雄一, 功刀浩, 服部功太郎, 茶木茂之, 藤井康行, 吉水孝緒, 釣谷克樹, トーレエリクソン, 桑原佑典, 小紫俊, 金子勲) 特願 2013-16213 (2013 年 8 月 5 日), 出願人: 大正製薬株式会社, 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター
- 2) 「脳内アミノ酸量の調整剤」(発明者: 太田深秀, 功刀浩, 小澤隼人, 大久保勉) 特願 2014-8576 (2014 年 1 月 21 日) 出願人: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター, 太陽化学株式会社

(5) その他

- 1) 功刀浩: 鉄は心の健康のカナメ?. 栄養と料理 79: 94-95, 2013
- 2) 功刀浩: リチウムや亜鉛は気分を改善させる!. 栄養と料理 79: 94-95, 2013
- 3) 功刀浩: ビタミン D は骨だけでなく脳のためにも大切. 栄養と料理 79: 90-91, 2014
- 4) 功刀浩: マグネシウムが不足ぎみ? 気分安定のためにもご注意を. 栄養と料理 79: 94-95, 2014
- 5) 功刀浩: トリプトファンは精神安定にも不可欠なアミノ酸. 栄養と料理 79: 94-95, 2013
- 6) 功刀浩: 精神疾患を持つ人への栄養指導. 栄養と料理 79: 94-95, 2014
- 7) 功刀浩: 食卓の聖母. 栄養と料理 79 : 94-95, 2013
- 8) 功刀浩: n-3 系多価不飽和脂肪酸とうつ病の微妙な関係. 栄養と料理 79 : 94-95, 2013
- 9) 功刀浩: 心の病とともに生きる. 栄養と料理 79 : 94-95, 2013
- 10) 功刀浩: 現代の "隠れストレス". 栄養と料理 80: 94-95, 2014
- 11) 功刀浩: 日本食と脳へのグルタミン酸シグナル. 栄養と料理 80: 94-95, 2014
- 12) 功刀浩: 心に作用する? "便" と腸内細菌. 栄養と料理 80 : 94-95, 2014
- 13) 功刀浩: うつ病外来患者における睡眠・活動性の検討睡眠医療プラットフォームの活用. 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 分担研究報告書: 11, 2014
- 14) 功刀浩: 多次元客観指摘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. 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医学

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩, 太田深秀, 堀弘明, 服部功太郎: ストレスとうつ病における白質異常—画像・バイオマーカー研究から—。トピックフォーラム「気分障害の生物学的研究最前線—白質障害に注目して—」。第 109 回日本精神神経学会学術総会, 福岡, 5.24, 2013
- 2) Kunugi H: Mental illness and nutrition. Melbourne University-NCNP joint symposium “For research development in relation to Brain, Mind and Society: From the viewpoint of biological research”, Tokyo, 6.27, 2013
- 3) Hattori K: What I have learned at UOM. Melbourne University – NCNP joint symposium “For research development in relation to Brain, Mind and Society: From the viewpoint of biological research”, Tokyo, 6.27, 2013
- 4) 功刀浩: 「気分障害の診断とバイオマーカー～現状と今後の展望～」。ヒューマンサイエンス振興財団 調査報告発表会, 東京, 7.19, 2013
- 5) 功刀浩: 「精神栄養 - とくにうつ病と栄養素の関連 -」。平成 25 年佐賀県栄養士会生涯学習講座, 佐賀, 10.12, 2013
- 6) 功刀浩: 「メンタルヘルスと栄養」。第 15 回ダノン健康栄養フォーラム, 東京, 9.28, 2013
- 7) 功刀浩: うつ病の診断マーカー。第 36 回 日本分子生物学会年会。神戸, 12.3, 2013
- 8) 功刀浩: 最新精神栄養学～うつを食事で改善する。平成 25 年度山梨県栄養士会生涯学習研修会, 山梨, 12.7, 2013
- 9) 功刀浩: 統合失調症やうつと食事の関係。神奈川県東大和市地域精神保健福祉実務担当者研修, 東大和市, 12.6, 2013
- 10) 功刀浩: こころの健康に良い生活習慣—食・運動を中心に—。健康日本 21 推進全国連絡協議会メンタルヘルス分科会第 1 回における特別講演, 東京, 2.26, 2014
- 11) 功刀浩: 精神疾患へのドラッグ・リポジショニングの可能性。JBIC バイオ関連基盤技術研究会 (テーマ「ドラッグ・リポジショニングにおけるアカデミアの取り組み」), 東京, 1.24, 2014
- 12) 功刀浩: 知って納得! うつと食事の意外なつながり。ふじみの市こころの健康セミナーにおける特別講演, ふじみ野市, 3.7, 2014
- 13) 功刀浩: うつ病とストレス・栄養。筑波大学大学院人間総合科学研究科第 36 回心身統合科学 (BAMIS) セミナー, 茨城, 3.20, 2014

(2) 国際学会

- 1) Kunugi H, Hori H, Fujii T: Characteristics of hyper- and hypocortisolism assessed with DEX/CRH test. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23, 2013
- 2) Numakawa T: Stress regulation of glucocorticoids and role of neurotrophic factor in neurons: Implications for depression. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23, 2013

- 3) Ota M, Sato N, Kunugi H: Multimodal image analysis of sensorimotor gating in healthy women. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23, 2013
- 4) Yoon HS, Hattori K, Sasayama D, Kunugi H: The change of Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide levels in human cerebrospinal fluid (hCSF) of major depressive disorder (MDD) and the role of CART to modulate basal anxiety-related behaviors in rats. 2014 Society For Neuroscience. San Diego, USA, 11.9, 2013
- 5) Teraishi T, Ozeki Y, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Ota M, Kajiwar M, Terada S, Higuchi T, Kunugi H: Detection of phenylalanine kinetics in schizophrenia using 13C-phenylalanine breath test. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23, 2013

(3) 一般学会

- 1) 功刀浩: 食生活・睡眠習慣とうつ病. 包括脳・脳プロ合同企画「生涯健康脳一生涯に亘る脳と心の健康のためにー」包括脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ, 名古屋, 8.31, 2013
- 2) 功刀浩, 古賀賀恵, 橋倉都, 野田隆政, 清水悠, 小林孝之, 山中潤, 兼本典明, 樋口輝彦: 音声自動応答技術を用いたハミルトンうつ病評価プログラム(日本語版)の妥当性の検討. 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄, 10.24, 2013
- 3) Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Hujii T, Yoshida S, Arima K, Kunugi H: Analyses of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia and mood disorders. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 4) Numakawa T, Adachi N, Kumamaru E, Ooshima Y, Kunugi H: Possible involvement of shp2 in an influence of glucocorticoid on neurotrophin-dependent synapse regulation.. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 5) Adachi N, Numakawa T, Ooshima Y, Kunugi H: Glucocorticoids affect the intracellular transport of BDNF in cortical neurons. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 6) Yamamoto N, Numakawa T, Ooshima Y, Kishi S, Hashido K, Adachi N, Kunugi H: Fibroblast growth factor-dependent upregulation of microRNA in cultured neuronal and glial cells. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 7) Yoon HS, Yamamoto N, Kunugi H: The change of Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) expression in the nucleus accumbens afterby acute restraint stress and its effectsmodulation on the expression of stress-related behavior in ratsin the nucleus accumbens. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 8) Wakabayashi C, Hattori K, Sasayama D, Higuchi T, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor levels in patients with major depressive disorder. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 9) Ooshima Y, Numakawa T, Adachi N, Kunugi H: Possible change in neurotrophin function in decreased weight rats model. Neuro2013. Kyoto, 6.20, 2013
- 10) Suzuki N, Numakawa T, Chou J, Vega de S, Mizuniwa C, Sekimoto K, Adaci N, Kunugi H,

Hirasawa E, Yamada Y, Akazawa C: Teneurin-4 Positively Regulates Neural Cell Process Formation and Synaptogenesis. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013

- 11) Odaka H, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Inoue T, Kunugi H: Protective effect of cabergoline, a dopamine D2 receptor agonist, on cultured neurons. Neuro2013, Kyoto , 6.20 , 2013
- 12) Okamoto A, Numakawa T, Adachi N, Masuo Y, Kunugi H: Aldosterone enhanced release of neurotransmitter in cultured neurons. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 13) Katanuma Y, Numakawa T, Adachi N, Inoue T, Kunugi H: The effect of phencyclidine on BDNF mRNA expression in rat cultured cortical neurons. Neuro2013, Kyoto, 6.20, 2013
- 14) Fujii T, Tatsumi M, Kunugi H: FKBP5 rs1360780 and antidepressant treatment response. 第 36 回日本分子生物学会. 神戸国際会議場, 12.3, 2013
- 15) 相澤恵美子, 石田一希, 太田深秀, 服部功太郎, 佐藤晋爾, 朝田隆, 功刀浩: 被災地における心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 発症と栄養状態の検討—北茨城元気 づくりプロジェクトから— . 第 35 回日本臨床栄養学会総会・第 34 回日本臨床栄養協会総会, 京都, 10.4, 2013
- 16) 中島進吾, 沼川忠広, 安達直樹, 功刀浩: 大脳皮質ニューロンにおける GLP-1 と BDNF との相互作用. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9.13, 2013
- 17) 古賀賀恵, 服部功太郎, 堀弘明, 功刀浩: 統合失調症の肥満と関連する要因について. 第 35 回日本臨床栄養学会総会・第 34 回日本臨床栄養協会総会第 11 回大連合大会, 京都, 10.4, 2013
- 18) 篠山大明, 堀弘明, 寺石俊也, 服部功太郎, 太田深秀, 松尾淳子, 木下裕紀子, 岡崎光俊, 有馬邦正, 天野直二, 樋口輝彦, 功刀浩: ベンゾジアゼピン系薬剤、ベンゾジアゼピン様薬剤、定型抗精神病薬による統合失調症患者の手指巧緻性の低下. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄, 10.24, 2013
- 19) 村木悦子, 横田悠季, 服部功太郎, 瀬川和彦, 功刀浩, 吉田寿美子: 気分障害患者を対象とした 5 時間耐糖能試験における血糖変動の予備的検討. 第 17 回日本病態栄養学会年次学術集会, 1.11, 2014

(4) その他

- 1) Numakawa T: Glucocorticoid stress, neurotrophin, and pathogenesis of psychiatric disorders. 熊本大学リエゾンラボ研究会／リーディングプログラム:HIGO 最先端研究セミナー, 11.20, 2013
- 2) 沼川忠広: 「神経障害におけるストレスおよび栄養因子 BDNF の役割について」. 大阪大学 蛋白質研究所 蛋白研リトリート, 兵庫県淡路島 夢舞台, 11.25, 2013

C. 班会議発表

- 1) 功刀浩: メタボロミクスを活用した統合失調症と気分障害のバイオマーカー開発. 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業 研究成果報告会, 品川, 10.8, 2013
- 2) 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, 東京, 11.6, 2013
- 3) 功刀浩: 活力ある暮らし班の成果. 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) 班長会議, 東京, 11.3, 2013

- 4) 功刀浩, 服部功太郎: 精神疾患 C S F バイオリソースの構築とバイオマーカーの開発. 平成 25 年度 精神・神経疾患研究開発費 (後藤班) 班会議, 東京, 1.11, 2014
- 5) 功刀浩, 服部功太郎, 篠山大明, 若林千里, 堀弘明, 寺石俊也, 太田深秀, 吉田寿美子, 有馬邦正: 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. 平成 25 年度 精神・神経疾患研究開発費 (功刀班) 班会議, 東京, 1.10, 2014
- 6) 服部功太郎, 篠山大明, 吉田寿美子, 功刀浩: うつ病患者における脳脊髄液 fibrinogen 濃度の上昇. 平成 25 年度 精神・神経疾患研究開発費 (功刀班) 班会議, 東京, 1.10, 2014
- 7) 吉田寿美子, 相澤恵美子, 田島昭吉, 前田千織, 横田悠季, 石原奈保子, 服部功太郎, 瀬川和彦, 功刀浩: 精神疾患の耐糖能異常に関する研究 ―中間報告―. 平成 25 年度 精神・神経疾患研究開発費 (功刀班) 班会議, 東京, 1.10, 2014
- 8) 太田深秀, 佐藤典子, 功刀浩: 統合失調症の Neuroimaging marker の検討. 平成 25 年度 精神・神経疾患研究開発費 (功刀班) 班会議, 東京, 1.10, 2014

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) 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) (基盤研究 (A)) 「多層的オミックス解析を用いた機能性精神疾患のバイオマーカー開発」 功刀浩 (代表)
- 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 創薬基盤研究事業 「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 「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)
- 11) 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 (外国人特別研究員)
- 12) 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 (精神疾患関連研究分野)) 「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」 服部功太郎 (分担)

- 13) 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（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研究」 沼川忠広（代表）
- 14) 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（挑戦的萌芽研究）「ニューロン間で伝搬するマイクロRNAの同定とその機能に関する基礎的研究」 沼川忠広（代表）
- 15) 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）
- 16) 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（若手研究（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）
- 17) 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）
- 18) 科学研究費助成事業 科学研究費補助金（若手研究（B））「統合失調症と気分障害の連続性：遺伝子，認知，統合失調型パーソナリティの包括的検討」 堀弘明（代表）
- 19) 科学研究費助成事業 科学研究費補助金（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理工学術院、東京医科歯科大学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。また海外から当研究部に長期滞在する者が3名にのぼるなど国際色も豊かになった。ポピエル明子、相澤修がそれぞれ助教、助手の職に就き栄転となった。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展した。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26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；客員研究員 金子尚弘、佐竹涉、宮島萌子；流動研究員 相澤修、小田桐紗織、山田大輔；科研費研究員 上山盛夫、鈴木マリ、畑中悠佑、藤掛伸宏、皆川栄子；科研費研究補助員 菊地寿枝、藤田寛美；科研費研究助手 岡田知子、村上美和子；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；研究生 浅羽研亮、アンヌマリーノイマン、石黒太郎、内海修、大橋正誠、神谷裕子、川添僚也、樽松文子、ゲオルゲティガン、向野佳奈子、後藤章子、今野昌俊、紺谷千穂、斉藤勇二、佐野輝典、杉山梓、武内敏秀、竹尾仁良、塚越麻衣、出口雄一、土居瑛希子、富山健一、長嶺聖史、橋本富男、長谷勝徳、ピーターコッペンスタイナー、藤原悠紀、古田晶子、ポピエル ヘレナ明子、山田美佐、大和滋、李珩；研究見習生 安藤祐子、川村久美子、鈴木聡史

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

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に関する研究：

パーキンソン病, ポリグルタミン病, 筋萎縮性側索硬化症など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, 昨年度の新規核酸分解システム RNautophagy の発見に続き, DNA を標的にした新規のオートファジーを見だし, DNautophagy と命名した. また RNautophagy/DNautophagy のメカニズムに関する研究を展開した. 蛋白質については, 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. 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, 微小管輸送関連遺伝子に加え, 神経機能障害に関わる複数の候補遺伝子を同定した. 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, パーキンソン病の病態関連遺伝子として, Vps35 が α -synuclein の分解機構に関わり, その機能低下により神経変性が増悪することを明らかにした. 一方, 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り, ポリグルタミン病モデルマウスにおいて, 発達期からのシナプス成熟障害が神経機能障害に関わることを見出した. さらに生体側の防御メカニズムとして, 分子シャペロンのエクソソーム分泌による非細胞自律的な蛋白質恒常性 (プロテオスターシス) 維持機構, p62 によるオートファジーを介する変性蛋白質の分解機構を見出した. 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を実証し, 臨床試験へ向けての準備を進めている. さらに, 厚労科研費, 精神神経疾患研究開発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ウス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. 今年度は, この脳-臓器間ネットワークの解明に関して, 「沈黙の臓器」と言われる肝臓と脳の間の線維性ネットワークの探索を行った. 全身代謝と脳機能の関係について新知見が得られることを期待している. 一方, これまでの脳を中心とした研究基盤の上に, 健全な脳機能発達に必要な神経分子基盤の研究を展開した. すなわち, 新生仔の時にストレスホルモンに曝されたマウスは, 成長していわゆる思春期に相当する週齢になると, 扁桃体においてニューロンの興奮性が異常亢進していることを見いだした. この長期的効果は生後 3 週齢のマウスをホルモン曝露した場合には観察されないことから, 新生仔時期は扁桃体ニューロンがストレスホルモン曝露の影響を受けやすい「高感受性期」であるとする論文を神経内分泌専門誌に投稿した (H26 年 4 月掲載受理). この時期は出来るだけストレスを避けるべきと思われる. また, 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成分を見だし国際特許出願 (PCT 出願) した. この食品成分の恐怖記憶軽減作用はカンナビノイド CB1 受容体により仲介されることを見だして論文投稿掲載受理された. 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つつある. 本研究では 2 光子レーザー顕微鏡等を用いてグリア機能への影響も検討中である. さらに, 遺伝性疾患における脳とこころの健康についての研究では, Duchenne 型筋ジストロフィーに合併する中枢症状について, 複数のモデルマウスを用いた研究を展開した. 特に *DMD* 遺伝子上の変異の位置とマウス行動異常や GABA 作動性シナプス関連分子の組織分布等についてその関係を検討した. この研究も臨床研究への展開を視野に入つつある.

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、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に、内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることにあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

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の分担研究者、文科省科研費基盤研究、新学術領域公募研究の代表者、精神・神経疾患研究開発費分担研究者、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、防衛医科大学セミナー講師、日本神経化学会連合大会委員会委員長、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・神経科学振興財団常務理事、理化学研究所レビュー委員会委員、日本国際賞推薦人、国際生物学オリンピック日本側組織委員会委員、Neuroscience ResearchのAssociate 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、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、横浜市立大学大学院セミナー講師、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、Journal of BiochemistryのAdvisory Board Member、Journal of Neurology & Translational NeuroscienceのEditorial Board Member、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、公益財団法人武田科学振興財団研究助成金研究代表者、公益財団法人上原記念生命科学財団研究助成金研究代表者、日本神経化学会神経化学の若手研究者育成セミナー講師、日本神経化学会出版・広報委員会委員、Journal of Neurodegenerative DiseasesのEditorial Board Member、Dataset papers in ScienceのEditorial Board Memberを務めた。部長・室長・流動研究員等が個別にNature Communications, PNAS, PLOS ONE, GLIA, Hum Mol Genet, Mol Biol Cell, J Neurochem, Neurosci Res, Neurochem Int, J Physiol Sci, J Neurosci Res, など20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5名の研究者を受け入れ、国内外との共同研究を37件以上実施した。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kabuta T, Mitsui T, Takahashi M, Fujiwara Y, Kabuta C, Konya C, Tsuchiya Y, Hatanaka Y, Uchida K, Hohjoh H, Wada K: Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) acts as a novel potentiator of cyclin-dependent kinases to enhance cell proliferation independently of its hydrolase activity. *J Biol Chem*, 288 (18): 12615-12626, 2013
- 2) Li H, Wada E, Wada K: Maternal administration of the herbal medicine toki-shakuyaku-san promotes fetal growth and placental gene expression in normal mice. *Am J Chin Med*, 41 (3): 515-529, 2013
- 3) Higashi S, Kabuta T, Nagai Y, Tsuchiya Y, Akiyama H, Wada K: TDP-43 associates with stalled ribosomes and contributes to cell survival during cellular stress. *J Neurochem*, 126 (2): 288-300, 2013
- 4) Fujiwara Y, Kikuchi H, Aizawa S, Furuta A, Hatanaka Y, Konya C, Uchida K, Wada K, Kabuta T: Direct uptake and degradation of DNA by lysosomes. *Autophagy*, 9 (8): 1167-1171, 2013
- 5) Onishi K, Tasumi Y, Wada K, Yang H.J, Sugiura Y, Setou M, Yoshikawa H: Sulfatide accumulation in the dystrophic terminals of gracile axonal dystrophy mice: lipid analysis using matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry. *Med Mol Morphol*, 46 (3): 160-165, 2013
- 6) Togashi K, Wakatsuki S, Furuno A, Tokunaga S, Nagai Y, Araki T: Na⁺/H⁺ exchangers induce autophagy in neurons and inhibit polyglutamine-induced aggregate formation. *PLOS ONE*, 8 (11): e81313-, 2013
- 7) Yoneyama Y, Matsuo M, Take K, Kabuta T, Chida K, Hakuno F, Takahashi S: The AP-1 complex regulates intracellular localization of insulin receptor substrate 1, which is required for insulin-like growth factor I-dependent cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 33 (10): 1991-2003, 2013

(2) 著 書

- 1) Kabuta T, Fujiwara Y, Wada K: ROLES OF MULTIPLE TYPES OF AUTOPHAGY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES. *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging: Volume 1*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 61-68, 2013
- 2) 和田圭司: 神経科学と治療の進歩. 治療 Vol.95 No. 12, 南山堂, 東京, 1980-1985, 2013
- 3) 和田圭司, 株田智弘: U(CH-L1 (PARK5), GIGYF2 (PARK11) の研究の現状. 医学のあゆみ「遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病」, 医歯薬出版, 東京, 1025-1029, 2013

(3) 総 説

- 1) Popiel HA, Takeuchi T, Burke JR, Strittmatter WJ, Toda T, Wada K, Nagai Y: Inhibition of protein misfolding/aggregation using polyglutamine binding peptide QBP1 as a therapy for the polyglutamine diseases. *Neurotherapeutics*, 10 (3): 440-446, 2013
- 2) 畑中悠佑, 和田圭司, 永井義隆: 認知症におけるシナプス病態. *Dementia Japan*, 27 (2): 128-135, 2013

- 3) 後藤基行, 竹島正, 永田郁子, 村田美穂, 吉田光爾, 和田圭司, 安西信雄, 有馬邦正: (独) 国立精神・神経医療研究センターにおける歴史資料館開設計画. 精神医学史研究, 17 (2): 81-88, 2013
- 4) 株田智弘, 藤原悠紀, 和田圭司: リソソームは小胞輸送を介さずに生体高分子を取り込むか?. 生化学, 85(12): 1057-1066, 2013
- 5) 永井義隆, 藤掛伸宏: コンフォメーション病としての神経変性疾患. ファルマシア, 49 (9): 849-853, 2013
- 6) 株田智弘: 神経変性疾患とリソソームの機能～新規 RNA/DNA 分解システム RNautophagy/DNautophagy の発見まで～. 神経化学, 53 (1): 7-12, 2014.3.31

(4) その他

- 1) 関口正幸: 食事の適切な脂肪酸バランスはマウスで恐怖体験の感覚記憶を緩和する, 読売新聞 20130619
- 2) 関口正幸: 脂肪酸摂取バランス 不安症予防のカギ, 日刊工業新聞 20140327
- 3) 関口正幸: 恐怖の記憶, 食事で差, 日経産業新聞 20140331

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 藤原悠紀, 和田圭司, 株田智弘: 脳における RNA を標的とした新規オートファジー経路. Neuro2013. 京都: 20130620 - 20130623
- 2) Sasaki R, Watanabe Y, Matsumine H, Yamato M, Aoki S, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T: Rat facial nerve defect model for facial nerve regeneration study. 12th International Facial Nerve Symposium. Boston, USA: 20130628 - 20130701
- 3) Sekiguchi M, Koppensteiner P, Odagiri S, Hatanaka Y, Yamada D, Yamada T, Katagiri H, Wada K: A cerebral cortical region that responds to amino acid injection into the hepatic portal vein. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Kagoshima, Japan: 20140316 - 20140318
- 4) 関口正幸, コッペンスタイナーピーター, 小田桐紗織, 畑中悠佑, 山田大輔, 山田哲也, 片桐秀樹, 和田圭司: 肝門脈へのアミノ酸注入に応答する大脳皮質領域. 第91回日本生理学会大会. 鹿児島: 20140316 - 20140318
- 5) 関口正幸: 恐怖記憶消去の神経科学的研究. 第4回アジア認知行動療法会議学術総会 / 第13回日本認知療学会 / 日本行動療学会第39回大会. 東京: 20130823 - 20130825
- 6) 山田大輔, 関口正幸: 恐怖記憶と不飽和脂肪酸—動物実験での効果とそのメカニズム. 第6回日本不安障害学会学術大会. 東京: 20140201 - 20140202
- 7) 永井義隆: 蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患に対する治療戦略. CREST「恒常性」吉森グループ研究会. 熊本: 20130518 - 20130519
- 8) Nagai Y: Disruption of microtubule-dependent transport triggers accumulation and oligomerization of TDP-43 in the cytoplasm, leading to neurodegeneration in ALS. Niigata Neuroscience Research Seminar Series Special Seminar. Niigata, Japan: 20130603
- 9) 永井義隆: 蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした神経変性疾患の治療戦略. 第13回

日本蛋白質科学会. 鳥取: 20130612 - 20130614

- 10) 永井義隆: 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集をターゲットとした治療戦略ーポリグルタミン病をモデルとしてー. 第7回 Kyoto Neuroscience Conference. 京都: 20130704
- 11) 永井義隆: 神経変性疾患研究の最前線. 国立精神・神経医療研究センター神経内科セミナー. 東京: 20130717
- 12) 永井義隆: Hsp40 はエクソソーム分泌により細胞非自律的なポリグルタミン病の治療効果を発揮する. 第32回日本認知症学会. 長野: 20131108 - 20131110
- 13) Nagai Y: Oligomerization of TDP-43 is triggered by imbalance of microtubule-dependent transport, leading to neurodegeneration. New Frontier of Molecular Neuropathology 2014. Tokyo: 20140316 - 20140317
- 14) 株田智弘: 新たなオートファジーシステム RNautophagy の発見とそのメカニズム. 大阪大学蛋白質研究所セミナー オートファジーと疾患. 大阪: 20140220 - 20140221

(2) 国際学会

- 1) Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T: Direct Uptake and Degradation of RNA by Lysosomes. EMBO Conference: Autophagy: molecular mechanism, physiology and pathology. Hurlgruten MS Trollfjord, Norway: 20130505 - 20130509
- 2) Nagai Y, Suzuki M, Fujikake N, Wada K: Dietary restriction improves proteostasis and suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in Drosophila. 7th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders. Waterville Valley, NH, USA: 20130623 - 20130628
- 3) Popiel H A, Yamane H, Takahashi T, Tada M, Saitoh Y, Fujita H, Okamoto Y, Toda T, Wada K, Onodera O, Nagai Y: Identification of a polyglutamine oligomerization inhibitor with high brain permeability and safety, which exerts therapeutic effects on multiple mouse models of the polyQ diseases. 7th Gordon Research Conference on CAG Triplet Repeat Disorders. Waterville Valley, NH, USA: 20130623 - 20130628
- 4) Fujikake N, Kimura N, Saitoh Y, Suzuki M, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Oligomerization of TDP-43 is triggered by impairment of microtubule-dependent transport, leading to neurodegeneration in Drosophila. 2nd Brain Research Conference. San Diego, CA, USA: 20131107 - 20131108
- 5) Ishiguro T, Fujikake N, Sato N, Mizusawa H, Wada K, Nagai Y, Ishikawa K: Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes neurodegeneration in Drosophila. 2nd Brain Research Conference. San Diego, CA, USA: 20131107 - 20131108
- 6) Fujikake N, Kimura N, Saitoh Y, Suzuki M, Yokoseki A, Onodera O, Wada K, Nagai Y: Impairment of microtubule-dependent transport of TDP-43 triggers its aggregation, leading to neurodegeneration in Drosophila models of TDP-43 proteinopathies. 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, CA, USA: 20131109 - 20131113
- 7) Ishiguro T, Fujikake N, Sato N, Mizusawa H, Wada K, Nagai Y, Ishikawa K: Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes neurodegeneration in Drosophila.

