

(独) 国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 29 号 (通卷 37 号)

平成 26 年度

National Institute of Neuroscience  
National Center of Neurology  
and Psychiatry

—————2014—————

(独) 国立精神・神経医療研究センター  
神 経 研 究 所 年 報

第 29 号 (通卷 37 号)

平成 26 年度





国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 平成27年3月6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26年度神経研究所構成員 (表2)	4
4. 平成26年度神経研究所セミナー及び講演会 (表3)	10
5. 平成26年度神経研究所研究発表会 (第36回)	12

## II. 研究業績

1. 疾病研究第一部	19
2. 疾病研究第二部	36
3. 疾病研究第三部	46
4. 疾病研究第四部	57
5. 疾病研究第五部	66
6. 疾病研究第六部	70
7. 疾病研究第七部	74
8. 病態生化学研究部	79
9. 微細構造研究部	85
10. 免疫研究部	92
11. 神経薬理研究部	105
12. 遺伝子疾患治療研究部	111
13. モデル動物開発研究部	125
14. 実験動物管理室	132
15. ラジオアイソトープ管理室	134

## III. 委員会

## 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	143
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	145
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	146
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	147
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	148
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	150
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	151
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	152
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	153
4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規程	154
5. 平成26年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員名簿	157
6. 平成26年度精神・神経疾患研究開発費研究事業	158

---

# I 神経研究所の概要

---

# 1. 概 要

## 1. はじめに

国立精神・神経センター神経研究所は昭和 53 年 4 月国立武蔵療養所神経センターとして精神・神経・筋・発達障害の病因、病態の研究、およびその治療法の開発を目ざして 8 部 16 室の構成で開所された。昭和 61 年 10 月 1 日、国立武蔵療養所は千葉縣市川市にある国立精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器センターに続く第 3 の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター (National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP) に改組された。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中期目標最終年度である 5 年目を終えようとしているが、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。来年度からは国立研究開発法人として新たに設定された中期目標の達成が求められるが、神経研究所が更に病院、IBIC、TMC などの施設横断的に連携・協力体制を更に強化し、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 8000m<sup>2</sup>の本館、約 4000m<sup>2</sup>の 2 号館、約 3000m<sup>2</sup>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 1800m<sup>2</sup>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、さきがけ研究員、脳科学研究リサーチレジデント、科研費研究員、更に、研究生、研究見習生、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はなく、実質的な大学院大学としても機能しており、事実平成 16 年度からは早稲田大学理工学部、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、ジョンズホプキンス大学、マックスプランク研究所、パスツール研究所、メルボルン大学など海外の研究機関との共同研究も盛んである。

#### 4. 研究業績

研究所の最も重要な任務は定められた専門領域において卓越した業績を挙げ、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Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. Nat Commun.5: 3337, 2014.（病態生化学研究部）、優秀論文賞にCytoskeletal Regulation by AUTS2 in Neuronal Migration and Neuritogenesis. Cell Rep. 9(6): 2166-79, 2014.（病態生化学研究部）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「ORAI1 遺伝子の優性変異は、ストア作動性  $Ca^{2+}$  チャンネルの恒常的活性化を通して細管集合性ミオパチーを引き起こす」（疾病研究第一部）、優秀口演発表賞に「軸索変性におけるオートファジーの生理的意義」（疾病研究第五部）、又、ポスター発表部門の最優秀ポスター発表賞に「CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による簡便・迅速な遺伝子改変マウスの作出」（疾病研究第六部）、優秀ポスター発表賞に「p62 はポリグルタミン蛋白質オリゴマーをオートファジー分解することで神経変性と戦う」（疾病研究第四部）、更に、Most Promising 若手賞には「CRISPR/Cas9 System によるコモンマーモセット標的遺伝子改変」（モデル動物開発研究部）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。

最後に私は本年度3月末をもって神経研究所長を退任する。これまで研究所の発展に尽力してくれた研究所の職員一同ならびに関係各位に心から感謝する。

平成 27 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 26 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	28
	研究員	0
	小計	42
非常勤	流動研究員	34
	その他	114
	小計	148
合計		190