43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, CA, USA: 20131109 - 20131113

- 8) Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T: Discovery of Novel RNA/DNA degradation systems. New Frontier of Molecular Neuropathology 2014. Tokyo: 20140316 - 20140317
- 9) Suzuki M, Fujikake N, Wada K, Nagai Y: High-nutrient diet aggravates protein isfolding-related neurodegeneration in Drosophila. New Frontier of Molecular Neuropathology 2014. Tokyo: 20140316 - 20140317

(3) 一般学会

- 1) 石黒太郎, 石川欽也, 藤掛伸宏, 永井義隆, 佐藤望, 和田圭司, 水澤英洋: SCA31 (UGGAA)n リピートはショウジョウバエで複眼変性を引き起こす. 第54回日本神経学会学術大会. 東京: 20130529 - 20130601
- 2) 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: DCTN1 依存的輸送の障害により TDP-43 発現ショウジョウバエの神経変性は増悪する. 第54回日本神経学会学術大会. 東京: 20130529 - 20130601
- 3) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 上村匡, 永井義隆: GBA の機能喪失によりパーキンソン病モデルショウジョウバエの神経変性は増悪する. 第54回日本神経学会学術大会. 東京: 20130529 - 20130601
- 4) 山田大輔, 竹尾仁良, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶は脳内のオメガ 3/ オメガ 6 多価不飽和脂肪酸のバランスにより修飾される. Neuro2013. 京都: 20130620 - 20130623
- 5) Koppensteiner P, Yamada D, Aizawa S, Kabuta T, Wada K, Sekiguchi M: Early postnatal development of electrical, synaptic and hormonal responses of neurons of the basolateral nucleus of the amygdala in mice. Neuro2013. 京都: 20130620 - 20130623
- 6) 畑中悠佑, 和田圭司, 株田智弘: 母体肥満が子どものシナプス発達に及ぼす影響の解析. Neuro2013. 京都: 20130620 - 20130623
- 7) 武内敏秀, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, ポピエル明子, 菊地寿枝, 和田圭司, 永井義隆: Hsp40 の細胞間伝播によるタンパク質恒常性 (プロテオスターシス) の維持機構. 第8回日本臨床ストレス応答学会. 長野: 20131115 - 20131116
- 8) 向野佳奈子, 畑中悠佑, 松本隆, 和田圭司, 株田智弘: 4-hydroxy-2-nonenal による TDP-43 の細胞内局在, 凝集体形成, リン酸化の変化. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 9) 長谷勝徳, 藤原悠紀, 相澤修, 和田圭司, 株田智弘: 新規核酸分解システム RNautophagy/ DNautophagy は特定のヌクレオチドを認識する. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 10) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: 過栄養食はインスリン様シグナルを介して神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性に影響する. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 11) 武内敏秀, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, ポピエル明子, 菊地寿枝, 和田圭司, 永井義隆: Hsp40 はエクソソーム依存的な細胞間伝播により個体レベルのタンパク質恒常性維持に寄与している. 第36回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206

- 12) 高橋理貴, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 村田美穂, 和田圭司, 永井義隆, 北條浩彦: 野生型 α -シヌクレイン過剰発現に対する遺伝子発現補正型 RNAi 誘導法の確立と有効性評価. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 13) 長谷勝徳, 藤原悠紀, 相澤修, 和田圭司, 株田智弘: 新規核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy はグアニンヌクレオチドを認識する. 第 7 回オートファジー研究会. 静岡: 20131219 - 20131221
- 14) 山田大輔, 竹尾仁良, 和田圭司, 関口正幸: 多価不飽和脂肪酸摂取による恐怖記憶の修飾はカンナビノイド受容体を介する. 第 91 回日本生理学会大会. 鹿児島: 20140316 - 20140318
- 15) 今野昌俊, 長谷川隆文, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 永井義隆, 三浦永美子, 菅野直人, 菊池昭夫, 青木正志, 武田篤: ショウジョウバエモデルを用いた Vps35 遺伝子異常によるパーキンソン病発症機構の解析. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京: 20130529 - 20130601
- 16) 長谷川隆文, 今野昌俊, 三浦永美子, 菅野直人, 永井義隆, 藤掛伸宏, 鈴木マリ, 菊池昭夫, 青木正志, 武田篤: RNAi-mediated knockdown of VPS35 impairs α -synuclein degradation by inhibiting the maturation of cathepsin D. 第 86 回日本生化学会. 横浜: 20130911 - 20130913
- 17) 株田智弘: 新規核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy. 第 7 回オートファジー研究会. 静岡: 20131219 - 20131221
- 18) 藤掛伸宏: 微小管依存的な TDP-43 輸送の障害はオリゴマー形成を促進し, FTLD における神経変性を増悪する. 認知症研究を知る若手研究者の集まり 2013. 熱海: 20130727 - 20130728

C. 班会議発表

- 1) 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 斉藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: 微小管依存的な TDP-43 輸送の障害は凝集体形成を惹き起こし, ALS モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する. 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. 名古屋: 20130829 - 20130901
- 2) 畑中悠佑, 和田圭司, 永井義隆: 神経変性疾患モデルマウスを用いたシナプス発達異常の in vivo イメージング. 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. 名古屋: 20130829 - 20130901
- 3) 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バソロジーの創成 平成 25 年度夏の班会議. 名古屋: 20130901
- 4) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: 過栄養食は神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する. 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. 名古屋: 20130829 - 20130901
- 5) 関口正幸, 小田桐紗織, 山田大輔, 和田圭司: Dystrophinopathy の中枢障害に関する基礎研究 - DMD 遺伝子における変異の位置とマウス行動フェノタイプ. 精神・神経疾患研究開発費班会議 (25-5) 臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発. 東京: 20131209 - 20131210
- 6) 今野昌俊, 長谷川隆文, 三浦永美子, 青木正志, 武田篤, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: VPS35 サイレンシングによるレトロマー障害はカテプシン D 成熟障害を介し α -synuclein

- 蓄積・神経変性を誘導する。H25 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。東京：20131214
- 7) 和田圭司：神経細胞機能と環境要因に関する研究。精神・神経疾患研究開発費班会議（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研究。東京：20131219
- 8) 永井義隆，畑中悠佑，和田圭司：SCA1 ノックインマウスでは発症前からシナプス成熟が遅滞している。H25 年度厚生省難治性疾患克服事業「運動失調研究班」班会議。東京：20140108 - 20140109
- 9) 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 25 年度班会議。東京：20140110
- 10) 山田大輔，関口正幸：恐怖条件付けにおけるカンナビノイド神経系の役割。精神・神経疾患研究開発費班会議（25-1）大麻関連化合物を中心とした脱法ドラッグにおける精神薬理作用発現の機序解明に関する研究。東京：20131216
- 11) Peter Koppensteiner，山田大輔，関口正幸：Glucocorticoid actions on the excitability of mouse amygdala neurons from neonatal periods to adulthood. 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。東京：20131217
- 12) 関口正幸：遺伝子変異の位置による DMD モデルマウス行動フェノタイプの違い。第 2 回 Dystrophinopathy の CNS 障害研究会。東京：20140111
- 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。H25 年度第 1 回脳プロ課題 F 脳老化分科会。大阪：20130515
- 14) 永井義隆：神経変性疾患における極初期病態としての神経ネットワーク発達不全の可視化解析。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 25 年度夏の班会議。名古屋：20130901
- 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。H25 年度第 2 回脳プロ課題 F 脳老化分科会。大阪：20131022
- 16) 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。H25 年度脳プロ成果報告会。東京：20131104 - 20131106
- 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ウスセットの開発プロジェクト。H25 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。東京：20131211
- 18) 高橋理貴，鈴木マリ，藤掛伸宏，渡邊莊子，村田美穂，永井義隆，北條浩彦：正常型 α -シヌクレイン遺伝子過剰発現に対する遺伝子発現量補正型 RNAi 誘導法の開発。H25 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。東京：20131214
- 19) 永井義隆：微小管依存的な TDP-43 輸送の障害はオリゴマー形成を促進し神経変性を増悪する。H25 年度文部省新学術領域研究「シナプス病態」冬班会議。鎌倉：20131221 - 20131222
- 20) 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 25 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。東京：20130910

5. 疾病研究第五部

I. 研究部の概要

1) 研究部の研究目的

疾病研究第五部は、神経軸索変性の分子機構に関する研究を主として行なっているほか、末梢神経の変性・再生過程における Schwann 細胞の機能に関する研究、軸索輸送障害と神経変性疾患の関連などに関する研究、更に、人工多能性幹細胞（iPS 細胞）技術を用いた神経変性疾患の病因・病態ならびに治療法開発に関する研究などを行ない、神経変性メカニズムの解析を通して、疾患治療法の開発に寄与することを目指している。

神経軸索変性過程の研究をきっかけに、我々は、神経変性の病態の一部として観察される現象が、発生・分化・老化の各プロセスをはじめ、学習・記憶などの可塑性の分子機序の一部など多様な神経の活動に関与していること、また、エネルギー代謝システムや酸化還元状態が神経系を構成する各細胞に多様な影響を与えていることに注目するに至った。今後、当研究部では、このような研究を発展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深めたいと考えている。

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

平成 25 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
（併 任 研 究 員）	高橋祐二 (25.12.1 ～)
（客 員 研 究 員）	辻野精一
（流 動 研 究 員）	佐々木孝寛，徳永慎治
（科 研 費 研 究 員）	萩原裕子
（研 究 生 ・ 見 習 生）	金成広樹，齋藤文典，長島駿，三橋佳奈，川岸理紗 (25.11.26 ～)， 李正珉 (26.1.20 ～ 2.20)
（センター研究補助員）	島崎由美子，古野暁子，高橋陽子 (25.5.1 ～)，佐藤宏美 (25.7.1 ～)
（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。

この分野においては 25 年度には主として下記の研究を行った。

- ① 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が、恒常的に発現するユビキチンリガーゼのリン酸化による活性化を引き起こすことにより、細胞死・軸索変性両方の開始シグナルとして機能していることを示した。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

25 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、再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける疾患特異的 iPS 細胞技術を活用した筋疾患研究プロジェクトを継続し、これらの研究において、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行った。

また、同プログラムにおいてスタートした技術開発個別課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発」に参画し、これらの研究ならびに当センターにおける iPS 細胞技術を活用した研究の中心として機能させるべくクラスター棟 1 階に「iPS 細胞実験室」を整備した。

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、岩崎秀雄教授の研究室から平成 25 年度は 1 名の学生が研究生として当研究部に在籍した。
- 2) 荒木は、平成 26 年度から正式にスタートする東京農工大学工学部生命工学科との連携制度の準備における当センターの窓口担当者として、学部 3 年次学生の配属先決定のためのオリエンテーションなどを実施した。
- 3) 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）」技術開発個別課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発」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。
- 4) 荒木は、Nature をはじめとする多数の専門分野の論文雑誌における査読、欧州など海外の公的研

究費運営機関からの依頼による研究費申請の審査を行なった。

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. Neuroscience . 238: 258-269, 2013
- 2) Togashi K, Wakatsuki S, Furuno A, Tokunaga S, Nagai Y, Araki T.: Na⁺/H⁺ exchangers induce autophagy in neurons and inhibit polyglutamine-induced aggregate formation. PLOS ONE 8(11) : e81313, 2013
- 3) Wakatsuki S, Araki T, Sehara A.: Neuregulin-1/Glial Growth Factor stimulates Schwann Cell Migration by inducing the alpha5beta1 integrin-ErbB2-Focal Adhesion Kinase Complex Formation. Genes Cell. 19(1) : 66-77, 2014

(2) 総 説

- 1) 荒木敏之：神経軸索の変性からの保護と再生. Peripheral Nerve 末梢神経, 24 (2) : 205-209, 12. 1, 2013

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之：神経軸索の変性からの保護と再生. 第 24 回日本末梢神経学会学術集会 シンポジウム「末梢神経の再生治療」, 新潟, 8.24, 2013
- 2) 若月修二, 荒木敏之：GSK3B が制御する軸索変性の分子メカニズムとミトコンドリア機能. 第 86 回日本生化学会大会 シンポジウム「ミトコンドリア新機能と破綻による疾患」, 横浜, 9.11, 2013

(2) 国際学会

- 1) Toshiyuki Araki, Shuji Wakatsuki: GSK3B Activity Affects Mitochondrial Functions and Autophagy during Wallerian Degeneration. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, 11.6, 2013

(3) 一般学会

- 1) 長野清一, 荒木敏之：TDP-43 による翻訳関連遺伝子 mRNA の神経突起への輸送. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.31, 2013
- 2) 長野清一, 荒木敏之：TDP-43 による翻訳関連遺伝子 mRNA の神経突起への輸送. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 松本, 11.8, 2013
- 3) 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. 第 36 回日本分子生物学会, 神戸, 12.4, 2013

- 4) 徳永慎治, 荒木敏之:細胞外の過剰なニコチンアミドはNADサルベージ経路とは独立したメカニズムによって初代培養 DRG 神経細胞の神経突起変性を抑制する. 第 36 回日本分子生物学会, 神戸, 12.4, 2013
- 5) 若月修二:神経変性におけるオートファジー誘導の分子メカニズム. 第 7 回オートファジー研究会, 掛川, 12.20, 2013

(4) その他

- 1) 長野清一: Identical of mRNA targeted to axons by TDP-43. 新潟脳神経研究会特別例会, 新潟, 6.3, 2013

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之, 若月修二: ユビキチンリガーゼ ZNRF1 の酸化ストレス依存的活性化による神経細胞傷害のメカニズム. 平成 25 年度精神・神経疾患研究開発費 25-4 「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」班 班会議, 研究代表者 山村隆, 東京, 12.9, 2013
- 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 25 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」班 班会議, 研究代表者 荒木敏之, 東京, 12.19, 2013
- 3) 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 25 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」班会議, 研究代表者 若月修二, 京都, 8.29, 2013
- 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 25 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, 東京, 1.8, 2014

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」研究代表者 荒木敏之
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「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」研究代表者 山村隆 (分担研究者 荒木敏之)
- 3) 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)
- 4) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発 (ヒト iPS 細胞からの骨格筋幹・前駆細胞の誘導法の開発)」研究代表者 武田伸一 (分担研究者 荒木敏之)
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「mRNA 輸送障害に基づく TDP-43 関連疾患発症機序の解明」

研究代表者 長野清一

- 8) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「ショウジョウバエを用いた軸索変性のシグナル経路の探索」 研究代表者 佐々木孝寛
- 9) 自然科学研究機構生理学研究所計画共同利用研究「神経系特異的 Na^+/H^+ 交換輸送体 NHE5 ノックアウトマウスの行動解析」 研究代表者 荒木敏之

6. 疾病研究第六部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

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いる。特に、アルツハイマー認知症の分子病態の中心的因子であるアミロイド β ペプチド ($A\beta$) 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。

2) 研究者の構成

(部 長) 山村 隆

第一研究室：

(室 長) 荒木 亘

(流動研究員) 田之頭大輔

(研究生) 荒木由美子, 儘田直美, 大木香織

第二研究室：

(室 長) 井上高良

(流動研究員) 井上由紀子

(センター研究補助員) 浅見淳子

(研究生) 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

当研究室では、 $A\beta$ の生成に必須な膜結合型プロテアーゼ BACE1 を研究対象として、神経細胞における BACE1 の制御機構の解明を目的とした研究を行ってきた。さらに、アルツハイマー認知症の初期病態には可溶性 $A\beta$ オリゴマーが中核的な役割を持つと考えられていることから、 $A\beta$ オリゴマーに起因する神経細胞の異常変化に関する新たな研究を進めている。

アルツハイマー認知症の病態に BACE1 の発現異常の関与が示唆されている。この異常と $A\beta$ との関連について、初代培養神経細胞を $A\beta$ で刺激する実験系を構築し、検討した。これまでに、 $A\beta$ オリゴマーが BACE1 のタンパク発現亢進を引き起こすことが判明し、その機序についても解析を行い、成果が得られつつある。また、同様の実験系を用いて、 $A\beta$ とタウの異常との関連についての検討も行っている。

BACE1 に関連する膜タンパク LDL receptor-related protein 1 (LRP1) 及び Reticulon 3 (RTN3) の BACE1 に対する抑制作用のメカニズムについての研究も継続中であり、後者については、モデルマウスを用いた研究を再開した。

また、BACE1 を標的とした治療法開発を目的として、新規な BACE1 阻害化合物の探索研究を、理化学研究所と連携して、継続している。

その他、ミトコンドリアにおける $A\beta$ 蓄積機序を解明するための細胞レベルの研究を、筑波大学

と共同で、実施している。

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タンパクの一つである TDP-43 に着目した研究を継続した。TDP-43 を安定発現する神経系細胞株を用いる解析から、疾患関連変異が TDP-43 のプロテアソーム経路を介した分解を促進することを明らかにし、論文を国際誌に発表した (Mol Neurobiol 2014)。

認知症の診断バイオマーカー研究：認知症疾患の早期診断バイオマーカーとなりうる候補物質として、ヒト脳脊髄液中の分泌型 APP β 、分泌型 APP α があげられる。これらの診断的有用性を明らかにするための共同臨床研究を継続中である。

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。米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies からは国際共同研究グラントを取得することができ、アルツハイマー認知症に関する共同研究が促進された。

第二研究室：

- 1) ヒト大脳皮質は言語コミュニケーションなど高次脳機能の中枢であり、多様な機能領域に分割されている。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障害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、機能領域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、それらの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 (井上高, 井上由, 浅見, 江草)。なお本年度においてはコンパートメント区画境界形成に関わる細胞・分子ダイナミクスを容易に検証可能とする *in vitro* モデルシステムの構築に成功し、神経研究所発表会にて成果報告を行ったところ、最優秀ポスター発表賞に選出された (井上高, 浅見)。
- 2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につなげる研究はきわめて重要である。この観点から神経堤細胞や中枢神経系で発現することが知られている SOX10 遺伝子のヒト疾患型発現カセットをマウスの SOX10 発現細胞特異的に組み込み、ヒト複合型疾患 PCWH の新規モデルマウス作出に成功した。このモデルマウス表現型の詳細を解析することから診断・治療法開発にむけた研究が進行中である (井上高, 井上由, 浅見)。また自閉症スペクトラム障害関連遺伝子 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障害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 (井上高, 井上由, 浅見)。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生 1 名の研究指導にあたった。

- 2) 荒木 は Current Neuropharmacology, Open Biology Journal, Journal of Neurodegenerative Diseases, World Journal of Neurology, American Journal of Neurodegenerative Disease 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宗田研究室から大学院生 1 名を受け入れ、研究指導にあたった。
- 4) 井上高は東京農工大学の非常勤講師として脳神経科学の講義を担当した。
- 5) 井上高は Journal of Comparative Neurology 誌や Neurochemistry International 誌, Scientifica 誌等、国際学術誌への投稿論文査読を行うとともに、Scientifica 誌の Editorial Board を務めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler SF, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, Takahashi R, Kita T, Kimura T, Nishi E: Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α -secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model. Neurobiol Aging 35, 213-222, 2014
- 2) Terakawa YW, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T: A sharp Cadherin-6 gene expression boundary in developing mouse cortical plate demarcates the future functional areal border. Cereb Cortex 23, 2293-2308, 2013
- 3) Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue YU, Inoue T, Miyashita S, Fujiyama T, Yamada M, Chapman H, Campbell K, Magnuson MA, Wright CV, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M: Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. Nat Commun 5, 3337, 2014

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Inoue YU, Inoue T: Brain enhancer activities at the gene-poor 5p14.1 Autism-associated locus. Neuroscience 2013, the 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA, 11.13, 2013

(2) 国内学会

- 1) 保坂 愛, 嶺岸正治, 玉岡 晃, 荒木 亘: アミロイド β 蛋白による BACE1 の発現亢進. 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.31, 2013
- 2) 荒木 亘, 嶺岸正治, Lakshmana Madepalli, 本木和美, 保坂 愛, 岡田尚巳, 玉岡 晃: Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) による BACE1 の抑制的制御. Neuro2013, 京都, 6.20, 2013
- 3) 田之頭大輔, 嶺岸正治, 本木和美, Lakshmana Madepalli, 保坂 愛, 儘田直美, 岡田尚巳, 玉岡 晃, 荒木 亘: Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) による BACE1 の抑制メカニズム. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.4, 2013
- 4) 大野美紀子, 平岡義範, Lichtenthaler Stefan F, 富本秀和, 荒木 亘, 高橋良輔, 坂本二郎,

陳 博敏, 北 徹, 木村 剛, 西 英一郎:アルツハイマー病におけるナルディライジンの意義.
第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.4, 2013

- 5) 井上由紀子, 井上高良: A 5p14.1 gene-poor region encompassing Autism Spectrum Disorder associated SNPs has enhancer activities in the developing brain. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.22, 2013

3. 班会議発表

- 1) 井上由紀子, 井上高良: 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. 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, 1.17, 2014

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 セクレターゼの異常亢進病態及び分子制御の解明 (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 井上高良)
- 4) 武田科学振興財団 ビジョナリーリサーチ助成: 大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 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 井上高良)
- 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 井上由紀子)

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

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

平成24年11月に逝去された森本雅子前第二研究室長の後任として、平成25年7月に山下祐一室長が着任し、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に関する臨床研究を強力に推進する体制が整った。また、げっ歯類を対象としたハイパーソニック・サウンドに対する長期曝露が行動に及ぼす影響についての検討を開始した。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、ヒトのイメージングと経頭蓋直流電気刺激ヒトを対象とした応用研究が論文として発表された。