### 3. 平成26年度 神経研究所構成員 (表2)

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 センター研究助手	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 悟 三橋 里美			大矢 肇 前 成祐 石山 昭彦	松田 知栄 作田 亮一 平澤 恵理 村上 信行 杉江 和馬 桑名 正隆 鈴木 重明 曾根 翠 村上 てるみ 高橋 正紀 原 雄二 林 由紀子 中森 雅之	米川 貴博 (~26.10.31) 西村 洋昭 西川 敦子	金子 加奈子 小山 理恵子 小島 依子 久禮 友里子 (26.7.1~) ○久禮 友里子 (~26.6.30) ○堤 陽子 (26.6.16~27.1.31) ○國本 博子 (26.6.16~) ○吉田 里美 (26.6.16~) ○石川 桂子 (26.6.17~) ○小田 あゆみ (26.12.1~)	岩沢 和 ○小林 朝美			SHIM, Dong Suk (26.12.5~26.12.14)	○小川 恵 ○久野 小ほる ○石崎 律子 ○松山 望未 ○荒井 麻美 (26.8.1~) ○角野 千鶴 (26.12.1~)	遠藤 ゆかり 漆葉 章典 濱中 耕平 高山 和子 Bakshandeh Bali, MohammadKazem (~26.10.31) 越澤 薫 大熊 彩 秋山 千枝子 杉浦 晋子 小穴 康介 鈴木 茂文 Termglinchan Thanee (26.7.1~) Tanboon Jantima (26.7.1~) ZHU, Wenhua (26.9.1~) 栗野 宏之 (26.12.10~) LEE, JONGMOK (27.3.1~) SHIN, JE-YOUNG (27.3.1~)	
疾病研究第二部 後藤 雄一	伊藤 雅之 井上 健			稲垣 真澄 太田 英伸 小牧 宏文 齋藤 貴志 小松 有希子 (~26.5.31) 中川 栄二 肥田 昌子 竹下 絵里 (26.4.15~)	中田 和人 松島 雄一 水口 雅 三牧 正和	中村 祥子 横田 睦美 大森 惇子	高山 英之 坂井 千香 李 珩 (26.10.1~) ○武井 淳子 ○代 紅梅 ○中村 葉子 ○川相 みずえ ○西澤 紬子 (26.7.15~)	森田 君枝 (~26.5.16) 冲原 寧子 (~26.8.31) 後藤 晋子 (~26.8.31) ○冲原 寧子 (26.9.1~) ○後藤 晋子 (26.9.1~)				○大科 京子 ○澤野 由枝 ○中村 美智代	赤松 晋久 刑部 仁美 白川 由佳 中川 真智子 北村 真吾 榎原 崇文 柳柄 小百合 竹下 絵里 (~26.4.14) 青天日 信 花井 彩江 渡邊 壮子 小野 泰葉 水口 雄貴 (26.4.15~) 和賀 央子 (26.4.15~) 後藤 裕央 (26.4.15~) 神原 晋子 (26.5.15~26.7.31)	