平成23年4月に設立された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先進脳画像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発展させた。

平成26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先進脳イメージング研究部長)、 山下 祐一 (H 25.7.1 ~)
(併 任 研 究 員)	加 藤 孝一
(客 員 研 究 員)	井 澤 淳、宇 川 義一、大須理英子、小 俣 圭、片 桐 祥雅、 河 合 徳枝、坂 井 克之、田 中 悟志、仁 科 エミ、花 島 律子、 宮 本 順、森 口 央基、八 木 玲子、吉 村 奈津江、幕 内 充、 地 村 弘二
(流 動 研 究 員)	阿 部 十也、笠 原 和美、田 中 智子
(科 研 費 研 究 員)	上 野 修
(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、雨 宮 薫、磯 谷 悠子、緒 方 洋輔、北 佳保里、 倉 重 宏樹、設 楽 仁、宿 理 美穂 (~H 26.1.31)、高 澤 英嗣、 西 元 淳、藤 原 祐介、星 野 英紀、細 田 千尋、持 永 新、 矢 田 部 清美、山 下 祐一 (~H 25.6.30)、大 村 六花 (H 25.5.1 ~)、 福 島 亜 理 子 (H 25.5.1 ~)
(研 究 生 見 習)	伊 原 尚 樹 (H 25.11.25 ~)

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 (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 波パワーの振幅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起源を持つことが示唆され、 α 波パワーの時系列変化の内、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。以上の知見を論文として発表した。

(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陽極または陰極をもちいた 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、有意に計算の反応速度が促進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に有意に推定可能であることを示した。以上の知見を論文として発表した。

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、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加した場合だけでなく、陰極刺激を印加した場合においても、刺激電極直下の皮質における MUA の増加とともに、単一ニューロンでも発火頻度の上昇が認められた。

(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

ハイパーソニック・エフェクトは、可聴周波数上限をこえる非定常な高周波成分を含む音が、人間の間脳・中脳を活性化して、さまざまな生理・心理・行動反応を引き起こす現象であり、その臨床応用が期待されているが、音の周波数とハイパーソニック・エフェクトの発現の関係など重要な問題が未解決のまま残っている。そこで、ハイパーソニック・エフェクトと高周波成分の周波数との関係を調べるために、音源の 16 kHz 以上の周波数成分を 12 の周波数帯域に分割して 16 kHz 以下の可聴音と組合せて被験者に印加し、ハイパーソニック・エフェクトの発現指標として報告されている中心頭頂後頭部から記録された自発脳波 α 2 帯域 (10-13 Hz) のポテンシャルの変化を観察した。その結果、可聴音とともに印加される超高周波成分の周波数によって Alpha-2 EEG が逆転した変化を示すことを見出した。高周波の周波数が 32kHz 付近を超えると、可聴音のみを呈示したときよりも Alpha-2 EEG が上昇するのに対して、32kHz 付近以下の周波数の高周波成分を印加すると、Alpha-2 EEG が低下した。以上の結果を報告した論文が採択された。

III. 社会活動

本田は、文部科学省脳科学委員会作業部会の委員として、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の基本構想の策定に寄与した。また、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た。加えて、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に立案に貢献した。

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Maekawa T, Honda M, Nishina E, Kawai N, Oohashi T, Structural complexity of sounds necessary for the emergence of the hypersonic effect: Estimation of autocorrelation order, Asiagraph Journal Vol.8, No.2, 35- 40, 2013
- 2) Tanaka S, Ikeda H, Kasahara K, Kato R, Tsubomi H, Sugawara SK, Mori M, Hanakawa T, Sadato N, Honda M, Watanabe K: Larger right posterior parietal volume in action video game experts: a behavioral and voxel-based morphometry (VBM) study. PLOS ONE, 8 (6): e66998, 2013
- 3) Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M: Spontaneous Slow Fluctuation of EEG Alpha Rhythm Reflects Activity in Deep-Brain Structures: A Simultaneous EEG-fMRI Study. PLOS ONE, 8 (6): e66869, 2013
- 4) Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T: Movement and afferent representations in human motor areas: a simultaneous neuroimaging and transcranial magnetic/peripheral nerve-stimulation study. Frontiers in Human Neuroscience, 7 (554): 2013
- 5) Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: Lateralization of activity in the parietal cortex predicts the effectiveness of bilateral transcranial direct current stimulation on performance of a mental calculation task. NEUROSCIENCE LETTERS, 545 : 86-90, 2013
- 6) Maekawa T, Honda M, Kawai N, Nishina E, Ueno O, Oohashi T: Heterogeneity and complexity of a simulated terrestrial environment account for superiority of the altruistic gene. Proceedings of the twelfth European Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems ECAL2013, : 250-257, 2013
- 7) Oohashi T, Maekawa T, Ueno O, Kawai N, Nishina N, Honda M: Evolutionary Acquisition of a Mortal Genetic Program: The Origin of an Altruistic Gene. Artificial Life, 20 (1): 95-110, 2013
- 8) Honda M, Kawai N, Yagi R, Fukushima A, Ueno O, Onodera E, Maekawa T, Oohashi T: Electroencephalographic index of the activity of functional neuronal network subserving the hypersonic effect. Asiagraph Journal, 8 (2): 41-46, 2013
- 9) Abe M, Fukuyama H, Mima T: Water diffusion reveals networks that modulate multiregional morphological plasticity after repetitive brain stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111 (12): 4608-13, 2014
- 10) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M: Transcranial direct-current stimulation increases the extracellular dopamine levels in the rat striatum. Front Syst Neurosci, 7 (6): 1-8, 2013
- 11) Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T: Dynamic neural network

reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. J.Neurosci, 33 (34): 13663-72, 2013

- 12) Suzuki C, Kato K, Tsuji AB, Kikuchi T, Zhang MR, Arano Y, Saga T: Synthesis and in vitro cellular uptake of ¹¹C-labeled 5-aminolevulinic acid derivative to estimate the induced cellular accumulation of protoporphyrin IX. Bioorg. Med. Chem. Lett, 23 (16): 4567-4570, 2013
- 13) Takashima M, Kato K, Ogawa M, Magata Y: One-pot sequential reactions for the synthesis of versatile ¹¹C-labeled olefin frameworks. RSC Adv., 3 : 21275-21279, 2013
- 14) Kikuchi T, Minegishi K, Hashimoto H, Zhang MR, Kato K: The use of tetrabutylammonium fluoride to promote N- and O-¹¹C-methylation reactions with iodo[¹¹C]methane in dimethyl sulfoxide. J. Label. Compd. Radiopharm 56 (13): 672-678, 2013

(2) 著 書

- 1) Yamashita Y, Tani J: Self-organized functional hierarchy through multiple timescale:neuro-dynamical accounts for behavioral compositionality..Computational and Robotic Models of the Hierarchical Organization of Behavior., Springer, Berlin, 44-72, 2013

(3) 総 説

- 1) 本田 学: 感性的質感認知への脳科学的アプローチ. 画像ラボ 6月号, 24 (6): 65-71, 2013
- 2) 山下 祐一, 松岡洋夫, 谷淳: 計算論的精神医学の可能性: 適応行動の代償としての統合失調症. 精神医学, 55 : 885-895, 2013

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

- 1) 藤村友美, 中谷裕教, 山下 祐一: 感情の認知と遷移. 生物の科学 遺伝, 67 (6): 662-667, 2013
- 2) 山下 祐一: 精神医学研究の新潮流 Computational Psychiatry 2013. 精神医学, 56 (3): 270-271, 2014

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: ハイパーソニックエフェクトの脳科学. 第 201 回つくばブレインサイエンスセミナー, つくば, 4.23, 2013.
- 2) Honda M, Oohashi T: Hypersonic effect of Balinese gamelan music: Inaudible high-frequency sounds activate deep brain structures. Asia and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology. Bali, Indonesia, 8.29, 2013.
- 3) 花川 隆, Dasalla C.S, 笠原 和美, 本田 学: プレイン・マシン・インターフェイスの操作を可能にする神経基盤: 多次元イメージングによる解明. 第 28 回生体磁気学会. 新潟, 6.7, 2013

(2) 国際学会

- 1) Maekawa T, Honda M, Kawai N, Nishina E, Ueno O, Oohashi T: Heterogeneity and complexity of a simulated terrestrial environment account for superiority of the altruistic gene. 12th European Conference on Artificial Life. Taormina, Italy, 9.3, 2013.
- 2) Hoshino H, Omata K, Abe M, Honda M, Hanakawa T: Activity and functional connectivity of the premotor-parietal network modulate intrinsic power changes of mu rhythms: An EEG-fMRI study. 30th International Congress on Clinical Neurophysiology. Berlin, 3.20, 2013.
- 3) Abe M, Mima T: Intracortical water diffusion can retain plasticity-induced changes after repetitive transcranial magnetic stimulation through coupling between the stimulated and remote regions. 30th International Congress on Clinical Neurophysiology of the IFCN. Berlin, 3.21, 2014.
- 4) Kasahara K, DaSalla CS, Nishimoto A, Honda M, Hanakawa T: Cortical gray matter volume correlated with control performance of an electroencephalography-based brain-computer interface. 2nd International Joint Symposium “Ultra High Field-MRI”, Tokyo, 11.14, 2013.
- 5) Kita K, Izawa J, Hosoda C, Honda M, Hanakawa T, Osu R: Brain structure constraints a cost for optimization in muscle force distribution problem. Neuroscience 2013, San Diego, USA, 11.9, 2013.
- 6) Murata S, Yamashita Y, Ogata T, Arie H, Tani J, Sugano S: Altered prediction of uncertainty induced by network disequilibrium: a neuro-robotics study.. Computational Psychiatry 2013. Miami, USA, 10.22, 2013.
- 7) Kurashige H, Isogaya Y, Amemiya K, Moricguchi Y, Hanakawa T, Otaka H, Osu R: Interregional comparison of commonality and individuality in anatomical connectivity across subjects. SfN2013. San Diego, 11.13, 2013.
- 8) Nishimoto A, Yoshimura N, Belkacem AN, Jimura K, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y: Classifying speech imagery of Japanese vowels using EEG cortical currents. Conference on Systems Neuroscience and Rehabilitation 2014 (SNR2014). College of National Rehabilitation Center for people with Disabilities, 3.12 – 3.13, 2014.

(3) 一般学会

- 1) Tanaka T, Isomura Y, Hanakawa T, Tanaka S, Honda M: Effects of the transcranial direct current stimulation on multi-unit neural activities in the rat motor cortex. Neuro2013. 京都, 6.21, 2013.
- 2) 小俣圭, 花川隆, 本田学: 緩徐な α 波は脳深部の脳活動を反映: EEG-fMRI 同時計測. 第 16 回 日本ヒト脳機能マッピング学会. 仙台, 3.6, 2014
- 3) 星野英紀, 小俣圭, 本田学, 花川隆: 脳波 -fMRI 同時計測を用いた μ 波の安静時自発変動に関わる神経基盤. 第七回 Motor Control 研究会. 東京, 9.5, 2013.
- 4) Abe M, Mima T: Different regions between male and female whose gray matter morphology can predict the posttraining offline skill gains in the rewarded training conditions. Neuro2013. 京都, 6.23, 2013.

- 5) Abe M, Mima T: Intracortical water diffusion can retain plasticity-induced changes after repetitive transcranial magnetic stimulation through coupling between the stimulated and remote regions. Neural Oscillation Conference. 岡崎, 7.18, 2013.
- 6) Abe M, Mima T: Intracortical water diffusion can retain plasticity-induced changes after repetitive transcranial magnetic stimulation through coupling between the stimulated and remote regions. 7th Motor Control Conference. 東京, 9.7, 2013.
- 7) Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T: Dorsal premotor cortex structure correlated with control performance for an electroencephalography-based brain-computer interface: A voxel-based morphometry study. Neuro 2013. 京都, 6.20, 2013
- 8) 笠原和美, DaSalla CS, 本田学, 花川隆: Voxel-based morphometry を用いた脳波ブレイン・コンピュータ・インターフェイスの操作能力に関わる脳部位の解明. 2013 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 名古屋, 8. 31, 2013.
- 9) 細田 千尋, 田中 観自, 立川 将, 本田 学, 大須 理英子, 花川 隆: 目標達成できる人と三日坊主の神経基盤差. Neuro2013. 京都, 6.21, 2013.
- 10) 吉村 奈津江, DaSalla CS, 地村 弘二, 花川 隆, 小池 康晴: fMRI を用いたヒトの手首随意運動における内部・外部座標系の脳内表象. Neuro2013. 京都, 6. 20, 2013.
- 11) 北 佳保里, 井澤 淳, 細田 千尋, 本田 学, 花川 隆, 大須 理英子: 神経構造パラメータが筋力分配に及ぼす影響. Neuro2013. 京都, 6.20, 2013.
- 12) 阿部 十也, Schweighofer N, Cohen LG, 花川 隆, 本田 学: 報酬条件下で進行が早められたフィードフォワード学習によって, 報酬による学習定着効果の改善が予測される. Neuro2013. 京都, 6.21, 2013.
- 13) 西元 淳, 吉村奈津江, 地村弘二, 神原裕行, 辛徳, 花川隆, 小池康晴: 脳活動信号を用いた音声識別. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング (NC) 研究会. 新潟, 9.24, 2013.
- 14) 草野 利樹, 倉重 宏樹, 南部 功夫, 守口 善也, 花川 隆, 和田 安弘, 大須 理英子: 安静時脳活動に内在するボクセルレベルでの運動表現. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング (NC) 研究会. 東京, 3.17, 2013.

(4) その他

- 1) 本田 学: 感性的質感認知へのアプローチ. 応用脳科学コンソーシアム: 質感脳情報研究会 (第1回). 東京, 11.22, 2013.
- 2) 本田 学: わが国の脳科学研究政策をめぐる動き. 応用脳科学コンソーシアムキックオフ基調講演. 東京, 7.5, 2013.

C. 班会議発表

- 1) 本田 学, 森本雅子, 八木玲子, 小俣圭, 川口雄久: 質感認知にかかわる感性・情動脳活動: 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. 科学研究費補助金新学術領域研究質感脳情報学平成 25 年度夏の班会議. 金沢, 6.4, 2013.
- 2) 本田 学: 質感認知にかかわる感性・情動脳活動: 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. 科学研究費補助金新学術領域研究質感脳情報学平成 25 年度冬の班会議. 大阪, 2.8, 2014.

3) 北 佳保里, 花川 隆, 古屋 晋一, 大須 理英子, 坂本 崇: Musician's dystonia の神経基盤 ピアノ演奏中の打鍵情報と fMRI による検討. ジストニア班会議. 東京, 1.18, 2014.

V. 競争的研究費獲得状況

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 計画研究 (研究代表者 本田 学)

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究A (研究代表者 本田 学)

鈴木謙三記念医科学応用研究財団 助成金 (研究代表者 本田 学)

厚生労働精神・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)

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 (研究代表者 笠原和美)

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 (~25.11.30), 田谷真一郎, 堀啓 (25.10.1~)
(流動研究員)	藤山知之 (~25.8.31), 有村奈利子
(センター研究助手)	高山明美
(科研費研究員)	堀啓 (25.4.1~25.9.30), 早瀬ヨネ子
(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 (~26.3.31), 瀬戸裕介 (~26.3.31), 橋本了哉, 吉野貴恵, 宮下聡 (25.4.1~), 藤山知之 (25.9.1~), 増山典久 (25.12.11~)
(研 究 見 習 生)	川端政則 (25.10.8~)
(外 来 研 究 員)	山田真弓 (~25.6.30)
(客 員 研 究 員)	山田真弓 (25.7.9~)

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、発生途上の小脳の神経幹細胞が、時空間情報によって制御されることで、様々な種類の神経細胞を生み分けているということを見いだした (山田・瀬戸)。また、小脳顆粒細胞の発生についても、タイムラプス顕微鏡観察やノックアウトマウスの解析などによって研究している (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, 吉野, 川端）。

- 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、東邦大学理学部で講義を行った。増山と田谷は、それぞれ早稲田大学理工学部で講義を行った。

また、星野は、早稲田大学の大学院生 2 名・大学生 1 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 2 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 1 名の研究指導を行った。

- 2) 星野は、Frontiers in Cellular Biochemistry 誌の Reviewing Editor を務めた。星野は、Neuroscience Research, European Journal of Neuroscience, Genes to Cells, Cellular and Molecular Life Science 等、国際学術誌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) Esposito G, Yoshida S, Ohnishi R, Tsuneoka Y, Rostagno Mdel C, Yokota S, Okabe S, Kamiya K, Hoshino M, Shimizu M, Venuti P, Kikusui T, Kato T, Kuroda KO: Infant calming responses during maternal carrying in humans and mice. Curr Biol, 23 (9): 739-745, 2013
- 2) Chonko KT, Jahan I, Stone J, Wright MC, Fujiyama T, Hoshino M, Fritzsche B, Maricich SM: Atoh1 directs hair cell differentiation and survival in the late embryonic mouse inner ear. Dev Biol, 381 (2): 401-410, 2013
- 3) 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, 23 (10): 2293-2308, 2013
- 4) Worzfeld T, Swiercz JM, Sentürk A, Genz B, Korostylev A, Deng S, Xia J, Hoshino M, Epstein JA, Chan AM, Vollmar B, Acker-Palmer A, Kuner R, Offermanns S: Genetic dissection of plexin signaling in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 111 (6): 2194-2199, 2014
- 5) Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue YU, Inoue T, Miyashita S, Fujiyama T, Yamada M, Chapman H, Campbell K, Magnuson MA, Wright CV, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M: Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. Nat Commun, 5 : 3337, 2014
- 6) Seto Y, Ishiwata S, Hoshino M: Characterization of Olig2 expression during cerebellar development. Gene Expr Patterns, 15 (1): 1-7, 2014

(2) 著 書

なし

(3) 総 説

なし

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 星野幹雄：神経上皮の時空間形質の制御による小脳神経細胞の個性獲得機構. 第4回神経科学と構造生物学の融合研究会. 岡崎：20131119 - 20131120
- 2) 星野幹雄：イハラてんかんラットを用いた神経発生およびてんかんの研究. 第7回ラットリソースリサーチ研究会. 京都：20140131
- 3) 堀啓：精神疾患病態の解明に向けた自閉症感受性遺伝子 *Auts2* の分子機能解析. 国立精神・神経医療研究センター 山梨大学 合同シンポジウム. 中央：20140122
- 4) Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M: Cytoskeletal regulation by *AUTS2* in Neuronal migration and neuritogenesis. International Symposium "New Frontier of Neuropathology 2014". Tokyo, Japan: 20140316 - 20140317

(2) 国際学会

- 1) Fujiyama T, Nagaoka M, Kumanogoh H, Hayase Y, Funato H, Yanagisawa M, Tanaka T, Imura A, Yanagawa Y, Magnuson MA, Wright CV, Obata K, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: A genetic analysis of hypothalamic development and function by using *Ptf1a*-genetically modified mice. Neuroscience 2013, Society for Neuroscience's 43rd annual meeting. San Diego, USA: 20131109 - 20131113

(3) 一般学会

- 1) 増山典久, 橋本了哉, 川口義弥, 秋山治彦, 星野幹雄：分化発生期と成体期における小脳バーグマンゲリアの系譜解析. 第36回日本神経科学大会. 京都：20130620 - 20130623
- 2) 宮下聡, 瀬戸裕介, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄：小脳顆粒細胞前駆体の分化制御における *Prox1* の役割. 第36回日本神経科学大会. 京都：20130620 - 20130623
- 3) 橋本了哉, 増山典久, 川口義弥, 秋山治彦, 小泉修一, 星野幹雄：Sox9 controls oligodendrocyte differentiation in the cerebellum. 平成25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. 名古屋：20130829 - 20130901
- 4) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄：小脳顆粒細胞における *Meis1* の果たす役割. 平成25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. 名古屋：20130829 - 20130901
- 5) 宮下聡, 瀬戸裕介, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄：Prox1 regulates the last mitosis of granule cell precursors. 平成25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. 名古屋：

20130829 - 20130901

- 6) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 山田真弓, 粕山俊彦, 西條琢真, 三浦義記, 大野行弘, 今奥琢士, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: てんかん自然発症ラット突然変異体の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 7) 山田真弓, 瀬戸裕介, 田谷真一郎, 大輪智雄, 井上由紀子, 井上高良, 川口義弥, 鍋島陽一, 星野幹雄: Regulation of spatial identities of cerebellar neuron progenitors by bHLH transcription factors. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 8) 瀬戸裕介, 中谷智哉, 増山典久, 田谷真一郎, 熊井実, 皆木康子, 浜口晶子, 井上由紀子, 井上高良, 藤山知之, 山田真弓, Magnuson MA, 川口義弥, 池中一裕, 竹林浩秀, 石渡信一, 尾野雄一, 星野幹雄: Temporal identity transition of GABAergic neuron progenitors in the cerebellum. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 9) 橋本了哉, 増山典久, 川口義弥, 秋山治彦, 小泉修一, 星野幹雄: Sox9 controls oligodendrocyte differentiation in the cerebellum. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 10) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Roles of Meis1 in the development of cerebellar granule cells. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 11) 宮下聡, 瀬戸裕介, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における Prox1 の機能解析. 第 36 回日本分子生物学会年会. 神戸: 20131203 - 20131206
- 12) 橋本了哉, 増山典久, 川口義弥, 秋山治彦, 小泉修一, 星野幹雄: Sox9 controls oligodendrocyte differentiation in the cerebellum. 第 7 回神経発生討論会. 吹田: 20140313 - 20140314
- 13) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Roles of Meis1 in the development of cerebellar granule cells. 第 7 回神経発生討論会. 吹田: 20140313 - 20140314
- 14) 宮下聡, 瀬戸裕介, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄: Prox1 switches Granule cell precursors from proliferative to differentiative state in cerebellum. 第 7 回神経発生討論会. 吹田: 20140313 - 20140314

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 「Forward Genetics および Reverse Genetics による精神神経疾患研究へのアプローチ」新潟大学医学研究科, 20131121

3. 班会議発表

- 1) 星野幹雄: てんかんモデル動物を用いた病態解明. 精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」(主任研究者 中川栄二) 第 1 回班会議. 東京: 20130713
- 2) 星野幹雄: ニューロサーキット異常型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 25 年度夏の班会議. 名古屋: 20130901
- 3) 星野幹雄: メゾ回路形成の分子機構と、その破綻による精神疾患病理の解明. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤 平成 25 年度 第 1 回領

域班会議。熱海：20130921 - 20130923

- 4) 星野幹雄：てんかんモデル動物を用いた病態解明。精神・神経疾患研究開発費「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」（主任研究者 中川栄二）第2回班会議。東京：20131130
- 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25年度班会議。東京：20131213
- 6) 星野幹雄：ニューロサーキット異常型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25年度冬の班会議。鎌倉：20131221 - 20131222
- 7) 堀啓, 星野幹雄：精神疾患病態の解明に向けた自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能解析。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25年度班会議。東京：20140117

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) 財団法人 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) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究助成金
研究課題名「モデル動物を用いた神経回路異常型てんかんの病態解明」（研究代表者 星野幹雄）
- 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）
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）
- 5) 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「メゾ回路形成の分子機構と、その破綻による精神疾患病理の解明」（研究代表者 星野幹雄）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) 精神・神経疾患研究開発費
研究課題名「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究」中川班（分担研究者 星野幹雄）分担研究課題名「てんかんモデル動物を用いた病態解明」
- 10) 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）

- 11) 公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成金
研究課題名「ニューロサーキット異常に起因するてんかんの分子病態の解明」(研究代表者 田谷真一郎)
- 12) 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」
- 13) 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)
- 14) 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一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)
- 15) 科学研究費補助金 研究活動スタート支援
研究課題名「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」(研究代表者 藤山知之)
- 16) 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
（併 任 研 究 員）	齊藤祐子
（流 動 研 究 員）	佐々木哲也，阿部央
（科 研 費 研 究 員）	中垣慶子，宮川尚久，坂野拓，佐柳友規
（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
（客 員 研 究 員）	渡我部昭哉，谷利樹，川合伸幸，Manoj Kumar Eradath，肥後剛康， 小柴満美子
（研 究 生）	中神明子，安江みゆき，境和久，田中洋子，松田真悟，三村喬生

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) 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ども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。その結果、投与群と非投与群では社会的交渉の質的な違い（他個体への注意が少ない）及び、コミュニケーションの質的な違い（音声バリエーションの極端な偏り）が観察された。これはヒト自閉症の主要兆候に共通している。さらに 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。

- 2) 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，宮川尚久，阿部央，境和久，鈴木貴子，真鍋朋子，谷利樹（客員），一戸紀孝

昨年度に引き続き、自閉症に関係すると考えられている大脳皮質領域を、マーモセットを対象に電

気生理学的手法を用いて調べた。社会性に密接に関係するミラーニューロンに関する研究をマーモセット運動前野において行った。他者がエサを取る動作を見ている時に活動する側頭葉上側頭溝の領野に逆行性蛍光トレーサーを注入することで、運動前野からの投射部位を同定した。細胞記録を行うと、ミラーニューロン（他者（実験者）がエサを取る運動を見る時にも、自分がエサを取る行動中にも活動する細胞）が存在することを確認した。さらにミラーニューロンは他者運動の文脈に依存して反応を変化させることにより、他者の行動目的などを表現していることが分かった。また、発声に関するミラーニューロンシステムに関する研究も開始し、パイロット実験を行った。今後はミラーニューロンの他の領野における存在や機能的な役割について調べ、自閉症への関与を検討する。また、聴覚野における音声の反応特性、上側頭溝におけるバイオリジカルモーションや素材質感に対する反応特性を電気生理学的に調べた。これらの社会性に関わる情報表現を調べることで、自閉症患者の脳機能に関する理解が深まるものと考えられる。

3) 発達期マーモセット大脳皮質領野の樹状突起形態・遺伝子発現の解析

（担当者）佐々木哲也，佐柳友規，須藤文和，一戸紀孝

霊長類の大脳皮質では、生後一過性にシナプスが過剰に形成され、その後減少する。この発達過程の異常は、様々な精神疾患の原因となる。平成 25 年度は、統合失調症・自閉症スペクトラムと関係が深い内側前頭前皮質 3 領野 (area8B/9, 14r, 24) の第 3 層錐体細胞樹状突起とスパインの発達過程を、生後 0, 60, 90, 180, 900 日齢のマーモセットで調査した。どの領野でもスパイン数は生後 60-90 日齢で最大値に達し、その後減少することが分かった。内側前頭前皮質の錐体細胞は、他の新皮質領野と比較すると多数のスパインを有していること、内側前頭前皮質の中でも辺縁系皮質はスパインの刈込が少ないことを見出した（投稿準備中）。これらの特性は、内側前頭前皮質の精神疾患に対する脆弱性に寄与している可能性がある。またシナプス刈込に関わる分子の探索を目的として、上記発達時期の大脳皮質遺伝子発現を調査した。外側前頭前皮質、側頭連合野、一次視覚野で刈込期に発現量が上昇または減少する遺伝子（軸索誘導因子、ミクログリア関連分子、グルタミン酸レセプターなど）を複数見出した (Sasaki et al., Biochem Biophys Res Commun. 2014a, b)。

4) 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されると考えられている分子（セマフォリン／プレキシン等）の分布を解析するとともに、ノックアウトマウスを用いた解析を行い、これらの分子機能と回路形成における役割を明らかにしつつある。また、これらのノックアウトマウスでは生後、成長不良が認められ、扁桃体神経回路に依存した異常であると予測し、行動解析の準備を進めている。

5) 網膜神経前駆体細胞分化能に関与と思われる Notch 経路を介した分子機序の解明

（担当者）微細構造研究室 藤井秀太

中枢神経系発生過程では無数の神経細胞が時間・空間的に整然と産出され、機能的神経回路を形成します。微細構造研究室は、増殖する未分化な神経前駆体細胞がいかに多種多様な神経細胞に分化するか、という疑問を中心課題とし、発生に伴い変遷する前駆体細胞分化能（progenitor competence, PC）と細胞運命決定との因果律について調べています。これまでに、時期・場所特異的な操作が容

易なニワトリ胎児網膜を利用して、細胞運命決定や分化に関与する Notch 経路が細胞周期調節因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor) *Cdkn1c/p57^{Kip2}* 遺伝子を転写制御する分子機序 (Notch-Kip2 機構) を解明しました。これは、PC 本体に関与する可能性が考えられ、また全く同一のゲノム塩基配列から発生時期に適した遺伝子発現を起こすクロマチン修飾動態を脊椎動物で調べられる重要な作業仮説です。将来的には、Notch-Kip2 機構の異常が様々な精神・脳神経系疾患の発症に関与するか調べ、これら疾患の分類、診断法や新治療薬・方法の開発に繋げることを目標とします。

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) Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, Ichinohe N: Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). *Biochem Biophys Res Commun* 444 (3): 302-306, 2014
- 2) Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, Ichinohe N: Developmental genetic profiles of glutamate receptor system, neuromodulator system, protector of normal tissue and mitochondria, and reelin in marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning phase of spines in primate synaptic formation process during the end of infancy and prepuberty (II). *Biochem Biophys Res Commun* 444 (3): 307-310, 2014
- 3) Suzuki W, Tsunoda K, Hanazono G, Tanifuji M: Stimulus-induced changes of reflectivity detected by optical coherence tomography in macaque retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 54 (9): 6345-54, 2013
- 4) Guo N, Yoshizaki K, Kimura R, Suto F, Yanagawa Y, Osumi N: A sensitive period for GABAergic interneurons in the dentate gyrus in modulating sensorimotor gating. *J Neurosci*, 33 (15): 6691-6704, 2013
- 5) Katayama K, Imai F, Suto F, Yoshida Y: Deletion of Sema3a or plexinA1/plexinA3 Causes Defects in Sensory Afferent Projections of Statoacoustic Ganglion Neurons. *PLOS ONE* 8 (8): e72512, 2013
- 6) Yamashita N, Usui H, Nakamura F, Chen S, Sasaki Y, Hida T, Suto F, Taniguchi M, Takei K, Goshima Y: Plexin-A4-dependent retrograde semaphorin 3A signaling regulates the

dendritic localization of GluA2-containing AMPA receptors. Nat Commun. 5:3424, 2014

- 7) Matsuo T, Kawai K, Uno. T, Kunii N, Miyakawa N, Usami K, Kawasaki K, Hasegawa I, Saito N: Simultaneous Recording of Single-neuron Activities and Broad-area Intracranial Electroencephalography: Electrode Design and Implantation Procedure. Neurosurgery 73 (2 Suppl Operative): 146-154, 2013
- 8) Miyakawa N: Representation and readout of object information in macaque higher visual cortex. Brain Nerve 65 (6): 643-650, 2013

(2) 著 書

(3) 総 説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Ichinohe N: Mirror neuron system encoding action of other and self, embedded in temporal-frontal circuit, in new world monkey common marmoset. 第6回東京都医学総合研究所 国際シンポジウム「マーモセットの神経科学」, 東京, 10.4, 2013
- 2) Ichinohe N, Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F: Potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty. 国際シンポジウム New Frontier of Molecular Neuropathology 2014, 東京, 3.17, 2014

(2) 国際学会

- 1) Ichinohe N, Elena Borra, Kathleen S Rockland: In Vivo Connection Imaging Revealed Distinct Feedforward and Intrinsic Neurons in Posterior inferotemporal Cortex. CNS 2013, Paris, 7.16, 2013
- 2) Suzuki W, Banno T, Miyakawa N, Abe H, Ichinohe N: Encoding others' action by temporal-frontal circuit including mirror system in marmoset. Society for Neuroscience, San Diego, 11.13, 2013

(3) 一般学会

- 1) 一戸紀孝, Elena Borra, Kathleen S. Rockland: 成体内神経結合可視化法を用いて証明したサル後部下側頭葉の Feedforward neuron と intrinsic neuron が別の種類の細胞であり, それぞれ速い認知と正確な認知を司っていること. 第36回日本神経科学大会, 京都, 6.21, 2013
- 2) 福田玄明, 鈴木真介, 上野賢一, 一戸紀孝, 春野雅彦, Kang Cheng, 中原裕之: Expectation and influence of others' outcomes in decision making for one's own outcome. 第36回日本神経科学大会, 京都, 6.22, 2013
- 3) 鈴木航, 坂野拓, 宮川尚久, 一戸紀孝: 他者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. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.21, 2013

- 4) 坂野拓, 鈴木航, 宮川尚久, 一戸紀孝: 周期性を持つ複雑な音に対するマーモセット外側ベルト領域ニューロンの神経応答. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.20, 2013
- 5) 佐々木哲也, 青井宏論, 小賀智文, 藤田一郎, 一戸紀孝: 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. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.20, 2013
- 6) 定金理, 渡我部昭哉, 大塚正成, 高司雅史, 佐々木哲也, 笠井昌俊, 伊佐正, 加藤剛, 鍋倉淳一, 水上浩明, 小澤敬也, 河崎洋志, 山森哲雄: マーモセット大脳皮質におけるスパインの生体内可視化. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.22, 2013
- 7) 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神経細胞の音声に対する位置表現は顔動画の偏向視覚入力により修飾される. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.20, 2013
- 8) 安江みゆき, 中神明子, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットの社会性発達におけるバルプロ酸の影響. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.22, 2013
- 9) 中神明子, 坂野拓, 安江みゆき, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモンマーモセットの音声発達におけるバルプロ酸の影響. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6.22, 2013
- 10) 安江みゆき, 中神明子, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットにおける移送箱への移動トレーニングプロセス. 日本動物心理学会第 73 回大会, つくば, 9.15, 2013
- 11) 安江みゆき, 中神明子, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: 幼児期コモン・マーモセットの社会性発達における薬剤胎生期暴露の影響. 日本心理学会第 77 回大会, 札幌, 9.20, 2013
- 12) 中神明子, 坂野拓, 安江みゆき, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットの音声発達に胎生期抗てんかん薬が与える影響. 日本心理学会第 77 回大会, 札幌, 9.20, 2013
- 13) 藤井秀太: Notch signalling directly activates and indirectly represses *Cdkn1c/p57^{Kip2}* in cycling progenitors of the developing chick retina (発生過程のニワトリ網膜神経前駆体細胞における Notch 情報伝達経路による *Cdkn1c/p57^{Kip2}* 遺伝子の直接的転写促進と間接的転写抑制). 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.4, 2013

(4) その他

- 1) 一戸紀孝: 新世界ザルコモンマーモセットの側頭葉皮質間結合. 日本解剖学会関東支部第 101 回学術集会, 東京, 11.30, 2013
- 2) 藤井秀太: Molecular Mechanisms of Development. David Ish-Horowicz Symposium. London Research Institute, Cancer Research UK, London, 9.6, 2013

3. 班会議発表

- 1) 小松英彦, 一戸紀孝, 郷田直一: 質感認知の高次脳メカニズム. 第 6 回質感脳情報学 領域班会議, 金沢, 6.4, 2013
- 2) 阿部央, 坂野拓, 宮川尚久, 鈴木航, 一戸紀孝: マーモセット後部上側頭溝領域を含むネットワークによる質感情報処理. 第 6 回質感脳情報学 領域班会議, 金沢, 6.4, 2013
- 3) 一戸紀孝: 霊長類特異的シナプス形成 / 刈り込みメカニズムと発達障害におけるその異常. 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 25 年度夏の班会議, 名古屋, 9.1, 2013

- 4) 一戸紀孝, 境和久: 新世界ザルコモンマーモセットの側頭葉皮質間結合. 日本解剖学会関東支部 第 101 回学術集会, 東京, 11.30, 2013
- 5) 一戸紀孝, 佐々木哲也: 霊長類特異的シナプス形成 / 刈り込みメカニズムと発達障害におけるその異常. 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 25 年度冬の班会議, 鎌倉, 12.21, 2013
- 6) 一戸紀孝, 鈴木航, 坂野拓, 宮川尚久, 阿部央, 佐々木哲也, 谷利樹: 新世界ザルマーモセットの側頭・前頭回路のミラーニューロンシステム. 平成 25 年度生理学研究所研究会 グローバルネットワークによる脳情報処理, 岡崎, 1.10, 2014
- 7) 小松英彦, 一戸紀孝, 郷田直一: 質感認知の高次脳メカニズム. 第 7 回質感脳情報学 領域班会議, 大阪, 2.8, 2014
- 8) 鈴木航: マーモセットにおける他者認知のためのミラーニューロンを含んだ側頭葉—前頭葉ネットワーク. 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, 名古屋, 8.31, 2013
- 9) 佐々木哲也: Postnatal development of dendritic structures in the medial prefrontal cortex of the marmoset. 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, 名古屋, 8.31 2013
- 10) 宮川尚久: Category representation in macaque anterior inferotemporal cortex revealed with simultaneous recording of multi-channel electrocorticogram, local field potential and multiunit recording. 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, 名古屋, 8.31, 2013
- 11) 宮川尚久, 坂野拓, 阿部央, 鈴木航, 一戸紀孝: マーモセット後部上側頭溝領域を含むネットワークによる質感情報処理. 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 第 7 回質感脳情報学 領域班会議, 大阪, 2.7, 2014

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「霊長類特異的シナプス形成 / 刈り込みメカニズムと発達障害におけるその異常」代表（一戸紀孝）

新学術領域「ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明（代表：高坂新一）」連携（一戸紀孝）

科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究「生体脳深部線維連絡蛍光イメージングの開発」代表（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）

文部科学省科学研究費・基盤研究（C）「神経回路改変マウスを用いた扁桃体回路の機能解析」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）

科学研究費補助金・若手研究 (B) 「他者の意図認知において顔・視線認知システムと視線・注意制御システムの果たす役割」 代表 (宮川尚久)

科学研究費補助金・基盤研究 (C) 「マーモセットの父親のホルモンレベルと養育行動に関する研究」 代表 (中神明子)

科学研究費補助金・研究活動スタート支援 「コモン・マーモセットにおける父親の育児参加の役割と子の発達との関連」 代表 (安江みゆき)

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)
- (流動研究員) 佐柳友規, 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
- (科研費研究補助員) 中村泰子, 出畠玲子(研究事務補助, 所長室)
馬場公恵(研究事務補助, 所長室)
- (研究生) 大澤圭子
- (客員研究員) 内野茂夫(帝京大学理工学部), 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

平成24年12月に内野茂夫室長が帝京大学理工学部教授として転出したことから、平成25年度の代謝研究部の研究活動は、内野室長および微細構造研究部一戸部長の協力のもとに、脳発達期に見られるシナプスの刈り込み現象におけるミクログリアの関与に関する研究が行われた。

ミクログリアは神経細胞との相互作用から神経活動の変化を察知し、サイトカイン等種々の機能分子を分泌することで神経機能を調整している。さらに、近年、活性化ミクログリアを特異的に検出するプローブを用いたPositron Emission Tomography (PET) 診断により、統合失調症患者や発達障害患者において発症初期や病態進行時にミクログリアの異常性が報告されており、脳発達期におけるシナプスの刈り込み現象の破綻がこれら疾患の病因の一因と考えられている。本年度はマーマセットの脳発達期におけるシナプス数の変化、および遺伝子発現変化について検討した。

1) マーマセットにおけるシナプス形成に関する解析

マウスにおいては、シナプスは生後2週から4週にかけて形成されることが知られているが、マーマセットに関する知見はほとんどない。そこで、本年度、マーマセットのシナプス形成時期を明らかにするため、大脳皮質第III層の錐体細胞におけるスパインの総数を経時的に計測した結果、生後3ヶ月でピークに達し、その後減少していくことが判明した。このことは、霊長類でみられるシナプスの刈り込みの分子基盤を解析して行く上で非常に重要な知見である。

2) マーマセット脳発達期における遺伝子解析

生後直後(0日)、2ヶ月齢、3ヶ月齢、6ヶ月齢の大脳皮質(前頭葉、側頭葉、後頭葉)において、ジーンチップを用いた解析からシナプスの数的変化と同調した発現を示す遺伝子(例; CXCL1)や

シナプス形成がピークである3ヶ月齢から発現が顕著に増加する遺伝子（例；C1q）など、複数の発現パターンを示す遺伝子群を取得することができた。これらの遺伝子の一部はミクログリアの機能とも密接な関連があることが予想された。

Ⅲ. 社会的活動

1) 各種委員

(高坂新一)

日本学術会議連携会員

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

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）

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) 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, 2013.
- 2) Gonda Y, Andrews W. D, Tabata H, Namba T, Parnavelas J. G, Nakajima K, Kohsaka S, Hanashima C, Uchino S: Robo1 Regulates the Migration and Laminar Distribution of Upper-Layer Pyramidal Neurons of the Cerebral Cortex. Cerebral Cortex 23: 1495-1508, 2013.
- 3) Hefendehl JK, Neher JJ, Suhs RB, Kohsaka S, Skodras A, Jucker M: Homeostatic and injury-induced microglia behavior in the aging brain. Aging Cell. 12(6): 1-10, 2013.
- 4) Ikeda M, Tsuno S, Sugiyama T, Hashimoto A, Yamoto K, Takeuchi K, Kishi H, Mizuguchi H, Kohsaka S, Yoshioka T: Ca^{2+} spiking activity caused by the activation of store-operated Ca^{2+} channels mediates TNF- α release from microglial cells under chronic purinergic stimulation. Biochim Biophys Acta. 1833(12): 2573-2585, 2013.
- 5) Hayashi Y, Koyanagi S, Kusunose N, Okada R, Wu Z, Tozaki-Saitoh H, Ukai K, Kohsaka S, Inoue K, Ohdo S, Nakanishi H: The intrinsic microglial molecular clock controls synaptic strength via the circadian expression of cathepsin S. Sci Rep. 3(2744), 2013.
- 6) Waga C, Asano H, Sanagi T, Suzuki E, Nakamura Y, Tsuchiya A, Itoh M, Goto YI, Kohsaka S, Uchino S: Identification of two novel Shank3 transcripts in the developing

mouse neocortex. J Neurochem. 128(2): 280-293, 2013.

- 7) Brawek B, Schwendele B, Riester K, Kohsaka S, Lerdkrai C, Liang Y, Garaschuk O: Impairment of in vivo calcium signaling in amyloid plaque-associated microglia. Acta Neuropathol. 127(4): 495-505, 2014.

(2) 著 書

- 1) Nakajima, K. and Kohsaka, S: Interaction of Microglia with Neurons and Astrocytes under Lesioned Neuronal Conditions. In: Neuroglia (Kettenmann H, Ransom BR. eds) Oxford University Press, New York, pp677-686, 2013.

(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. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

(2) 国際学会

(3) 一般学会

- 1) 山本伸一, 高坂新一, 中嶋一行: M-CSF 依存性ミクログリアの増殖と MAP キナーゼカスケードの関連性. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.21, 2013.
- 2) 増田寿明, 高坂新一, 中嶋一行: ミクログリアによる TNF α 産生を促進するアストロサイト由来因子. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.21, 2013
- 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: 自閉症スペクトラム障害の神経病態に伴うミクログリアの関連性. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.21, 2013.
- 4) 竹澤洋亮, 高坂新一, 中嶋一行: 顔面神経傷害におけるアストロサイトの糖代謝関与. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.21, 2013
- 5) 菊池麗香, 高坂新一, 中嶋一行: ラット顔面神経核における抑制性ニューロン / シナプスに関する運動ニューロン傷害の影響. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.21, 2013.
- 6) 中嶋一行, 島川大輝, 一宮俊文, 山本伸一, 菊池麗香, 高坂新一: ラットの傷害顔面運動ニューロンにおけるコリン作動性機能の低下. 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会, 京都, 6.22, 2013.

(4) その他

- 1) 高坂新一: ミクログリア研究の広がり 生化学 アトモスフィア 85(1):1, 2013 公益社団法人日本

生化学会

- 2) 高坂新一：個別化医療・創薬への貢献を目指すコホート研究の新展開「ナショナルセンター・バイオバンクネットワークの構築に向けた取り組み」公開シンポジウム，東京，6.7, 2013.
- 3) 高坂新一：グリアの機能形態学 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学会大会・第23回日本神経回路学会大会，京都，6.21, 2013.

3. 班会議発表

- 1) 高坂新一：ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明. 科学研究費補助金新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」2013年度班会議，名古屋，1.11, 2013.

V. 競争的研究費獲得状況

- ・厚生労働科学研究費補助金 特別研究事業「メディカル・ゲノムセンター等における個人の解析結果等の報告と、公的バイオバンクの試料・情報の配布に関する論点整理と提言」主任研究者（高坂新一）
- ・文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究「ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明」研究代表者（高坂新一）

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、厚生労働科学難治性疾患克服研究事業として進めて来た「多発性硬化症の新規治療薬 OCH の医師主導治験」が順調に進行し、健康者15名を対象とする First in human 試験 STEP 1 が終了し、さらに多発性硬化症患者を対象にする STEP2 試験を開始できたことである（患者2例で投与済み）。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。OCH 投与後に GM-CSF 産生 T 細胞が減少することなどを確認し、MS を含めたさまざまな自己免疫疾患への応用が期待される。

また、厚生労働科学創薬基盤事業が新たに採択され、視神経脊髄炎 (NMO) および関連病態における抗 IL-6 受容体抗体の効果を検証する試験を開始した。既に前年度からの NMO 治療成績がまとまっており (NEUROLOGY 誌に発表)、今後の展開が大いに期待される。

その他、MS 患者糞便を用いた腸内細菌叢ゲノム解析プロジェクト（文部科学省基盤 S）、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（精神神経開発費研究）も進めた。後者では、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。

本年は、免疫研究部を永年にわたって支えた荒浪利昌室長が転出され、後任に病院神経内科より佐藤和貴郎先生をお迎えしました。荒浪先生には、献身的な努力によりヒト免疫学研究の強固な土台を作っていただきました。ここに深く感謝致します。また平成 25 年 6 月には、三宅幸子室長が、順天堂大学医学免疫学講座の教授として転出されました。これは、三宅先生のこれまでの業績と能力が高く評価された結果に他ならず、免疫研究部としても大きな喜びです。心より祝福し、新天地での大きな飛躍を期待します。なお、荒浪先生と三宅先生には客員研究員として、これからも NCNP のさまざまな研究活動に加わっていただく予定です。

当部の研究活動はセンター内外の数多くの方々に支えられています。また技術員、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ません。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（～5/31）、荒浪利昌（～4/30）、大木伸司、佐藤和貴郎（10/1～）
(流動研究員)	小澤智子、中村雅一、Benjamin JE Raveney
(科研費研究員)	能登大介、千葉麻子（～5/31）、水野美歩、山口広美、任海千春、佐賀亮子
(外来研究補助員)	古澤雅子、石田直子、平川泰子、齋藤寿江（6/3～）、竹尾明子（6/7～）
(科研費研究助手)	なし
(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) (～9/30)
(客員研究員)	佐藤準一（明治薬科大学）、田川朝子（国際医療福祉大学）、宮本勝一

(近畿大学), 高橋和也 (医王病院), 尾上祐行 (防衛医科大学),
佐久間啓 (東京都医学総合研究所), 荒浪利昌 (5/1~) (所沢慈光病院),
三宅幸子 (6/1~) (順天堂大学), 千葉麻子 (6/1~) (順天堂大学)

(研 究 生) 門脇淳, 松岡貴子, 雑賀玲子, 林絵利, 池口亮太郎 (10/1~)

(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:

三宅グループの雑賀研究員が, ミクログリアの介在する炎症の核となる miRNA の同定に関する研究を進めた. また能登研究員らが, 試験管内誘導ミクログリア様細胞の性状について, 詳細な解析を行った (Neuropathol Appl Neurobiol 2013).

2) NKT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

「NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH」の First in Human 試験を, 医師主導臨床試験として実施した. 本年度は健常者 15 名を対象とする STEP1 試験を終了し, PMDA との面談を経て, 患者対象 STEP2 試験を開始した. NCNP の研究所, TMC, 病院が緊密に連携をすることによってのみ実現可能であり, NCNP 幹部および関係部局のご支援に深く感謝している. STEP 1 試験では問題になるような有害事象は見られず, また能登らによるフローサイトメーター解析, DNA マイクロアレイ解析の結果は, OCH のヒトでの薬効を強く示唆するものであった. 特にフローサイトメーター解析で確認された GM-CSF 産生 T 細胞の減少は, MS の病態を改善させる変化であるとの解釈が可能である. 今後の患者対象試験の結果によって, 開発の道筋が明らかになって来ると思われる.

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:

中村雅一研究員らは, MS 患者の末梢血におけるプラズマブラスト数を連続 100 名以上の患者において解析した結果, インターフェロン β 反応性とプラズマブラスト数に相関関係のあることを見いだした. 今後, インターフェロン β の治療反応性を予測する方法の開発へと発展する可能性が高く, 日本臨床免疫学会および日本神経免疫学会から学会賞を, また日本多発性硬化症協会から研究費助成を受けた. また中村らは, MS 治療薬 fingolimod の投与を受けた患者の末梢血解析によって, 同薬剤が Ki67 陽性 B 細胞に対して強力に作用する一方で, プラズマブラストに対する効果が弱いことを証明した (MS Journal に掲載).

4) NMO の免疫学的発症機序と治療法開発に関する研究:

当研究部では, 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の発症機序に関する免疫学的解析を進め, 病原性抗体 (抗アクアポリン 4 抗体) を産生する B 細胞サブセットが CD19^{int}+CD180-CD27+CD38+ のプラズマブラストであることを明らかにした. この細胞の生存・維持には IL-6 の存在が重要であることも示し, 既存の抗 IL-6 受容体抗体 (関節リウマチの治療薬として認可済) が NMO に治療効果を発揮する可能性を示唆した (PNAS108: 3701-3706, 2011). 昨年度より, 多発性硬化症センターの活動の一環として, 抗 IL-6 受容体抗体の NMO 難治例に対する有効性を判定する臨床研究を開始し, 今年度は 7 例について 12 ヶ月間の治療経過をまとめることができた (NEUROLOGY 2014 年掲載). 予想外の結果は, 抗 IL-6 受容体抗体の投与により, 年間再発率とともに難治性神経原性疼痛および疲労感が有意に軽減されたことであり, 患者の QOL を改善する優れた治療となりうることが示唆された (荒木医師がアジア MS 学会 PACRIMS で Investigator award を受賞). この研究をさらに発展させる一方で (荒木, 松岡ら), プラズマブラストの増加しているインターフェロンノンレスポnder MS に対する抗 IL-6 受容体抗体の薬効を評価する研究を開始し

た（中村，荒木ら）（以上は厚生労働科学創薬基盤研究課題として新たに採択された．）．

我々は，NMO の末梢血で増加しているプラズマブラストが，中枢神経系に浸潤して局所的な抗アクアポリン4抗体産生に関与していることを仮想して来た．この仮説を証明するために千原らが継続してきた実験の結果が，PLOS ONE に掲載されて注目を集めた．

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，EAE を自然発症する遺伝子改変 2D2 マウスを用いてアプローチをし，腸管の intraepithelial lymphocytes (IEL) のなかに，EAE 抑制活性を有する分画の存在することを明らかにし，詳細な解析を進めた．山村と三宅は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）を進めた．

6) EAE の two phase モデルの提唱と解析：

大木室長と Raveney 研究員は，オーファン核内転写因子 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して，EAE の急性病態を抑制することを証明した (PLOS ONE 2013). しかし，T 細胞特異的 NR4A2 発現抑制マウスにおいては，EAE の慢性期の症状において，野生型マウスのそれと同等の重症度を示すことを見いだした．すなわち MOG35-55 感作によって B6 マウスに誘導した EAE は，NR4A2 依存性の早期相と NR4A2 非依存性の後期相に分かれることがはじめて明らかになった．さらに EAE 後期相を誘導する T 細胞の性状の解明に挑戦し，中枢神経炎症の慢性化にかかわる基本的な知見を獲得しつつある．

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，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．大木と山村は，早稲田大学理工学術院先進理工学部にて『神経科学の最前線』の講義を行った．

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 8 日には，特定非営利活動法人 MS キャビンとの共催で「第 10 回 MS / NMO フォーラム」を開催した（六本木アカデミーヒルズ 49, 日本多発性硬化症協会後援）．

ドイツ Springer 社の依頼を受けて「Multiple Sclerosis Immunology」（編集 Bruno Gran & Takashi Yamamura）の出版準備を進めてきたが，無事に出版され，世界中の読者に評価された（ハードカバー；20 チャプター，執筆者 52 名）．

マスコミ関係：

(MS 一般)

- 読売新聞・朝刊 医療ルネサンス 難病とともに（山村コメント）(2013.11.13; 11.14)
- 朝日新聞・朝刊 患者を生きる 2398 脳と神経 繰り返す炎症（6）(山村コメント) (2014.1.7)
- 日刊ゲンダイ・朝刊 愉快的“病人”たち 落語家 林家こん平さん（上）＝倒れて半年後，多発性硬化症と診断された

(OCH 治験関連)

- 日本経済新聞・朝刊 多発性硬化症 新薬治験へ 精神・神経医療センター (2014.2.25)
- 毎日新聞・朝刊 多発性硬化症新薬来月治験へ (2014.2.25)
- 日経産業新聞・朝刊 多発性硬化症で治験, 精神・神経センター, 患者 9 人に投与 (2014.2.25)
- 日経バイオテク・Web 版・精神・神経センター, 多発性硬化症の医師主導治験を開始 (2014.2.25)
- 化学工業日報・朝刊 国立精神・神経医療研究センター多発性硬化症候補 患者対象の医師主導治験開始 (2014.2.26)
- 日刊工業新聞・朝刊 多発性硬化症新薬 治療薬開発へ 来月から医師主導治験 (2014.2.27)
- 科学新聞・1 面 多発性硬化症の新規治療薬 OCH を開発 (2014.3.14)
- 日刊薬業・第 13901 号 NCNP MS 治療薬開発へ医師主導治験開始 (2014.2.26)
- 地方紙における関連報道: 東奥日報朝刊 多発性硬化症新薬 来月から治験開始・国立医療研; 中国新聞朝刊多発性硬化症の新薬治験へ 国立精神・神経医療研; 中国新聞多発性硬化症の新薬治験へ 国立精神・神経医療研; 沖縄タイムス多発性硬化症に新薬/国機関来月から患者へ治験; 秋田魁新報・朝刊; 静岡新聞・朝刊; 東奥日報・夕刊; 神戸新聞・朝刊 脳などに炎症繰り返す「多発性硬化症」患者会発足、情報共有へ; 長崎新聞 多発性硬化症に新薬/国立精神・神経センターで治験; 宮崎日日新聞・朝刊 国立精神・神経センター/多発性硬化症の治験開始/医師が主導し新薬効果判定
- インターネット記事: Science Portal, マイナビニュース, Yahoo! ニュース, goo ニュース, エキサイトニュース, BIGLOBE ニュース, @nifty ニュース, mediajam, ライブドアニュース, Infoseek, ミクス Online, 日刊工業新聞 News ウェブ 21 (web), QLifePro 医療ニュース

(NMO 治療関連)

- 日経バイオテク 2014. 精神神経センター, トシリズマブが視神経脊髄炎に著効 (2014.3.15)
- 日刊工業新聞・朝刊国立精神・神経医療研究センター 神経の難病「視神経脊髄炎」IL6 阻害薬が効果 (2014.3.17)
- 日刊薬業・第 13915 号 精神・神経センター トシリズマブに NMO 治療効果, 研究グループが確認
- インターネット記事: Science Portal, 日刊工業新聞 News ウェブ 21 (web); Yahoo! ニュース, エキサイトニュース, goo ニュース, @nifty ニュース, BIGLOBE ニュース, ライブドアニュース, ニコニコニュース, ウーマンエキサイトニュース, Infoseek ニュース

医療関係:

- 東京 MS 研究会代表世話人 (山村)
- 日本多発性硬化症協会医学顧問 (山村)
- 世界多発性硬化症協会連合 (MSIF) 医学顧問 (山村)
- 関東 MS 研究会代表世話人 (山村)

3) 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 400 名の MS/NMO 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。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つとめた。

大木は組換え DNA 安全委員会, 特殊化学物質管理委員会, RI 委員会の各委員をつとめた。

佐藤は, 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。

4) 厚生労働行政に関する貢献：

- 厚生労働省（国立保健医療科学院）／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（H 24－難治等（難）－一般－007）
代表：山村隆 分担：大木伸司 分担：佐藤和貴郎 分担：三宅幸子
- 厚生労働省／創薬基盤推進研究事業
ドラッグ・リポジショニングによる視神経脊髄炎（NMO）の治療薬開発に関する研究（H 25－創薬－一般－004）代表：山村隆 分担：三宅幸子
- 厚生労働省（国立保健医療科学院）／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（H 23－難治－一般－017）
分担：山村隆
- 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
難治性ニューロバチーの診断技術と治療法の開発に関する研究（25－4）
主任：山村隆 分担：三宅幸子
- 国立精神・神経医療研究センター／精神・神経疾患研究開発費
精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究（24－11）
分担：山村隆

5) 学会・学術活動など：

- 第 41 回日本臨床免疫学会学術集会総会長（山村）
- 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）
- 日本神経免疫学会国際対応委員会委員長（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）
- 日本神経免疫学会評議員（大木）
- Abstract Review Committee, Federation of Clinical Immunology Societies（山村）

6) 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）

7) その他：

山村は JST 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御」で領域アドバイザーを務めた他，日本学術振興会特別研究員等審査員の専門委員を務めた．また，欧州の多発性硬化症研究のグラント評価を委嘱された．

山村は Springer 社より出版された “Multiple Sclerosis Immunology –A foundation for Current and Future Treatments” において，Nottingham 大学の Bruno Gran 博士とともに共編者を務めた．

山村は第 41 回日本臨床免疫学会学術集会（2013. 11/27-11/29. 海峡メッセ下関，下関）で総会長を務め，中村は事務局長を務めた．

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H: Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: A pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. Magn Reson Imaging 31: 990-995, 2013
- 2) Noto D, Sakuma H, Takahashi K, Saika R, Saga R, Yamada M, Yamamura T, Miyake S : Development of a culture system to induce microglia-like cells from hematopoietic cells. Neuropathol Appl Neurobiol Epub ahead of print, 2013
- 3) Chihara N, Aranami T, Okai S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T: Plasmablasts as migratory IgG producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. PLOS ONE 8 (12): e83036-e83036, 2013
- 4) Di Penta A, Chiba A, Alloza I, Wyssensbach A, Yamamura T, Villoslada P, Miyake S, Vandenbroeck K: A trifluoromethyl analogue of celecoxib exerts beneficial effects in neuroinflammation. PLOS ONE 8 (12): e83119, 2013
- 5) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J.I, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S: Apathy/ depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol 14: 3, 2014
- 6) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T : Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis J 2014 Feb 18 [epub ahead of print]

(2) 著 書

- 1) Yamamura T, Miyake S: Diet, gut flora, and multiple sclerosis: Current research and future perspectives..Multiple Sclerosis Immunology. Springer, Germany, pp 115-126, 2013
- 2) 山村 隆:腸内細菌と免疫性神経疾患のクロストーク．実験医学増刊．ゲノム医学・生命科学研究．総集編，羊土社，東京，pp 2511-2514, 2013
- 3) 中村雅一, 山村 隆:Ⅱ 脱髄性疾患, 遺伝性ニューロパチー．多発性硬化症．新領域別症候群シリーズ No.27 神経症候群（第 2 版）—その他の神経疾患を含めて—，日本臨牀，大阪市，805-809,

2014

- 4) 林 幼偉, 山村 隆: 免疫性神経疾患と細胞性免疫. 免疫性神経疾患ハンドブック, 南江堂, 東京, 2-10, 2013

(3) 総 説

- 1) 山村 隆, 佐藤和貴郎: 多発性硬化症の炎症病態と CCR2+CCR5+ Th1 細胞. 最新医学 68: 1344-1353, 2013
- 2) 山村 隆: NKT 細胞による自己免疫疾患発症制御. 血液フロンティア 23: 935-940, 2013
- 3) 山村 隆: マイクロバイオームと神経疾患. 医学のあゆみ 246: 1103-1106, 2013
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌叢. 実験医学増刊. 常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患 (編集 大野博司, 服部正平). 32: 800-804, 2014
- 5) 佐藤和貴郎, 山村 隆: MS と NMO の発症メカニズムはどこまでわかったか. Pharma Medica 31:23-26, 2013
- 6) 中村雅一, 山村 隆: B 細胞からみた多発性硬化症の病態. 脳 21 16:439-442, 2013
- 7) 大木伸司: ベーシックハイライト. Keynote R・A 2: 46-49, 2014
- 8) 佐藤和貴郎: ベーシックハイライト. Keynote R・A 2:100-103, 2014
- 9) 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 (5): 850-854, 2013

(4) その他

- 1) 山村 隆, 上阪 等, 神田 隆: 鼎談 臨床神経学と臨床免疫学のボーダーゾーン. BRAIN and NERVE - 神経研究の進歩. 2013 年 11 月号. 増大号.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: The role of IL-6 dependent plasmablasts in the pathogenesis of NMO. International Symposium. Pathogenesis and Treatment of NMO. 第 54 回日本神経学会. 東京, 5.13, 2013
- 2) Yamamura T: Immunopathogenesis of neuromyelitis optica. Sendai Conference 2013. International meeting of MS-related disorders. 仙台, 7.14, 2013
- 3) Yamamura T: Closing lecture. IL-6 signaling in the pathogenesis and treatment of neuromyelitis optica. PACTRIMS 2013, Kyoto, 11.8, 2013
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎における抗体療法. シンポジウム 神経疾患における抗体療法. 第 18 回日本神経感染症学会. 宮崎県, 10.11, 2013
- 5) 山村 隆: 臨床免疫学の将来: MS/NMO のトランスレーショナル・リサーチ. 第 41 回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.29, 2013
- 6) 山村 隆: 神経免疫のヒューマンイムノロジー. ヒューマンイムノロジーフォーラム (日本のヒューマンイムノロジーの明日へ向かって). 東京, 12.14, 2013
- 7) 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: 視神経脊髄炎に対する Tocilizumab 療法. 第 41 回日本臨床免疫学会総会, 下関, 11.27, 2013
- 8) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆: 腸管の自己反応性 T 細胞は自己免疫を制御する. 第 41

回日本臨床免疫学会総会・下関, 11.27, 2013

- 9) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 富田敦子, 千原典夫, 岡本智子, 林幼偉, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆:
多発性硬化症における脳脊髄炎 T 細胞のケモカイン受容体解析. 第 41 回日本臨床免疫学会総会.
下関, 11.28, 2013
- 10) 佐藤和貴郎, 荒浪利昌, 富田敦子, 千原典夫, 岡本智子, 林幼偉, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆:
多発性硬化症における脳脊髄炎 T 細胞のケモカイン受容体解析. 第 41 回日本臨床免疫学会総会.
下関, 11.28, 2013
- 11) 三宅幸子: リウマチ医のためのリンパ球サブセット. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
京都, 4.18, 2013
- 12) 三宅幸子: 腸管免疫による自己免疫調節. 第 41 回日本臨床免疫学会総会・下関, 11.28, 2013

(2) 国際学会

- 1) 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. 13th Annual Conference of FOCIS (FOCIS 2013). Boston, USA, 6.28, 2013
- 2) Raveney B, Oki S, Yamamura T: NR4A2 controls distinct populations of Th17 cells. 13th Annual Conference of FOCIS (FOCIS2013). Boston, USA, 6.29, 2013
- 3) Chiba A, Tamura N, Hayashi E, Matsudaira R, Yamamura T, Takasaki Y, Miyake S: Reduced MAIT cell frequency associated with enhanced cell death in systemic lupus erythematosus. 15th International Congress of Immunology. Milano, Italy, 8.27, 2013
- 4) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable remission of a model of multiple sclerosis, through later expansion of 'armoured' effector regulatory T cells: possibility of vaccination for autoimmune disease. 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy, 8.27, 2013
- 5) Araki M, Matsuoka T, Aranami T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: Exploring anti-IL6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. ECTRIMS 2013. Copenhagen, Denmark, 10.04, 2013
- 6) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Araki M, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T: Immunomodulatory effect of anti-IL6 receptor monoclonal Antibody tocilizumab in patients with neuromyelitis optica. ECTRIMS 2013, Copenhagen, Denmark, 10.04, 2013
- 7) Okamoto T, Lin Y, Araki M, Sato W, Murata M, Yamamura T: Administering Fingolimod to Patients with Multiple Sclerosis. PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.06, 2013
- 8) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T: Myelin Specific T Cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 9) Yamamura T, Saida T, Kira J, Kishida S, Hirakata T, Subramanyam M, Lucas N, Duda P: PK/PD study of natalizumab in Japanese MS patients. PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 10) Raveney BJE, Oki S, Yamamura T: NR4A2 Modulation during Autoimmune Inflammation of the Central Nervous System Reduces Pathogenic T cell Responses and Ameliorates

Clinical Disease. PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.6, 2013

- 11) Nakamura M, Matsuoka T, Araki M, Lin Y, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T: IL-6 Signaling As a Potential Therapeutic Target In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with An Increased Plasmablast Frequency. PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 12) Araki M, Matsuoka T, Aranami T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: Clinical efficacy of anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab for the treatment of neuromyelitis optica. PACTRIMS 2013. Kyoto, Japan, 11.6, 2013

(3) 一般学会

- 1) 岡本智子, 山村隆, 村田美穂:免疫グロブリン療法の副作用に関する検討. 第54回日本神経学会. 東京, 5.29, 2013
- 2) 斎田孝彦, 吉良潤一, 糸山泰人, 山村隆, 岸田修二, Natalizumab 治験責任医師一同:日本人多発性硬化症(MS)でのNatalizumab(NAT)の有効性と安全性. 第54回日本神経学会, 東京, 5.31, 2013
- 3) 佐藤和貴郎, 村田美穂, 山村隆:多発性硬化症発症前のストレス、食生活に関するインタビュー調査. 第54回日本神経学会. 東京, 5.29, 2013
- 4) 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 tocilizumab の臨床効果の検討. 第54回日本神経学会. 東京, 5.31, 2013
- 5) 中村雅一, 松岡貴子, 平川泰子, 山口広美, 小澤智子, 三宅幸子, 佐藤和貴郎, 荒木学, 林幼偉, 岡本智子, 小川雅文, 村田美穂, 荒浪利昌, 山村隆: 末梢血プラズマブラスト頻度の高い多発性硬化症の臨床的特徴. 第54回日本神経学会. 東京, 6.1, 2013
- 6) 荒木学, 松岡貴子, 荒浪利昌, 中村雅一, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆: 難治性 Neuromyelitis Optica に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab の臨床効果の検討. 第25回日本神経免疫学会学術集会. 下関, 11.27, 2013
- 7) 林幼偉, 三宅幸子, 山村隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の寛解維持を担う 'armoured Treg' の誘導: dominant epitope によるペプチドワクチンへの可能性. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.27, 2013
- 8) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆: 腸管の自己反応性 T 細胞は自己免疫を制御する. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.27, 2013
- 9) 大木伸司, ベン・レイバニー, 山村隆: 中枢神経系の炎症性自己免疫病態形成に関わる病原性 T 細胞群の解析. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.27, 2013
- 10) 松岡貴子, 千葉麻子, 荒浪利昌, 荒木学, 中村雅一, 三宅幸子, 山村隆: 視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体トシリズマブの免疫調節効果について. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.27, 2013
- 11) 中村雅一, 松岡貴子, 荒木学, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆: 再発寛解型多発性硬化症における抗 IL-6 受容体抗体治療の可能性. 第25回日本神経免疫学会学術集会. 下関, 11.27, 2013
- 12) 林幼偉, 村田美穂, 山村隆: 二次進行型多発性硬化症(SP-MS)に対する fingolimod (FTY720) の臨床効果と免疫学的活動性指標との関連. 第25回日本神経免疫学会学術集会, 下関. 11.27,

2013

- 13) 岡本智子, 林幼偉, 荒木学, 佐藤和貴郎, 村田美穂, 山村隆: 多発性硬化症患者に対するフィン
グリモド投与に関する検討. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会. 下関, 11.27, 2013
- 14) 中村雅一, 松岡貴子, 荒木学, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 荒浪
利昌, 山村隆: 再発寛解型多発性硬化症の病態における IL-6 依存性プラズマブラスト. 第 41
回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.28, 2013
- 15) 大木伸司, ベン・レイバニー, 山村隆: 病原性 IL-17 産生 T 細胞の NR4A2 発現維持に関わる細
胞間相互作用. 第 25 回日本神経免疫学会総会. 下関, 11.29, 2013
- 16) 門脇淳, 三宅幸子, 千葉麻子, 山村隆: 腸管のミエリン反応性 T 細胞は EAE を制御する. 第 25
回日本神経免疫学会学術集会. 下関, 11.29, 2013
- 17) 岡本智子, 村田美穂, 山村隆: 神経・筋疾患における免疫グロブリン療法の副作用に関する検討.
第 41 回日本臨床免疫学会総会. 下関, 11.29, 2013
- 18) 千葉麻子: 自己免疫疾患と MAIT 細胞. 第 41 回日本臨床免疫学会総会, 下関, 11.29, 2013
- 19) Raveney B. JE, Oki S, Yamamura T: Acute autoimmune inflammation of the central
nervous system is controlled by 2 waves of T cells: acute NR4A2-dependent and chronic
NR4A2-independent. 第 42 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 12.11, 2013
- 20) Nakamura M, Araki M, Lin Y, Sato W, Miyake S, Aranami T, Yamamura T: Multiple
sclerosis patients with an increased plasmablast frequency may respond to IL-6R blocking
therapy. 第 42 回日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 12.11, 2013
- 21) Chiba A, Tamura N, Yamamura T, Takasaki Y, Miyake S: Reduced cell proliferation and
enhanced cell death of MAIT cells in systemic lupus erythematosus. 第 42 回日本免疫学会総
会・学術集会. 千葉, 12.11, 2013
- 22) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T: Auto-reactive T cells in the gut regulate
autoimmunity. 第 42 回日本免疫学会総会・学術集会, 千葉, 12.12, 2013
- 23) Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamamura T, Miyake S: IL-34 induces differentiation of
microglia-like cells from bone marrow lineage-negative cells and monocytes. 第 42 回日本免
疫学会総会・学術集会. 千葉, 12.11, 2013
- 24) Shimano K, Satoh M, Okuno H, Suzan G, Miyake S, Yamamura T, Ogura H, Iwabuchi K:
Atherosclerotic lesion development in MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第 42 回日本免
疫学会総会・学術集会. 千葉, 12.11, 2013
- 25) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs
sustainable regulation of a model of multiple sclerosis: autoimmune vaccination. 第 42 回
日本免疫学会総会・学術集会. 千葉, 12.12, 2013

(4) その他

- 1) 山村隆: 多発性硬化症 研究と臨床の動向. つくば MS フォーラム. つくば, 4.10, 2013
- 2) 山村隆: MS/NMO 治療研究の最新動向. ランチョンセミナー. 第 54 回日本神経学会, 東京,
5.30, 2013
- 3) 山村隆: MS/NMO 治療研究の最新動向. 神奈川県西部 MS フォーラム. 厚木, 7.18, 2013
- 4) 山村隆: 首都圏 MS 専門医師の会. 東京, 7.26, 2013
- 5) 山村隆: 多発性硬化症の診療. 名古屋. 10.10, 2013

- 6) 山村 隆：多発性硬化症 研究と治療の最新動向．神戸多発性硬化症講演会．神戸，10.24, 2013
- 7) 山村 隆：多発性硬化症：診療と研究の最前線．第22回なにわ脳神経内科懇話会（なにわ会）．大阪，10.26, 2013
- 8) 山村 隆：多発性硬化症の診療．津，2.21, 2014
- 9) 山村 隆：多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療：現状と将来．第3回日本多発性硬化症協会市民公開講演会．東京，3.17, 2014
- 10) 大木伸司：慢性炎症の謎をさぐる - 病態の多様性の観点から -．第10回多発性硬化症／視神経脊髄炎フォーラム．東京，12.8, 2013
- 11) 佐藤和貴郎：多発性硬化症－脳の中の免疫－．「免疫ふしぎ未来 2013」日本科学未来館，東京，8.10, 2013
- 12) 林 幼偉：A case of NMO with a severe complication of intractable tongue ulceration (難治性舌潰瘍を合併した NMO の一例)．MS 仙台カンファレンス 2013. 仙台，7.13, 2013
- 13) 林 幼偉，岡本 智子，佐藤 和貴郎，荒木 学，山村 隆：実臨床におけるフィンゴリモドの使用経験；第10回 MS フォーラム．東京，12.8, 2013
- 14) 林 幼偉：MS・NMO について．全国多発性硬化症友の会医療相談会．東京，11.23, 2013
- 15) 中村雅一：治療が効く人と効かない人の違い．第10回多発性硬化症／視神経脊髄炎フォーラム，東京，12.8, 2013
- 16) 中村雅一，松岡貴子，荒木 学，佐藤和貴郎，林 幼偉，岡本智子，村田美穂，三宅幸子，荒浪利昌，山村 隆：再発寛解型多発性硬化症の病態におけるプラズマプラスト．第3回日本多発性硬化症協会 市民公開講演会．東京，3.16, 2014

3. 班会議発表

- 1) 山村隆，佐藤和貴郎，池口亮太郎，岡本智子：慢性炎症性脱髄性多発神経炎における CCR5+CCR6+ ヘルパー T 細胞の役割に関する研究．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班．平成 25 年度班会議．東京，12.9, 2013
- 2) 三宅幸子，山村隆，佐藤和貴郎，松岡貴子，岡本智子：慢性炎症性脱髄性多発神経炎における自然リンパ球の役割に関する研究．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班．平成 25 年度班会議．東京，12.9, 2013
- 3) 中村雅一，松岡貴子，荒木学，林幼偉，佐藤和貴郎，岡本智子，村田美穂，三宅幸子，荒浪利昌，山村隆：末梢血プラズマプラスト頻度測定による再発寛解型多発性硬化症の病態分類．精神・神経疾患研究開発費 精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究班．平成 25 年度班会議．東京，1.10, 2014
- 4) 岡本智子，佐藤和貴郎，池口亮太郎，山村隆，村田美穂：パーキンソン病におけるバイオマーカーの探索．精神・神経疾患研究開発費 精神・神経疾患のバイオマーカーの探索と臨床応用に関する研究班．平成 25 年度班会議．東京，1.10, 2014
- 5) 能登大介，荒木 学，佐藤和貴郎，岡本智子，村田美穂，三宅幸子，山村 隆：多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班．平成 25 年度班会議．東京，1.22, 2014
- 6) 松岡貴子，千葉麻子，荒浪利昌，荒木学，中村雅一，佐藤和貴郎，三宅幸子，山村隆：視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体抗体モノクローナル抗体トシリズマブの免疫調節効果につい

て、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班、平成 25 年度班会議、東京、1.22, 2014

- 7) 中村雅一、松岡貴子、荒木学、林幼偉、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆：末梢血プラズマプラスト頻度の高い再発寛解型多発性硬化症の病態検討。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班、平成 25 年度班会議、東京、1.23, 2014
- 8) 山村隆、松岡貴子、千葉麻子、荒浪利昌、荒木学、中村雅一、佐藤和貴郎、三宅幸子：視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの免疫調節効果について。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班、平成 25 年度班会議、名古屋、1.24, 2014
- 9) 中村雅一、松岡貴子、荒木学、佐藤和貴郎、林幼偉、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆：再発寛解型多発性硬化症におけるプラズマプラストに関する研究。厚生労働科学研究費補助金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班、平成 25 年度班会議、東京、3.13, 2014
- 10) 佐藤和貴郎、荒浪利昌、千原典夫、松岡貴子、池口亮太郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村隆：慢性炎症性脱髄性多発神経炎の病態と治療に関する研究。厚生労働科学研究費補助金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班、平成 25 年度班会議、東京、3.13, 2014

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）。

厚生労働省（国立保健医療科学院）／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（H 24 - 難治等（難） - 一般 - 007） 代表：山村隆

厚生労働省／創薬基盤推進研究事業

- ドラッグ・リポジショニングによる視神経脊髄炎（NMO）の治療薬開発に関する研究（H 25 - 創薬一般 - 004） 代表：山村隆

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

- 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（25 - 4）主任：山村隆

文部科学省（独立行政法人日本学術振興会）／科学研究費補助金

- 基盤研究（S）多発性硬化症と腸内細菌・腸管免疫の関連に関する研究（24229006）
代表：山村隆
- 基盤研究（B）腸内細菌依存性制御細胞による自己免疫制御に関する研究（23390261）
代表：三宅幸子

文部科学省（独立行政法人日本学術振興会）／学術研究助成基金助成金

- 基盤研究（C）自己免疫疾患の炎症病態形成・維持に関わる細胞間相互作用の研究（24590108）
代表：大木伸司
- 基盤研究（C）アクアポリン 4 抗体陰性視神経脊髄炎の診断および治療法開発に関する研究（24591285） 代表：荒浪利昌
- 基盤研究（C）多発性硬化症の寛解維持を担う多能的制御性 T 細胞の誘導と自己免疫ワクチン

への適応 (25461301) 代表：林幼偉

NPO法人日本多発性硬化症協会

■ 平成25年度調査研究助成 再発寛解型多発性硬化症の病態分類マーカー，及び治療標的としてのプラズマブラストの解析 代表：中村雅一

受賞（学会賞）

荒木学

Investigator Award. Pan-Asian Committee for Multiple Sclerosis 2013 (PACTRIMS 2013)

林幼偉

日本臨床免疫学会 優秀演題賞

中村雅一

日本臨床免疫学会 優秀演題賞

日本神経免疫学会 若手奨励賞

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)	花岡健二郎, 杉山徹, 土屋幸弘, 平田結喜緒
(流動研究員)	福岡聖之, 豊福優希子
(科研費研究員)	高橋理貴
(研究助手)	木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子
(研 究 生)	小池伸

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ンペータシンテース (CBS) と、NMDA 受容体を活性化し、記憶のモデルとして知られている LTP の誘導を促進することから、神経伝達修飾物質としての H_2S を 1996 年に提案し、翌 97 年にはもう 1 つの生産酵素シスタチオ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 より顕著に高く、腎臓を虚血再還流障害から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, 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., 2013)。さらに H_2S 合成酵素 cystathionine γ -lyase (CSE) の活性が Ca^{2+} によって制御されていることを明らかにした。(Biochem Biophys. Res. Commun., 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、多重重複変異に起因する疾患に対してその原因遺伝子の異常発現を正常化する RNAi ノックダウンの実現を目指し、その特殊な 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を行った。その成果については、国内外の学会で報告を行った。さらに、疾患に関連するマイクロ RNA の探索も行い疾患の発病に関与するマイクロ RNA 候補を見出した。

Ⅲ. 社会活動

1. 6月に開催担当する The 3rd International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine (<http://www.aeplan.co.jp/h2s2014/>)へは、上原財団、内藤財団、日本万国博覧会記念基金、東京生化学研究会、薬学研究奨励財団などから助成を受けることが決定した（木村英雄）
2. 日本薬理学会学術評議員及びNO学会評議員として学会を推進（木村英雄）
3. The Open Journal of Nitric Oxide の Editorial Advisory Board Member
4. 学術雑誌の査読（木村英雄）
5. European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide の国際学会組織委員（木村英雄）
6. International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine の国際学会組織委員（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) Shibuya N, Koike S, Tanaka M, Ishigami-Yuasa M, Kimura Y, Ogasawara Y, Fukui K, Nagahara N, Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nat. Commun.* 4, 1366, 2013.
- 2) Kimura Y, Mikami Y, Osumi K, Tsugane M, Oka J-I, Kimura H. Polysulfides are possible H₂S-derived signaling molecules in rat brain. *FASEB J.* 27, 2451-2457, 2013.
- 3) Koike S, Ogasawara Y, Shibuya N, Kimura H, Ishii K. Polysulfide exerts a protective effect against cytotoxicity caused by t-buthylhydroperoxide through Nrf2 signaling in neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 587, 3548-3555, 2013.
- 4) Mikami Y, Shibuya N, Ogasawara Y, 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) Ogasawara Y, Hirokawa T, Matsushima K, Koike S, Shibuya N, Tanabe S, Ishii K: A novel method for the analysis of 3-mercaptopyruvate using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 931, 56-60, 2013.
- 6) Takahashi M, Chiyo T, Okada T, and Hohjoh H. Specific inhibition of tumor cells by oncogenic EGFR specific silencing by RNA interference. *PLOS ONE*, 8(8): e73214. 2013.
- 7) Hohjoh H. Disease-causing allele-specific silencing by RNA interference. *Pharmaceuticals*, 6: 522-535. 2013.
- 8) Kabuta T, Mitsui T, Takahashi M, Fujiwara Y, Kabuta C, Konya C, Tsuchiya Y, Hatanaka Y, Uchida K, Hohjoh H, and Wada K. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) acts as novel potentiator of cyclin-dependent kinases to enhance cell proliferation, independent of its hydrolase activity. *J Biol Chem*, 288: 12615-12626. 2013.

- 9) Shin M, Ohte S, Fukuda T, Sasanuma H, Yoneyama K, Kokabu S, Miyamoto A, Tsukamoto S, Hohjoh H, Jimi E, and Katagiri T. Identification of a novel bone morphogenetic protein (BMP)-inducible transcript, BMP-inducible transcript-1, by utilizing the conserved BMP-responsive elements in the Id genes. J Bone Miner Metab, 31: 34-43. 2013.

(2) 総 説

- 1) Shibuya N, Kimura H. Production of hydrogen sulfide from D-cysteine and its therapeutic potential. Frontiers in Endocrinology 4, article 87, 2013.
- 2) Ingenbleek Y, Kimura H. Nutritional essentiality of sulfur in health and disease. Nutr. Rev. 71, 413-432, 2013.
- 3) Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system. Neurochem. Int. 63, 492-497, 2013.

(3) 著 書

- 1) Kimura H. Hydrogen sulfide –mediated cellular signaling and cytoprotection. In Hydrogen Sulfide and its Therapeutic Applications. Edited by Hideo Kimura. pp 181-202, 2013. Springer Wien Heidelberg New York Dordrecht London.
- 2) Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. Antioxid. Redox Signal. 20, 783-793, 2014.
- 3) Kimura H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. Nitric Oxide: Biol. Chem. in press.
- 4) 北條浩彦：序章. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp3, 2013.
- 5) 北條浩彦：基本編 1, リアルタイム PCR の原理. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp14-21, 2013.
- 6) 北條浩彦：基本編 2, リアルタイム PCR の定量法. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp22-30, 2013.
- 7) 北條浩彦：基本編 10, プライマー / プロブの設計の手順②. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp72-74, 2013.
- 8) 北條浩彦：実践編第 II 章 7, マイクロ RNA(miRNA) の cDNA 合成. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp129-133, 2013.
- 9) 高橋理貴, 北條浩彦：実践編第 II 章 8, 新規バイオマーカーを探す (加齢老化と関連する miRNA を例に). 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp134-140, 2013.
- 10) 高橋理貴, 北條浩彦：実践編第 III 章 12, SNP ハプロタイプを判定する (ハンチンチン遺伝子を例に). 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp167-174, 2013.
- 11) 北條浩彦：次世代編 1, デジタル PCR の原理と応用. 原理からよくわかるリアルタイム PCR 完全実験ガイド (編集：北條浩彦), 羊土社, 東京, pp214-221, 2013.

2. 学会発表

(1) 国際学会

- 1) Kimura H. Open Plenary: Physiological function of hydrogen sulfide and beyond. The 2nd European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide, Sept. 8-11th 2013, Exeter, UK. 招待講演
- 2) Kimura H. H₂S production from D-cysteine and polysulfides as H₂S-derived signaling molecules. The 13th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. October 5-7, 2013, Galvestone, USA. 招待講演
- 3) Takahashi M., Suzuki M., Fujikake N., Murata M., Wada K., Nagai Y., and Hohjoh H. A corrective gene silencing by RNA interference to control over-expressed SNCA. 63rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, MA, USA, Oct.23, 2013.

(2) フォーラム

- 1) 木村英雄:生理活性物質としての硫化水素 (H₂S) 第9回 Heme Oxytenase 研究フォーラム, 京都, August 30, 2013. 特別講演
- 2) 木村英雄:硫化水素 (H₂S) の生合成と機能 第24回フォーラム イン ドージン 生体硫化水素 (bioH₂S) –原始環境が用意したシグナル分子– 熊本, November 15, 2013. 招待講演
- 3) 北條浩彦:「バイオマーカーとしてのマイクロRNAの利用」特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム第54回ワーキンググループ会議、新宿マインズタワー (株) アピスタ セミナールーム, 東京, 3.25, 2013.

(3) 一般学会

- 1) Kimura H., Mikami Y., Shibuya N., Ogasawara Y. Regulation of H₂S production by cystathionine gamma-lyase by calcium. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto.
- 2) Shibuya N., Koike S., Tanaka M., Ishigami-Yuasa M., Kimura Y., Ogasawara Y., Fukui K., Nahahara N., Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto.
- 3) Kimura Y., Mikami Y., Osumi K., Tsugane M., Oka J-I., Kimura H. Signaling mechanism of hydrogen sulfide in astrocytes. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto.
- 4) Kimura Y., Mikami Y., Osumi K., Tsugane M., Oka J-I., Kimura H. Polysulfides are possible H₂S-derived signaling molecules in rat brain. 第86回日本生化学会大会, 横浜, Sept. 11, 2013.
- 5) 渋谷 典広, 小池 伸, 湯浅 (石上) 磨里, 田中 真紀子, 木村 由佳, 小笠原 裕樹, 福井 清, 永原 則之, 木村 英雄:生理活性物質 H₂S の新規生産経路. 第36回日本分子生物学会年会, 神戸, Dec.5, 2013.
- 6) Kimura Y., Mikami Y., Osumi K., Tsugane M., Oka J-I., Kimura H. Polysulfides are potential H₂S -derived signaling molecules that activate TRPA1 channels in rat brain. 第87回日本薬理学会年会 仙台, March 3, 2014.
- 7) Kimura H., Mikami Y., Shibuya N., Kimura Y., Nagahara N., Yamada M. Hydrogen sulfide protects retina from light-induced degeneration. 第87回日本薬理学会年会 仙台, March 3, 2014.

- 8) Shibuya N, Koike S, Ishigami-Yuasa M, Tanaka M, Kimura Y, Ogasawara Y, Fukui K, Nagahara N, Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. 第 87 回日本薬理学会年会 仙台, March 4, 2014.
- 9) 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. 日本薬学会第 134 年会, 熊本, March 28, 2014
- 10) 高橋理貴, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 村田美穂, 和田圭司, 永井義隆, 北條浩彦. (2013) 「野生型 α - シヌクレイン過剰発現に対する遺伝子発現量補正型 RNAi 誘導法の確立と有効性評価」 第 36 回日本分子生物学会大会, 神戸, 12.3, 2013.
- 11) 古谷博和, 菅原三和, 渡邊暁博, 荒畑創, 笹ヶ迫直一, 藤井直樹, 高橋理貴, 北條浩彦, 江良 択実. (2013) 「進行性骨化性線維異形成症の iPS 細胞を用いたアレル特異的 RNAi(ASP-RNAi) と薬剤スクリーニング」 第 54 回日本神経学会学術大会総会, 東京国際フォーラム(東京), 6.1, 2013.

特 許

国際出願「D-システインを有効成分として含有する硫化水素産生誘導剤」
PCT/J P 2 0 1 3 / 0 0 4 4 2 8 (木村英雄, 渋谷室長)

受託研究契約

同仁化学研究所と受託研究契約を締結した(木村英雄)。

V. 競争的研究費獲得状況

日本学術振興会 科学研究費補助金 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)

日本学術振興会 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)

日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究

「iPS 細胞と RNAi を用いた新規解析戦略の確立とそれを用いた HTT 遺伝子機能探索」北條浩彦(研究代表)

公益財団法人薬理研究会研究助成金

「硫化水素の生産経路を利用した腎疾患治療薬の開発に関する研究」渋谷典広(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。今年度の画期的な成果として、最も臨床に近いとされてきた、アンチセンス・モルフォノを用いたエクソン・スキッピングについて、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、平成 25 年夏からセンター病院で医師主導治験として早期探索的臨床試験を開始できた。大変、幸いなことに、平成 26 年 4 月の時点まで安全に経過しているので、今後の発展を期したい。

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。平成 26 年 3 月 31 日をもって室長の岡田が退任し、4 月 1 日、日本医科大学の教授に就任した。信州大学と東京農工大学からの学生並びに企業からの外来研究員の派遣は、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
（併 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，亀谷修平，中村昭則，深田宗一郎，湯浅勝敏，横田俊文，尾方克久，廣實真弓，古庄知己，小林正典
（流 動 研 究 員）	齊藤 崇，Janek HYZEWICZ，伊藤尚基
（科 研 費 研 究 員）	岡田浩典，喜納裕美，倉岡睦季，千代智子，湯野栄子，笠原優子（25.9.1 ～）
（科 研 費 研 究 補 助 員）	小川理恵，嶋崎喜代子（～ 25.10.31）
（学 振 研 究 員）	笠原優子（～ 25.8.31）
（外 来 研 究 員）	谷端 淳，田中克尚，渡辺直樹，中川慎一郎，田山 学（25.12.1 ～）
（外 来 研 究 補 助 員）	江沼裕子（～ 25.5.31），佐藤亜耶（25.5.28 ～ 25.10.11），成田麻子（25.8.27 ～），石川繭子（26.1.1 ～ 26.2.28）
（センター研究補助員）	中川良子
（センター研究助手）	森 智子，阿部千佳，清水基子（～ 25.10.31），和氣優子（25.11.26 ～）
（科 研 費 事 務 助 手）	清水基子（25.11.1 ～）
（研 究 生）	木村公一，有村純暢，福田正裕，林地のぞみ，弓削田直子，坂 翔太，増田千明，奥山明日香（25.6.25 ～）（以上，研究生）積田奈々，北沢史織（25.7.1 ～ 25.8.2）（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 スキップ早期探索的臨床試験を医師主導治験として、センター病院

で開始した。一方で、アンチセンス・オリゴヌクレオチドが筋線維に取り込まれる分子機構について明らかにした論文を Hum Mol Genet 誌に発表することができた。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、間葉系幹細胞の応用も含めて筋ジストロフィーマウスと筋ジストロフィー犬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、iPS 細胞から筋細胞を誘導する方法を確立する必要がある。我々は平成 24 年度から疾病特異的 iPS 細胞を活用した難病研究に分担機関として加わることができたが、平成 25 年度からは、「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発」として技術開発個別課題に採用された。また、この採択に伴ってクラスター研究棟に iPS 細胞ラボを開設するための準備を進めたことが特筆される。

2. 病態・治療モデルとしての筋ジストロフィー犬の確立

筋ジストロフィー犬は呼吸開始前の横隔膜では、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ことを Scientific Reports 誌に発表することができた。今後、筋ジストロフィーの治療法を確立するためには、最適の分子マーカーを得ることが不可欠であり、microRNA を含めて発展が期待されている。

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

昨年度、Nature Medicine 誌に発表した神経型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は、大きな注目を集め、内外の研究集会から招待を受けた。今年度、IP₃ 受容体の関与に関しても新たなデータを得ることができたので、今後の発展を望む。

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行った。

1. 筋ジストロフィー研究に関する貢献

- (1) 国立精神・神経医療研究センター研究開発費による研究班である「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」班を新たに組織し、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」の第 50 回記念大会に出席し、特別講演を行った他、北海道における筋ジストロフィー診療の拠点病院である八雲病院を訪問して講演を行い、患者さんと交流の機会をもった。

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

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)、オランダが中心の筋ジストロフィー親と患者の会 (DPP)、Medical Research Council (英国)、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務めた他、新たに創刊された online journal である J. Neuromuscular Diseases の Associate editor に就任した。

3. 国際共同研究

TREAT-NMD ならびに Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) との連携を継続した他, Oxford 大学を訪問し, 将来的に連携を行なうための基盤が形成されたと考えている. 一方, ピエール・マリー・キュリー大学との連携に関しては, 次回のワークショップを 2015 年にパリで開催するべく準備を進めた.

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Morita H, Nakajima T, Ozawa T, Aida I, Yonemochi Y, Higuchi S, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Ishihara T, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Yatomi Y, Nagai R, Komuro I: Prognostic impact of left ventricular noncompaction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy - Prospective multi-center cohort study. *Int J Cardiol* 168: 1900-1904, 2013
- 2) Rayavarapu S, Coley W, Cakir E, Jahnke V, Takeda S, Aoki Y, Grodish-Dressman H, Jaiswal JK, Hoffman EP, Brown KJ, Hathout Y, Nagaraju K: Identification of disease specific pathways using in vivo SILAC proteomics in dystrophin deficient mdx mouse. *Mol Cell Proteomics* 12: 1061-1073, 2013
- 3) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Capsaicin mimics mechanical load-induced intracellular signaling events: Involvement of TRPV1-mediated calcium signaling in induction of skeletal muscle hypertrophy. *Channels (Austin)* 7: 221-224, 2013
- 4) Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Fukada SI, Hozoji-Inada M, Chiyo T, Kuga A, Matsuo M, Sato K, Yamaguchi M, Ito T, Ohtsuka Y, Katanosaka Y, Miyagoe-Suzuki Y, Naruse K, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T: Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Hum Mol Genet* 22: 3003-3015, 2013
- 5) Oana K, Oma Y, Suo S, Takahashi MP, Nishino I, Takeda S, Ishiura S: Manumycin A corrects aberrant splicing of Clcn1 in myotonic dystrophy type 1 (DM1) mice. *Sci Rep* 3: 2142, 2013
- 6) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-kasahara Y, Baba Y, Watanabe S, Takeda S, Okada T: Robust Long-term Transduction of Common Marmoset Neuromuscular Tissue With rAAV1 and rAAV9. *Mol Ther Nucleic Acids* 2: e95, 2013
- 7) Nakamura A, Kobayashi M, Kuraoka M, Yuasa K, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Initial Pulmonary Respiration Causes Massive Diaphragm Damage and Hyper-CKemia in Duchenne Muscular Dystrophy Dog. *Sci Rep* 3: 2183, 2013
- 8) Aoki Y, Nagata T, Yokota T, Nakamura A, Wood MJ, Partridge T, Takeda S: Highly efficient in vivo delivery of PMO into regenerating myotubes and rescue in laminin- α 2 chain-null congenital muscular dystrophy mice. *Hum Mol Genet* 22: 4914-4928, 2013
- 9) Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S: Prednisolone improves walking in Japanese

Duchenne muscular dystrophy patients. J Neurol 260: 3023-3029, 2013

- 10) Ishibashi H, Motohashi H, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Ultra-sound-guided non-surgical embryo collection in the common marmoset. Reproductive Biology 13: 139-144, 2013
- 11) Ishibashi H, Motohashi H, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Efficient embryo transfer in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) with a reduced transfer volume: a non-surgical approach with cryo-preserved late-stage embryos. Biol Reprod 88: 115, 2013
- 12) Echigoya Y, Lee J, Rodrigues M, Nagata T, Tanihata J, Nozohourmehrabad A, Panesar D, Miskew B, Aoki Y, Yokota T: Mutation types and aging differently affect revertant fiber expansion in dystrophic mdx and mdx52 mice. PLoS One 8: e69194, 2013
- 13) Re DB, Le Verche V, Yu C, Amoroso MW, Politi KA, Phani S, Ikiz B, Hoffmann L, Koolen M, Nagata T, Papadimitriou D, Nagy P, Mitsumoto H, Kariya S, Wichterle H, Henderson CE, Przedborski S : Necroptosis Drives Motor Neuron Death in Models of Both Sporadic and Familial ALS. Neuron 81: 1001-1008, 2014

(2) 著 書

- 1) 永田哲也, 武田伸一: エクソン・スキップ. 筋疾患診療ハンドブック, 中外医学社, pp187-191, 2013
- 2) 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, pp429-440, 2013

(3) 総 説

- 1) 伊藤尚基, 武田伸一: 神経型一酸化窒素により誘起される TRPV1 を介した Ca^{2+} シグナルは骨格筋肥大を促進する. 月刊実験医学 31: 901-904, 2013
- 2) 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 筋疾患へのサテライト細胞の利用. 生体の科学 64: 162-167, 2013
- 3) Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Molecular basis of muscle hypertrophy and atrophy: potential therapy for muscular dystrophy. J Sports Med Phys Fitness 2: 179-184, 2013
- 4) Saito T, Ishigaki K, Murakami T, Sato T, Kajino S, Takeda S, Osawa M: Identification of a Duplication Breakpoint in the DMD Gene Using Array Comparative Genomic Hybridization. Journal of Tokyo Women's Medical College 83: E20-E24. 2013
- 5) 齊藤 崇, 武田伸一: 選択的スプライシングを調節するアンチセンス医薬品の開発について. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45: 23-32, 2014
- 6) Okada T, Takeda S: Current Challenges and Future Directions in Recombinant AAV-Mediated Gene Therapy of Duchenne Muscular Dystrophy. Pharmaceuticals (Basel) 6: 813-836, 2013

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療法開発のストラテジー．次世代医薬「核酸医薬」創出に向けたストラテジー，東京，4.26, 2013
- 2) Takeda S: Exon Skipping Approach to Duchenne Muscular Dystrophy. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC)Scientific Meeting, Xian,China, 6.7, 2013
- 3) 武田伸一：筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬品の開発．第29回日本DDS学会学術集会，京都，7.4, 2013
- 4) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新しい治療薬を目指して．第9回医学生・若手医師のための小児科診療最前線～新生児医療から高度先端医療・移植医療まで～，大阪，7.6, 2013
- 5) Takeda S: The molecular mechanism of muscle hypertrophy; roles of nNOS/NO, peroxynitrite and TRPV1. EMC 2013 42nd European Muscle Conference, Amsterdam, Netherland, 9.21, 2013
- 6) Takeda S: Exploratory Study of Exon 53 Skipping Drug NS-065/NCNP-01 in Duchenne Muscular Dystrophy. Action Duchenne 12th International Conference, London, UK, 11.8, 2013
- 7) Takeda S: The molecular mechanism of muscle hypertrophy; roles of TRPV1. The 91st Annual meeting of the physiological Society of Japan, Kagoshima, Japan, 3.17, 2014

(2) 国際学会

- 1) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Effective Transduction of Connon Marmoset with rAAV1 and 9 To Generate NHP Model of Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
- 2) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S: Engraftment of Mesenchymal Stromal Cells That Can Differentiate To Form Myogenic Cells Is Enhancedby Expressing IL-10 in Dog with Duchenne Muscular Dystrophy.American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
- 3) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Immune Tolerance Induction in Canine X-Linked Muscular Dystrophy with Trans-Placental rAAV9-Microdystrophin Transduction. American society of gene & cell therapy 16th Annual meeting, Salt Lake City, Utah, 5.16, 2013
- 4) Ito N, Kudo A, Suzuki Y, Urs T Ruegg , Takeda S : Activation of calcium signalling through TRPV1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. EMBO Workshop Molecular mechanisms of muscle growth and wasting in health and disease, Ascona, Switzerland, 9.18, 2013
- 5) Imamura M, Takada S: Analysis of Interaction of WWP1 E3 Ubiquitin Protein Ligase with Dystrophin-Associated Glycoproteins. The 2013 ASCB Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, USA, 12.17, 2013

(3) 一般学会

- 1) 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の経験. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 4.19, 2013
- 2) 笠原優子, 喜納裕美, 千代智子, 岡田浩典, 岡田尚巳, 武田伸一: 骨髄間質細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞移植治療法の基盤研究. 第 34 回日本炎症・再生医学会, 京都, 7.3, 2013
- 3) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Generation of muscular dystrophy NHP model with rAAV 1 and 9-mediated transduction of common marmoset. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
- 4) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Okada T, Takeda S: Anti-inflammatory therapeutic approach using multipotent mesenchymal stromal cells for the treatment of duchenne muscular dystrophy. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
- 5) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Immune tolerance induction by transplacental transmission of rAAV-microkystrophin in canine X-linked muscular dystrophy. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
- 6) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: rAAV8/9-mediated muscle transduction with tracrilmus in non-human primates. 第 19 回日本遺伝子治療学会学術集会, 岡山, 7.4, 2013
- 7) 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_i を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 1 回 MatriCell フォーラム, 三重, 9.7, 2013
- 8) 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一: モルフォリノ・アンチセンス核酸が筋形質膜から取り込まれる機序についての検討. 第 14 回運動器科学研究会, 東京, 9.13, 2013
- 9) 坂 翔太, 笠原優子, 積田奈々, 山本和弘, 水本秀二, 千代智子, 谷端 淳, 三宅紀子, 岳 鳳鳴, 小林身哉, 中山 淳, 佐々木克典, 福岡義光, 松本直通, 菅原一幸, 野村義宏, 古庄知己, 武田伸一, 岡田尚巳: デルマタン 4-O- 硫酸基転移酵素 1 欠損型エーラスダンロス症候群モデルマウスの病態解析. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9.13, 2013
- 10) 金川 基, 游 智傑, 伊藤千代美, 深田宗一朗, 千代智子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一, 戸田達史: 2 種類のフクチン欠損マウス用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療. 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 9.13, 2013
- 11) 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD_i を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 156 回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 9.21, 2013
- 12) 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: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明. 第 68 回日本体力医学会, 東京, 9.21, 2013
- 13) 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) により誘起される Ca²⁺ シグナルが筋肥大を促進する. 第 68 回日本体力医学会大会, 東京, 9.22, 2013
- 14) 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca²⁺ シグナルが筋肥大を促進する. 日本生理人類学会第 69 回大会, 京都, 10.27, 2013

- 15) 古庄知己, 岳 鳳鳴, 坂 翔太, 積田奈々, 笠原優子, 岡田尚巳, 水本秀二, 小林身哉, 中山 淳, 三宅紀子, 野村義宏, 江良沢実, 簗持 淳, 石川真澄, 涌井敬子, 福嶋義光, 松本直通, 菅原一幸, 佐々木克典, 武田伸一: デルマタン 4-O- 硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) の疾患モデルの構築と検証. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会, 仙台, 11.20, 2013
- 16) 清水玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方克久, 玉浦明美, 武田伸一: 筋ジストロフィー臨床試験ネットワークの患者登録制度と連携した研究支援. 日本人類遺伝学会 第 58 回大会, 仙台, 11.22, 2013
- 17) 永田哲也, 齊藤 崇, 清水玲子, 小牧宏文, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 第 31 回日本神経治療学会総会, 東京, 11.22, 2013
- 18) 伊藤尚基, 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. 第 36 回分子生物学会, 神戸, 12.4, 2013
- 19) 木村 円, 林 由起子, 中村治雅, 森 まどか, 竹内美実, 米本直裕, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 希少疾患レジストリー: 国際協調と臨床開発における役割 -Remudy の現状と目指すもの. 第 34 回 日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.6, 2013
- 20) 玉浦明美, 太幡真紀, 清水玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方克久, 中込和幸, 武田伸一: 疾患レジストリーと連携した臨床試験ネットワーク事務局における CRC の役割. 第 34 回 日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.4, 2013
- 21) 掛井基徳, 永瀬 香, 立石智則, 武田伸一: 電子申請システムを用いた倫理申請課題の年次・終了報告管理. 第 34 回 日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 12.4, 2013
- 22) 鈴木友子: NO (一酸化窒素) は骨格筋の肥大及び委縮の制御因子である. 日本体力医学会「第 30 回筋肉の会」, 東京, 9.20, 2013

(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 25 年度国立精神・神経医療研究センター病院新採用者オリエンテーション, 東京, 4.1, 2013
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療の最前線. 国際医療福祉大学大学院公開講座乃木坂スクール, 東京, 4.24, 2013
- 3) 武田伸一: 筋ジストロフィーの新しい治療へ. 一般社団法人 日本筋ジストロフィー協会 創立 50 周年記念大会 (第 50 回全国大会) 記念講演, 東京, 5.19, 2013
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療の開発を目指して. 東大教養学部全学自由研究ゼミナール「生命科学の現在」, 東京, 5.22, 2013
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療法の開発 —筋萎縮と筋肥大の新たな分子機構を巡って. 2013 年東大医科研大学院セミナー テーマ【疾患のシグナル伝達とトランスレーショナルリサーチ】. 東京, 5.27, 2013
- 6) 武田伸一: 核酸医薬品の開発, 薬物複合体合成技術. (独) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター「バイオ医薬品等の次世代医薬品, 生産技術に関するワークショップ」, 東京, 7.18, 2013
- 7) 武田伸一: 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) で精神や神経の病気は, どこまで克服できるのか? 世界脳週間 2013 レクチャー&ラボツアー「脳の科学の最前線」, 東京, 7.20, 2013

- 8) 武田伸一：難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発。再生医療実現拠点ネットワークプログラム 拡大運営委員会，東京，8.26, 2013
- 9) 武田伸一：アンチセンス核酸医薬による神経筋疾患の治療。みずほインベストメントコンファレンス東京，東京，9.10, 2013
- 10) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療法の開発－骨格筋の萎縮と肥大の新たな分子機構を中心として。武田薬品工業株式会社先端科学研究所 講演会，神奈川，9.30, 2013
- 11) 武田伸一：難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発。再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題 平成 25 年度第 1 回運営委員会，東京，10.23, 2013
- 12) 喜納裕美，笠原優子，岡田浩典，弓削田直子，千代智子，増田千明，岡田尚巳，武田伸一：AAV ベクターを用いた DMD に対する遺伝子治療と免疫寛容誘導。第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 13) 倉岡睦季，木村 円，永田哲也，岡田尚巳，今村道博，武田伸一：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。第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 14) 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：Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin の機能的役割の解明。第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 15) Janek HYZEWICZ，倉岡睦季，谷端 淳，伊藤尚基，鈴木友子，武田伸一：Proteomic and carbonylation profile analysis of mdx mouse skeletal muscle following light endurance exercise. 第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 16) 伊藤尚基，Urs T Ruegg，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 Ca²⁺ シグナルが筋肥大を促進する。第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 17) 金川 基，游 智傑，伊藤千代美，深田宗一郎，千代智子，鈴木友子，小林千浩，岡田尚巳，武田伸一，戸田達史：2 種類のフクチン欠損マウスを用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療。第 8 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会，有馬，11.2, 2013
- 18) 武田伸一，永田哲也：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。平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金における研究課題に係る実地調査，東京，11.13, 2013
- 19) 武田伸一：医薬品関連・薬事戦略相談を受けて 1 モルフォリノ核酸によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の治療。PMDA 薬事戦略フォーラム，東京，11.19, 2013
- 20) 武田伸一：成果目標と実績。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 細胞を活用した難病研究 成果報告会，東京，12.20, 2013
- 21) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療の時代へ。八雲病院 院内講演会，国立病院機構 八雲病院，函館，2.6, 2014
- 22) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療の時代へ。熊本大学神経内科 神経・骨格筋セミナー，熊本大学医学部附属病院，熊本，2.14, 2014
- 23) 武田伸一：H25 年度成果発表会の報告と H26 年度の計画。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 細胞を活用した難病研究 平成 25 年度骨格筋カンファレンス第 2 回，東京，2.18, 2014
- 24) 武田伸一：難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発。再生医療実現拠点ネットワークプログラム

ラム 技術開発個別課題 ヒアリング, 東京, 3.19, 2014

- 25) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する治療開発を目指した研究の進展. アステラス製薬研究本部内セミナー, 筑波, 3.27, 2014
- 26) 武田伸一: 筋ジストロフィー治療薬の開発. 第13回東大病院臨床試験セミナー, 東京, 3.28, 2014

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: エクソン・スキップに関する臨床試験の動向. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN) ワークショップ, 横浜, 7.27, 2013
- 2) 武田伸一: 国立精神・神経医療研究センターの取り組み 希少疾患の臨床開発. 平成24年度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 (臨床研究基盤整備推進研究事業) 「国民・患者への臨床研究・治験の普及啓発に関する研究」 (佐藤班) 班会議, 埼玉, 8.8, 2013
- 3) 清水玲子, 小牧宏文, 木村 円, 尾方克久, 玉浦明美, 武田伸一: 筋ジストロフィー臨床試験ネットワークセッション「この一年間の進捗状況報告: 施設選定」. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「筋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25年度班会議, 東京, 11.30, 2013
- 4) 金川 基, 游 智傑, 伊藤千代美, 深田宗一朗, 千代智子, 鈴木友子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一: 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の遺伝子異常と蛋白質/細胞病態および治療に関する研究~2種類のフクチン欠損マウスを用いた福山型筋ジストロフィーの病態解析と遺伝子治療. 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25年度班会議, 東京, 12.6, 2013
- 5) 武田伸一, 笠原優子, 喜納裕美, 倉岡陸季, 千代智子, 岡田浩典, 今川 究, 蘭田啓之, 立花克彦, 岡田尚巳: 骨髄間質細胞を応用したDMDに対する細胞移植治療の基盤研究. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」 (主任研究者: 武田伸一) 平成25年度班会議, 東京, 12.9, 2013
- 6) 深田宗一朗, Ma Yuran, 渡邊陽子, 大谷拓史, 村上 聡, 上住聡芳, 山元 弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋再生メカニズムに基づいた移植細胞創成技術の開発. 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25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」 (主任研究者: 武田伸一) 平成25年度班会議, 東京, 12.9, 2013
- 7) 上住聡芳, 深田宗一朗, 上住 円, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 間葉系前駆細胞の表現型の制御機構. 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25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」 (主任研究者: 武田伸一) 平成25年度班会議, 東京, 12.9, 2013
- 8) 武田伸一, 伊藤尚基, Urs T Ruegg, 鈴木友子: Ca^{2+} シグナルによって誘起される mTOR の活性化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25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」 (主任研究者: 武田伸一) 平成25年度班会議, 東京, 12.9, 2013
- 9) 二川 健, 安倍知己, 内田貴之, 下田いちか, 越智ありさ, 中尾玲子, 真板綾子, 平坂勝也, 近藤茂忠, 武田伸一: Unloading-mediated signal transduction in skeletal muscle. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013

- 10) 平坂勝也, 前田 翼, 坂下禎宏, 春名真理江, 真板綾子, 近藤茂忠, 谷山茂人, 橘 勝康, 武田伸一, 二川 健: 老化による筋萎縮のメカニズム: MuRF1 ノックアウトマウスを用いた解析を中心に. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.9, 2013
- 11) 鈴木 仁, 亀山俊樹, 齊藤 崇, 増田 智, 永田哲也, 前田 明, 武田伸一, 塚原俊文: DMD 遺伝子における稀少スプライシング産物の解析と治療法へのアプローチ. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 12) 関根光雄, 正木慶昭, 石井陽大, 山本恵士, 宮坂隆太, 岡庭夏己, 山田剛史, 大窪章寛, 清尾康志, 谷端 淳, 永田哲也, 武田伸一: 化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発ー塩基部位と糖部位を同時に化学修飾した 2'-O-MCE RNA を用いる筋ジストロフィー治療薬の開発ー. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 13) 武田伸一, 青木吉嗣, 横田俊文, 中村昭則, Terence Partridge, 永田哲也: モルフォリノ核酸が筋形質膜から取り込まれる機序の解明ー難治性筋・神経疾患に対する画期的核酸医薬品の開発を目指してー. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 14) 横田俊文, 越後谷裕介, Joshua Lee, Joshua Kim, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 青木吉嗣, William Duddy, Vincent Mouly, 武田伸一: ヒト DMD 遺伝子に対するエクソン 45-55 スキッピング. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 15) 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 16) 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 17) 武田伸一, 倉岡睦季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD₁ を用いた血清オステオポンチンの解析. (主任研究者:武田伸一)平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013
- 18) 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筋衛星細胞に対する G-CSF の作用機序の解明ー. 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 25-5「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.10, 2013

- 19) 武田伸一, 永田哲也, 齊藤 崇, 谷端 淳, 増田 智, 福田昂一, 清水玲子, 小牧宏文: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップによる早期探索的臨床試験. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費平成 25 年度筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
- 20) 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNAs を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発平成 25 年度費筋ジストロフィー合同班会議, 東京, 1.10, 2014
- 21) 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 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」(主任研究者: 荒木敏之) 平成 25 年度班会議, 東京, 12.19, 2013

4. 特 許

- 1) 武田伸一, 永田哲也, 他:「アンチセンス核酸」(日本新薬と共願) 2013 年 9 月 5 日出願 出願番号: 特願 2013-184193 (特願 2012-531987 の分割出願)
- 2) 岡田尚巳, 笠原優子, 武田伸一: 移植用幹細胞及びその製造方法 (MSC 調製方法と移植効率向上に関する特許) 特願 2013-108408, 2013 年 5 月 22 日出願

V. 競争的研究費獲得状況

研究費種目名 研究課題名 研究代表者または分担者氏名

・精神・神経疾患研究開発費

研究課題名「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発 (25-5)」
(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)

・成育医療研究開発費

研究課題名「成育疾患に対する再生医療に関する研究」(分担研究者 岡田尚巳)

・厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

研究課題名「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「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）
- ・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「国民・患者への臨床研究・治験の普及啓発に関する研究（H24－臨研基一般－ 004）」（研究分担者 武田伸一）
- ・厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
研究課題名「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム多施設共同医師主導治験準備研究班（H25－難治等（難）－一般－ 022）」（研究分担者 武田伸一）
- ・独立行政法人科学技術振興機構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 細胞を活用した難病研究
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（iPS052）」（分担機関代表 武田伸一）（分担研究者 鈴木友子）
- ・独立行政法人科学技術振興機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発個別課題
研究課題名「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発（SB001）」（研究代表者 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「細胞内 Ca^{2+} 濃度の制御による筋肥大促進機構の解明／新規筋萎縮予防治療法の開発（25282202）」（研究代表者 武田伸一）（研究分担者 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（学術研究助成基金助成金） 基盤研究 (C)
研究課題名「 $\alpha 1$ syntrophin 欠損マウスを用いた視神経脊髄炎の病態解析（23592593）」（研究分担者 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 (C)
研究課題名「アデノ随伴ウイルスを用いた筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の開

- 発（25461303）」（研究代表者 永田哲也）（研究分担者 岡田尚巳）（研究分担者 齊藤 崇）
- ・ 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「重複変異デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬品による新規治療法の開発（25460666）」（研究代表者 齊藤 崇）（研究分担者 武田伸一）（研究分担者 永田哲也）
 - ・ 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 若手研究 (B)
研究課題名「エクソン 45-55 を欠失した短縮型筋ジストロフィンの機能とその役割の解析（25860306）」（研究代表者 谷端 淳）
 - ・ 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と用いて、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 (～ 11.30), 武井智彦 (～ 12.31)
(研 究 員)	富岡郁夫
(流 動 研 究 員)	戸松彩花, 高山 修 (～ 10.15), 大屋知徹, Joachim Confais, 中林 円 (8.1 ～), 羽柴典子
(科 研 費 研 究 員)	Puentes Martinez Sandra Milena, 佐々木千香, 本橋秀之 (～ 10.31), 藤田尚子 (11.1 ～)
(科研費研究補助員)	Sidikejiang Wupuer, 藤田尚子 (8.1 ～ 10.31)
(センター研究助手)	三村京子, 耶雲幸子, 大谷暢子, 平野綾子, 野口麻里 (11.1 ～)
(客 員 研 究 員)	古江秀昌, 歌 大介, 中島 剛, 荻原直道, 井澤 淳 (6.1 ～), 五味裕章 (6.1 ～), 牛場潤一 (6.1 ～), 梅田達也 (9.1 ～), 武井智彦 (1.1 ～), 高山 修 (3.25 ～)
(研 究 生)	小杉亮人 (6.1 ～)
(研 究 見 習 生)	佐藤健太 (6.1 ～), 内田彬登 (6.1 ～)

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。さらに把握運動中の筋活動との相関関係を調べたところ、脊髄介在ニューロンの活動は複数の筋肉が協働する際に活動が増加することが判明した。一方、CMニューロンは個々の筋肉がより独立に働く際に活動が増加することが認められた。これらの結果から、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、それに加えてより新しい経路（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。この成果は、霊長類の把握運動の進化的な神経基盤を示唆するとともに、脊髄損傷などにおける運動障害からの機能回復の神経基盤を同定する上で重要な知見であると言える。（担当：武井）

2) 随意運動の制御における脊髓反射系の役割

ヒトの随意運動の発現・制御において脊髓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。脊髓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、まず運動課題遂行中のサルの上肢の脊髓に電極を挿入して、末梢神経から単シナプス性に入力を受ける脊髓介在ニューロンを同定してから、随意および受動運動中の神経活動を記録し、解析した。その結果、入力する末梢神経の種類に関わらず、随意運動の準備期には約30%、受動運動期には約70%、そして随意運動期には約90%の脊髓介在ニューロンに有意な活動変化が見られた。入力する末梢神経の違いは運動方向の特性に表れ、特に随意運動期において、支配筋群が活動する（＝収縮する）ときに大きな神経活動が見られることがわかった。反射弓の常識としては、支配筋が引き延ばされるときにこそ末梢神経からの入力が大きいのと考えられるので、この結果は予想外のものである。また、このような性質は、運動準備期に活動が顕著な介在ニューロンでは示されないことから、脊髓介在ニューロン群には機能の異なるサブグループが存在する可能性が示された。現在この結果の追試を行い、データ量を増やして結論を強固なものとするよう努めている。まとめると、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ており、随意運動を行う際の反射運動の関与度合いが異なる複数の機能グループが存在すると考えられる。（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を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運動駆動細胞群の活動を記録し、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。本年度の成果として、到達—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細胞（運動駆動細胞）活動を電気生理学的に記録し、脊髓運動ニューロンへの直接的な機能的結合について興奮及び抑制的投射パターンを検討した結果、大脳皮質、大細胞性赤核の運動駆動細胞群それぞれの上肢筋群に対する投射パターンに関しては、大脳皮質からは少数の筋に対して遠位から近位筋へほぼ均等に投射がみられ、それによって筋活動を構成するのに対し、大細胞性赤核からは多数の筋、とりわけ肩周りの近位筋へ偏って投射していることを明らかにした。加えて、大脳皮質の細胞は主に単関節に対して特定の方向にのみ作用する筋群に投射し、筋活動を構成しているのに対し、大細胞性赤核の細胞は、拮抗筋同士の間で相反反射系や屈筋反射系を行使して、筋活動を構成していることが示唆された。一方、これらのそれぞれの異なる運動駆動細胞群の投射パターンは、上肢筋群を協働的に動かすための機能的単位（筋シナジー）の観点から評価すると、ほぼ同じ筋出力を可能にすることが示された。この結果から、系統発生において肢の出現、四肢歩行の発達に適応して粗大な運動を交代性の運動パターンを作り出す大細胞性赤核と、手を精緻に制御するために機能的に共通の筋のみに限定して筋活動を作り出す大脳皮質という、機能的な分担を持つ運動駆動細胞それぞれが上肢の運動全般に関わっているという、新たな知見が得られた。（担当：大屋）

4) 末梢感覚情報的人為的制御技術の開発

ラットを含めた齧歯類の下降路及び脊髓反射系は、ヒトを含めた霊長類の中樞神経系とは異なった

特徴を持つ。例えば、一次運動野から運動神経への神経接続は霊長類では単シナプス性であるのに対し、齧歯類では2シナプス性接続であることが知られている。それらの解剖学的特徴の差異とその機能的意義を明らかにする事は、霊長類の感覚—運動機能を進化論的に理解する上で必須である。そのため、本研究では光遺伝学的に感覚シグナルの伝導をコントロールした上で電気生理学的手法を用いて、ラットの下降路と脊髄反射経路の機能を系統的に解明する事を目的とする。本年度の結果としては光遺伝学的に感覚シグナルの伝導をコントロールする目的で末梢神経、神経節などに遺伝子導入の方法を確立できた。また、遺伝子導入効率が最も適切なウイルスベクターの選択、投与方法も確立できた。(担当: Sidikejiang)

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

マーモセットから低侵襲に精液採取し、人工授精によって2世代にわたって健康な産仔を得ることができ、論文報告した。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論文報告した。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論文報告した。さらに、高率な透明帯脱出が可能となる透明帯開口術の条件を発見して論文報告した。(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髄小脳失調症など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に挑戦した。

その結果、昨年度までにポリグルタミン病モデルの遺伝子改変マーモセット作出に成功した。得られた動物は正常に成長し運動能力を獲得した後、進行性の症状を発症し病理像も確認された。今後はこのモデル動物をライン化し、MRI画像解析や行動解析により発症機序の解明、プロテオーム/メタボローム解析により異常代謝系の探索を行ない、疾患バイオマーカーの候補物質を決定する。(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。

H25年度は、この目的を達成するための方法を確立する実験の結果をまとめ、包括脳ネットワーク夏のワークショップでその成果を発表した。大脳皮質3a野で深部感覚を受け取るニューロン群を電気生理学的に抹消神経を刺激することで同定し、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を同定する方法を確立した。(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 operated additional marmosets (performing anterior choroidal ar-

tery occlusion: AChAO or sham operation) to increase the number of data in order to publish a paper describing the AChAO effect on the marmoset brain. Additionally, some attempts were made in order to reduce the size of the craniotomy. For macaque monkeys' project, we started to evaluate different options for animal training to analyze the hand function. We selected and constructed the modified brinkman board test. Nowadays we are evaluating different approaches to induce an infarct in the posterior limb of the internal capsule; so far we have tested the AChAO and a new technology called HIFU: high intensity focused ultrasound. Additionally, to evaluate in detail the impact of the infarction in the white matter, MRI-DTI (diffusion tensor imaging) protocols and data analysis have been developed. (担当：Puentes Sandra)

9) Mirror activity of the spinal interneurons during action observation

During the last year, we set the bases of a new project, aiming at understanding the spinal activity during motor acts or passive observation of the same movements. We first developed a new experimental task, then designed an experimental apparatus allowing the monkey to perform a complex cognitive motor task. This equipment allows hiding or showing graspable items at different locations, by mean of a rotating turntable and of electronically-controlled glass panels. The training of a first monkey has been performed, and it is close to reaching its final stage. The training of a second monkey has also started. Finally, we set up the experimental equipment needed for such an experiment (new electrophysiological recording system), and developed the software to analyze the data, online and offline. As a side project, I also analyzed neuronal data previously recorded in other monkeys. (担当：Joachim)

Ⅲ. 社会活動

部長の関は、Motor Control 研究会の事務局長として、若手・中堅を中心とした運動制御研究コミュニティの形成に貢献した。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Takei T, Seki K: Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys. *J Neurosci* 33:8850-60, 2013
- 2) Takei T, Seki K: Synaptic and functional linkages between spinal premotor interneurons and hand-muscle activity during precision grip. *Front Comput Neurosci* 7:40, 2013
- 3) Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Efficient embryo transfer in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) with a reduced transfer volume: a non-surgical approach with cryo-preserved late-stage embryos. *Biol Reprod* 88(5):115, 2013
- 4) Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Effect of the size of zona pellucida opening on hatching in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) embryo. *Anim Sci J* 84(11): 740-743. 2013
- 5) Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Ultra-

sound-guided non-surgical embryo collection in the common marmoset. *Reprod Biol* 13(2):139-144, 2013

- 6) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Baba Y, Watanabe S, Takeda S, Okada T: Robust long-term transduction of common marmoset neuromuscular tissue with rAAV1 and rAAV9. *Mol Ther Nucleic Acids* 2:e95, 2013
- 7) Kumashiro M, Yokoyama O, Ishibashi H: Communicative pointing ameliorates grasping deficits after an inactivation and lesions of the ventral premotor cortex in Japanese monkeys (*Macaca fuscata*). *J Neurol Disord Stroke* 1(3): 1020, 2013
- 8) Koshiha M, Senoo A, Mimura K, Shirakawa Y, Karino G, Obara S, Ozawa S, Sekihara H, Fukushima Y, Ueda T, Kishino H, Tanaka T, Ishibashi H, Yamanouchi H, Yui K, Nakamura S: A cross-species socio-emotional behaviour development revealed by a multivariate analysis. *Sci Rep* 3: 2630, 2013
- 9) Ishibashi H, Motohashi HH: Artificial insemination in common marmosets using sperm collected by penile vibratory stimulation. *Neotrop. Primates* 20 (1): 54-56, 2013
- 10) Yamada H, Tymula A, Louie K, Glimcher PW: Thirst-dependent risk preferences in monkeys identify a primitive form of wealth. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(39):15788-93, 2013
- 11) 戸松彩花: 動きが思い通りだと知るために～ exafference と reafference を弁別する2つのシステム～. *バイオメカニクス研究* 17 (3): 152-159, 2013

(2) 著 書

- 1) 関和彦: 「脊髄反射とその下降路制御」 *Clinical Neuroscience*. Vol.31(8), 中外医学社, 903-906, 2013

(3) 総 説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 関和彦: Neural mechanisms underlying sensory gating during volitional hand movement. *Neuro2013*, 京都, 6.21, 2013
- 2) 関和彦: 霊長類における運動制御と脊髄機能. 第19回スパインフロンティア, 鎌倉, 10.18, 2013
- 3) 武井智彦: 把握運動の制御における大脳皮質および脊髄神経機構の機能的差異. 第7回 Motor Control 研究会, 東京, 9.5—7, 2013

(2) 国際学会

- 1) Oya T, Takei T, Seki K: Synaptic distribution patterns of rubromotoneuronal cells onto forelimb muscles for a whole-limb movement in the macaque monkey. 23rd Annual meeting of the Neural control of Movement. Puerto Rico, USA, 4.16-20, 2013
- 2) Kim G, Takei T, Seki K: Excitatory interneurons that mediate non-reciprocal excitatory re-

flex in primate spinal cord: their input-output relations and firing pattern during voluntary wrist movement. IUPS2013, Birmingham, UK, 7.21-26, 2013

- 3) Tomatsu S, Kim G, Takei T, Seki K: Firing properties of first order INs in the spinal cord of monkey performing wrist flexion- extension task with an instructed delay period. Neuroscience2013, San Diego, USA, 11.9-13, 2013
- 4) Seki K, Nakajima T, Kim G: Monosynaptic group Ia excitation in first dorsal interossei (FDI) muscles during various manipulation tasks in man. Neuroscience2013, San Diego, USA, 11.9-13, 2013

(3) 一般学会

- 1) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: Functional specialization of parallel descending motor pathways for prehension, revealed by synaptic linkages of cortical versus rubral systems with forelimb muscles for the macaque monkey. Neuro2013, 京都, 6.20, 2013
- 2) Puentes S, Kaido T, Hanakawa T, Otsuki T, Seki K: A new model of lacunar stroke in the non-human primate. Neuro2013, 京都, 6.21, 2013
- 3) 西丸広史, 柿崎美代, 関和彦: Rostrocaudal distribution of calbindin D28k positive cells in the ventral horn of the cervical spinal cord in monkeys. Neuro2013, 京都, 6.20, 2013
- 4) 武井智彦, 関和彦: Contrasting roles of spinal and cortical premotor neurons for a control of grasping. Neuro2013, 京都, 6.20, 2013
- 5) 戸松彩花, 金祉希, 武井智彦, 関和彦: Effect of afferent input to activity of spinal interneuron. Neuro2013, 京都, 6.22, 2013
- 6) 山田洋: Hunger and Food Choice: Satiety – dependent increase of Choice Stochasticity in non-human primate. Neuro2013, 京都, 6.20, 2013

(4) その他

- 1) Seki K: Cortical grasping and spinal grasping: role of spinal interneurons for controlling hand movement. University College London, UK, 7.25, 2013
- 2) 太田順, 今水寛, 関和彦, 浅間一, 出江紳一, 芳賀信彦, 近藤敏之, 内藤栄一, 村田哲, 花川隆, 高草木薫, 稲邑哲也: 身体性システム科学の構築を目ざして. 計測自動制御学会 システム・情報部門学術講演会, 大津, 11.18-20, 2013
- 3) 大屋知徹: 筋投射構造を異にするプリモーターシステムからの筋シナジーの現出. 第7回 Motor Control 研究会, 東京, 9.5—7, 2013
- 4) 戸松彩花: 脊髄一次感覚介在細胞における運動準備活動. 第7回 Motor Control 研究会, 東京, 9.5—7, 2013

3. 班会議発表

- 1) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: 皮質脊髄路と赤核脊髄路 reevaluation of their function. さきがけ「脳情報の解説と制御」第10回領域会議, 仙台, 5.24-26, 2013
- 2) Yamada H, Yaguchi H, Tomatsu S, Takei T, Seki K: Area 3a in macaque monkeys: their location identified by the sensory evoked potentials. 2013 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 愛知, 8.29 - 9.1, 2013

- 3) 武井智彦, 関和彦: 皮膚と脊髄に存在する premotor neuron の相対的役割について, さきがけ「脳情報の解読と制御」第 11 回領域会議, キロロ, 12.6-8, 2013

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 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(マーマセットの感覚・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 研究代表者 関和彦
- 4) 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マ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
- 5) 文部科学省科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究) 脊髄刺激を用いて脊髄損傷患者の手指運動を再建する 研究代表者 関和彦
- 6) 文部科学省科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究) 霊長類を用いた GABA 抑制能を指標とする新規疼痛評価系の確立(研究代表者 古江秀昌) 研究分担者 関和彦
- 7) 学術研究助成基金助成金(若手研究(B)) コモンマーマ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) 公益財団法人武田科学振興財団ビジョナリーリサーチ助成 オーダーメイド医療のための一卵性双生サル作出 研究代表者 石橋英俊
- 10) 学術研究助成基金助成金(若手研究(B)) マーマ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技術の開発) 研究分担者 富岡郁夫
- 12) 公益信託「生命の彩」ALS 研究助成基金 ALS モデルマーマセットの作出と疾患バイオマーカーの開発 研究代表者 富岡郁夫
- 13) 公益財団法人武田科学振興財団 2013 年度医学系研究奨励助成 ポリグルタミン病モデルマーマセットの作出と疾患バイオマーカーの開発 研究代表者 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つであるボルグルタミン病の疾患モデルマーマーモ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25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（～2014年3月）

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い、神経研究所における円滑な実験動物飼育及び動物実験の飼育に貢献した。
- 2) 胚操作委託業務：山本科研費研究員は、動物実験を行なうにあたって必要となる胚操作業務を、各研究部より委託を受け実施した。加えて、外部研究機関より譲渡された凍結胚・凍結精子からの個体再生作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、貴重な系統マウス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24～25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25年度、東京都医学総合研究所との共同研究として、マウスES細胞を使ったノックアウト・ノックインマウスの作製に従事した。また、国立がん研究センター研究所との共同研究として、ラットES細胞を使った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。さらに、疾病研究第三部との協力により、神経細胞におけるエクソソーム及び分泌型microRNAの研究に着手した。

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 平成 25 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. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ishibashi H, Motohashi H. H, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K : Effect of the size of zona pellucida opening on hatching in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) embryo. Anim Sci J 84: 740-743, 2013
- 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. Reprod Biol 13: 139-144, 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、松坂恭成が新たに流動研究員として採用され microRNA およびバイオマーカーに関する研究を行っている。安全管理業務のうち、施設利用者の指導・RI 廃水処理・有機廃液処理・RI 汚染検査・施設安全管理等の、技術的な業務については橋戸とセンター研究補助員の新田悦子が担当し、委託業者、財務経理部財務経理課と協力して行っている。一方、センター研究助手の西村桂子と石田浩子が、ラジオアイソトープの購入・使用・廃棄及び施設利用者の教育・健康診断に関する事務業務に当たっている。

II. 管理、研究活動

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 回の自主点検を行った。使用量の減少により、本年度は廃棄物の引渡しは行わなかった。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立し、リアルタイム PCR 等による発現解析、ルシフェラーゼアッセイ等による標的遺伝子の同定等の技術確立を目指して基礎研究を行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Numakawa T, Matsumoto T, Ooshima Y, Chiba S, Furuta M, Izumi A, Ninomiya-Baba M, Odaka H, Hashido K, Adachi N, Kunugi H: Impairments in Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Glutamate Release in Cultured Cortical Neurons Derived from Rats with Intrauterine Growth Retardation: Possible Involvement of Suppression of TrkB/Phospholipase C- γ Activation.. Neurochem Res. 2014 Apr;39(4):785-92. doi: 10.1007/s11064-014-1270-x. Epub 2014 Mar 6.

3. 班会議発表

- 1) 松坂恭成, 岸宗一郎, 小牧宏文, 大矢寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA を用いた筋ジストロフィーに対する新規バイオマーカーの確立, 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発」班(主任研究者: 武田伸一)平成 25 年度研究班会議. 東京, 12.10, 2013

(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、平成24年6月に新たに建立した動物慰霊碑前において平成25年11月5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26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、鈴木友子、星野幹雄、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25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、平成25年度から動物画像解析施設の運用を開始し、動物用PETを用いた研究が可能となった。

（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26年3月25日の委員会では、筋ジストロフィー犬の飼育・繁殖状況および狂犬病の届出について報告された。またFACSの運用状況・管理方法について検討された。平成25年度中に実施された研究課題は7題であり、3年を経過した4題については実験終了報告書が提出された。併せて平成26年度の申請状況についても報告された。平成26年3月現在、委員は玉井淑貴、橋戸和夫、井上 健、若林千里、関口正幸、若月修二、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、本年度も厚生労働大臣を始めとし視察や訪問を数多く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）

中型実験動物倫理問題検討委員会

中型実験動物倫理問題検討委員会は総合実験動物棟中型実験動物研究施設の竣工を受け平成13年7月に発足した。本委員会はイヌなどの中型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうか検討することを目的としている。本年度は、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26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6題、終了報告書1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25年11月5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26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）

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：使用頭数の削除、Refinement：苦痛の軽減、Replacement：代替法の検討）に十分配慮し計画されているかどうかを中心に検討した。本年度は9月4日、および平成25年度の計画の審査を2月28日に行った。提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果、修正を要求するものがあつたが、採択可と判断した課題に対して総長が承認した。平成26年3月現在の委員は、神経研究所部長から3名（関和彦、功刀浩、本田学）、事務部門より1名（林田浩一）、霊長類に関する外部有識者1名（小林先生、大阪大学）、獣医師の資格を持つもの1名（石橋英俊）であつた。

（霊長類実験倫理委員会委員長 関 和彦）

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は、神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理及び使用に関するガイドライン」等に基づき、霊長類研究施設における円滑な管理運営を審議する委員会である。今年度は、4月11日、5月27日、6月13日、8月5日、9月24日、10月7日、12月5日、3月24日に委員会を開催した。施設運営管理における諸問題について審議、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、関口疾病研究第四部室長、一戸微細構造研究部長、岡田遺伝子疾患治療研究部室長）、管理部代表者（石橋室長）、委員長（関部長）であつた。

（霊長類管理委員会委員長 関 和彦）

R I 委員会

登 録 人 数：100 人（昨年度：101 人）ほとんど増減は無かった。

使 用 R I 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約 1.7 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 ^{11}C の製造・使用量が増加し、動物を用いた分子イメージングが順調に遂行されていることによるものである（別表参照）。

定 期 検 査 等：本年度は法令に基づく施設の立入検査等は無かった。

変 更 申 請 等：本年度は変更申請等は無かった。

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 24 年度	平成 25 年度	増減
^{32}P	129.5	77.5	-52.0
^3H	265.5	204.1	-61.4
^{35}S	821.4	782.6	-38.8
^{14}C	0.0	0.0	0.0
^{51}Cr	0.0	0.0	0.0
^{125}I	0.0	0.0	0.0
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	37.0	0.0	-37.0
^{11}C	508665.8	1117219.0	608553.2
^{18}F	402530.6	399754.7	-2775.9
年間総使用量	912449.8	1518037.9	605588.1

放射線業務従事者数

平成 24 年度	101 人	（年度末人数）
平成 25 年度	100 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。しかし、平成22年に神経研究所2号館にある電子顕微鏡施設と、病院の電子顕微鏡施設管理に関する一元化を行うNCNP電子顕微鏡一元管理委員会が立ち上がり、病院の齊藤祐子病院臨床検査部臨床検査科医長が委員長、電顕委員長である一戸が副委員長という管理体制でおこなった。しかし、この方法は、それぞれの目的とするゴール、そのためのバックグラウンドの知識、技術の齟齬、病院と神経研究所の距離のため、神経研究所の実際の稼働に問題が生じた。とりわけ、神経研究所側からの要請に答える際に、病院の技師との仕事ではうまく仕事が進まない事がわかって来たからである。そのため、残念な事であるが、今年度一年間をかけて、中央電顕委員会の病院と神経研究所との分離が話し合われ、最終的に本年度の最終月をもって分離された。今後は、神経研究所の研究者の教育、アドバイス、トレーニングを効率よく行っていくように、基礎的な素養のある脳科学でPhDを取った境技師が担当して、実験依頼に応える事となった。現在、このシステムはうまくいっていると考えられる。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成25年度に申請のあった病原体は、EBウイルスであり、申請が承認された(2件)。また、平成26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)

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25年度については、平成25年8月1日に「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。平成25年度申請され承認を受けた課題は39(うち継続38,新規1)件である。平成26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)

図書委員会

昨年度に引き続き、年々高騰する雑誌購読料に対応するべく契約雑誌の絞り込みを行い、オンラインでの購読ができない雑誌に関しては、昨年度に引き続いてReprints Deskの併用を行った。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を打ち出しており、全施設での会議の際には、神経研としての基本線は変わらず全面オンライン化であることを伝えた。また、平成26年7月使用開始予定の新研修棟1階図書館の利用のあり方についての検討が行われ、司書を含む図書館機能と大部分の蔵書を新図書館に移行し、一元的に管理する方向性として決定された。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。メールシステムのセキュリティ対策として、現在アク

タイプに使用されていないメールアカウントの削除、メーリングリストの整理等を実施した。また、WindowsXPのサポート中止に伴い、端末のOSアップグレード、業務用パソコンの一括調達等を実施した。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。その他、情報セキュリティに関する調査に適宜対応した。

(情報委員会委員長 本田学)

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棟で独自に行っている。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ている。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

動物画像解析施設は、各部局では取扱い困難なサイクロトロン生成短寿命RIを用いたPETによる実験動物の分子イメージング、CTを用いた構造解析などを行うために、動物画像研究推進委員会で策定された運営方針に基づき管理・運用実務を行っている。また、総合実験動物棟のMRIも動物画像解析施設の一部として位置づけられている。

本年度の動物画像研究推進委員会メンバーは、PET担当委員として荒木敏之、太田深秀、岡田尚巳、加藤孝一、功刀浩、関和彦、花川隆、MRI担当委員として石橋英俊、永田哲也、本田学が担当した（敬称略）。PETのある動物画像解析施設では2名の機械オペレーターが専属で配置されている。今年度はサイクロトロンオペレーターとして舟坂誠、PETカメラオペレーターとして尾頭和人が担当した。

通常業務としてPETカメラの定期自主点検、作成した放射性物質の管理、PET検査の生データのバックアップ作成に加え、PETカメラ取り扱い講習などを行った。今年度は放射線障害防止法の改正により放射化廃棄物の取り決めが定められたことを受け、旧サイクロ廃棄物保管方法ならびに放射化物の保管体制についての環境整備を行った。マーマセットを対象とした研究課題の増加を受けて、実験動物の使用および保管に関する基準の改定なども行った。

本年度には動物画像解析施設を使用して5研究部が研究を行った。

以上

(委員長 功刀浩、事務局 太田深秀)

IV 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領

1 目 的

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

ア、プロジェクト研究を中心に行う。

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

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

2 募集方法

公募とし、募集要綱に関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3 流動研究員の要件

修士以上の学位を取得したものとする。

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

4 選 考

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

5 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究機関（課題）毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は1年以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに1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就業規則第2章第1節（服務）各条の適用者となる。

8 勤務時間

週31時間とする。

9 給 与

非常勤職員給与規定の定めるところにより支給する。

附 則

この要領は、平成２２年４月１日から適用する。

2－A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領

1 目 的

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

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

2 受け入れ手続き

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

3 任命及び併任期間

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

4 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

2－B. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 客員研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日から適用する。

２－Ｃ． 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
外来研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成２２年４月１日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目 的

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

2 資 格

研究生は，大学卒業者または国立精神・神経医療研究センター総長（以下「総長」という。）が同等以上の力を有すると認めた者で，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 特任研究員に関する内規

- 1 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 2 特任研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 特任研究員は、独立行政法人等からの委託研究契約において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 特任研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所特任研究員申請書を総長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき、総長がこれを行う。
- 7 特任研究員の事故等については、補償を行わない。

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

２－Ｆ．国立精神・神経医療研究センター神経研究所
科研費研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成２２年４月１日から施行する。

2－G. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 訪問研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 勤務心得

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

4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規程

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

（目的）

第1条 この取扱規程は、研究開発費の適正な運用を行い、もって独立行政法人国立精神・神経医療研究センター中期目標及び中期計画（以下、「中期目標・計画」という。）に規定された精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害に関する研究・開発の向上を図り、あわせて精神疾患、神経・筋疾患及び発達障害の効果的かつ効率的な推進に資することを目的とする。

（研究の対象範囲等）

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

- 一 精神疾患、心身症に関する研究
- 二 神経・筋疾患に関する研究
- 三 発達障害に関する研究

（精神・神経疾患研究開発費評価委員会）

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

2 評価委員会の組織、運営等に関し必要な事項は別に定める。

（精神・神経疾患研究開発費告発窓口）

第4条 研究開発費の適正な運営を図るため、センターに研究開発費に関する告発窓口を設ける。

2 告発窓口の運営等に関し必要な事項は別に定める。

（研究班）

第5条 研究開発費による研究課題は研究班を単位として行う。

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

（研究課題の決定）

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

2 総長は、前項の決定に当たり、前年度に類似の研究課題や同一の研究者による研究課題を実施してい

る場合には、当該研究における前年度の評価委員会の評価を考慮した上で研究開発費の配分を決定する。

(委託契約の締結)

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

(助言・指導)

第8条 総長は、主任研究者に又は主任研究者を通じて分担研究者に研究計画（研究開発費の経理及び管理に係る体制を含む。）に関する助言、指導を行うことができる。

(経理及び管理の状況についての報告の求め、立入調査)

第9条 総長は、主任研究者を通じて、センターの役職員以外の者である研究者に、研究開発費の経理及び管理の状況について報告を求めることができる。

2 総長は、必要に応じて、センターの役職員以外の者である研究者又はその研究開発費の経理及び管理に係る機関に対し、立入調査を行うことができる。

(研究成果の帰属)

第10条 この研究開発費による研究成果等はセンターに帰属するものとする。

(研究期間)

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

(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

- 1 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。
- 2 この取扱規程施行前からの継続課題において、引き続きセンターの役職員以外の者が主任研究者である場合には、第5条第3号の規定は適用しない。また、第7条に規定する「分担研究者」を「主任研究者」に読みかえるものとする。
- 3 平成24年4月1日一部改正

5. 平成25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
池 淵 恵 美	帝京大学医学部精神神経科 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
古 川 夏 樹	厚生労働省医政局国立病院課長
田 原 克 志	厚生労働省健康局疾病対策課長
北 島 智 子	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25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	H25 年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
23-1	精神医学的障害の早期発見と早期介入：児童期から成人期への連続性・不連続性の解明研究	精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部 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	精神保健研究所 心身医学研究部 室長 安藤 哲也	16,000	〃	7
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	精神保健研究所 精神生理研究部 部長 三島 和夫	18,000	〃	13
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	TMC 早期・探索的臨床試験室 室長 木村 円	38,000	〃	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	神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野 一三	53,000	〃	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	病院 小児神経診療部 医長 小牧 宏文	55,000	〃	25
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	神経研究所 微細構造研究部 部長 一戸 紀孝	16,000	〃	7
23-8	精神科医療の質の評価と均てん化に関する研究	精神保健研究所 社会精神保健研究部 部長 伊藤 弘人	9,000	〃	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	神経研究所 モデル動物開発研究部 部長 関 和彦	23,000	〃	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	病院 第一精神診療部 医長 野田 隆政	15,000	〃	8
24-1	統合失調症の診断、治療法の開発に関する研究Ⅱ	病院 臨床研究推進部 部長 中込 和幸	23,000	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	精神保健研究所 精神薬理研究部 部長 山田 光彦	23,000	〃	9
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	精神保健研究所 司法精神医学研究部 部長 岡田 幸之	17,000	〃	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	TMC 情報管理・解析部 部長 松岡 豊	18,000	〃	7
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	病院 神経内科診療部 部長 村田 美穂	27,000	〃	14
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	病院 院長 糸山 泰人	7,000	〃	5

課題番号	研究課題名	主任研究者	H25 年度決定額 単位：千円	研究終了 予定年月	研究者数 (人)
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	病院 小児神経診療部 部長 佐々木 征行	18,000	平成27年 3月	11
24-8	精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリの診療及び研究における有効活用の研究	神経研究所 疾病研究第二部 部長 後藤 雄一	23,000	〃	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	神経研究所 疾病研究第五部 部長 荒木 敏之	17,000	〃	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	IBIC センター長 松田 博史	30,000	〃	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	神経研究所 疾病研究第三部 部長 功刀 浩	25,000	〃	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	神経研究所 病態生化学研究部 部長 星野 幹雄	22,000	〃	13
25-1	大麻関連化合物を中心とした脱法ドラッグにおける精神薬理作用発現の機序解明に関する研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 室長 船田 正彦	7,000	平成28年 3月	6
25-2	物質依存症に対する医療システムの構築と包括的治療プログラムの開発に関する研究	精神保健研究所 薬物依存研究部 室長 松本 俊彦	7,000	〃	6
25-3	てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融合的研究	病院 小児神経科 医長 中川 栄二	16,000	〃	9
25-4	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	神経研究所 免疫研究部 部長 山村 隆	13,000	〃	18
25-5	臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発	神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一	47,000	〃	18
25-6	発達障害の包括的診断・治療プログラム開発に関する研究	精神保健研究所 知的障害研究部 部長 稲垣 真澄	21,000	〃	8
25-7	神経・精神疾患の研究資源蓄積のためのブレインバンク ネットワーク構築に関する研究	病院 副院長 有馬 邦正	33,000	〃	26
25-8	社会負担軽減に資する大規模臨床研究のための基盤整備と人材育成：マルチセンター・クリニカルトライアル	TMC 情報管理・解析部 室長 渡辺 範雄	12,000	〃	3
(30) 研究課題			662,000		314

(独)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第28号 (通号36号) 平成25年度

発 行 平成26年3月31日
発行者 高 坂 新 一
編集者 和 田 圭 司
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