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 センター研究助手	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 沼川 忠広 (~11.30) 太田 深秀	三島 和夫 堀 弘明 (26.6.1~)	尾四 祐二 古田 都 千葉 秀一 鈴木 喜晴 篠山 大明 堀 弘明 (~26.5.31) 沼川 忠広 (26.12.1~)	古賀 賢恵 相澤 恵美子 中島 進吾 埤田 千明	安達 直樹 岩林 千里 藤井 崇 Yoon Hyung Shin ○松尾 淳子 ○大島 淑子 (~11.30) ○大部 聡子 ○小川 真太郎 (~26.11.30) ○吉田 冬子 ○木下 裕紀子 (26.7.1~) ○長島 杏那 (26.7.1~) ○朽木 友紀恵 (27.2.1~)	平石 萌子 石田 一希 (26.7.1~27.1.31) 藤田 未来 (26.10.1~)	○木下 裕紀子 (~26.6.30) ○長島 杏那 (~26.6.30) 石田 一希 (~26.6.30) (27.2.1~)	五十嵐 聡子		小川 真太郎 (26.12.1~)	寺石 俊也 二宮 碧 小高 陽樹 片沼 佑介 小川 麻美 小川 紗真子 小野 浩子 加藤 美恵 金 スバルソウル 白瀬 若菜 山下 歩 秀瀬 真輔 緑川 哲哉 (26.8.1~) 堀内 隆裕 (26.8.1~) MARUCO PINTUS (26.8.22~26.12.2) 五味 千帆 (26.10.1~) 板垣 圭 (26.11.4~26.11.14) 大藤 航 (26.11.10~26.11.14) 丸本 裕子 (27.3.1~) 及川 里奈 (27.3.1~) 田中 祐樹 (27.3.1~)	今多久美子 (26.8.1~26.9.30) 高橋 沙矢子 (26.10.1~26.11.28) 鈴木 美恵 (26.12.1~27.1.31)	
疾病研究第四部 和田 圭司	関口 正幸 永井 義隆 株田 智弘	松田 正彦 安藤 哲也 村田 美穂 向井 洋平 古澤 誠彦 有賀 元 天野 智文 山田 光彦 高藤 顕宣	金子 尚弘 宮島 萌子 佐竹 涉 塚 英傑 (26.10.1~)	小田桐 紗織 山田 大輪 (~26.7.31) 高橋 昌幸 (26.6.16~)	藤掛 伸宏 (~26.6.30) 鈴木 マリ (3.1~) (~26.8.31) 上山 盛夫 柳中 悠佑 皆川 菜子 山田 大輔 (26.8.1~) ○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○中村 泰子 (~2.28) ○鈴木 恵里	村上 美和子	○和田 恵津子 ○中村 泰子 志鎌 昌子 原 佳子 三田 幸子		鈴木 マリ (26.9.1~)	山田 美佐 杉山 梓 森越 麻衣 Gheorghie Tigan (~26.9.30) 李 珩 (~26.9.30) Anne-Marie Neumann (~26.11.14) 大和 滋 梅松 文子 佐野 舞典 川添 俊也 竹尾 仁良			

部 長	室 長	研究員	併任研究員	各員研究員	流動研究員	科研究員 ○科研究員補助員	科研究員助手 ○科研究員事務助手	○センター研究員 センター研究員助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員学生
疾病研究第五部 荒木 敏之	長野 浩一 若月 修二		高橋 祐二	辻野 祐一 渡邊 将平	徳永 慎治 柳松(沼田)有里佳 加門 正義	○株田 千穂 (26.9.8～) ○益子順 敏子 (26.10.1～)	柴田 恵 (26.6.1～)	○島崎 由美子 ○古野 咲子 深井 幸子				石黒 太郎 古田 品子 齊藤 勇二 長嶺 聖史 後藤 章子 藤原 悠紀 藤谷 勝徳 武内 敏秀 井七 明子 紺谷 千穂 出口 雄一 鈴木 聡史 Conitu Viorica Raluca 相澤 修 大澤 美佳 (26.6.9～) 藤掛 伸宏 (26.7.1～) Christina Virgil LAZUREANU (26.7.3～26.9.3) ○安藤 祐子 ○川村 久美子 ○早田 咲伸 (26.6.1～) ○赤木 香衣 (27.3.5～)
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)			井澤 淳一 宇川 義一 大須 理英子 小原 圭 片桐 祥雅 河合 徳枝 坂井 克之 田中 簡志 仁科 エミ 花島 律子	井上 由紀子 田之頭 大輔	上野 修	土屋 由理子	○浅見 淳子				江草 早紀 荒木 由美子 磯田 直美
疾病研究第七部 本田 学	花川 隆 (併任) 山下 祐一		加藤 孝一									北 佳保里 巖瀬 仁 宿里 充徳 星野 英紀 細田 千尋 高澤 英嗣 矢田部 清美 緒方 祥輔 福島 亜理子 大村 六花

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 ン タ ー 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
病 態 生 化 学 研 究 部 星 野 幹 雄	田 谷 真 一 郎 林 崇 (26.5.1 ~) (堀 啓)			宮 本 順 藤 口 央 基 八 木 玲 子 吉 村 奈 津 江 森 内 充 地 村 弘 二 阿 部 十 也	有 村 奈 利 子 大 輪 智 雄 瀬 戸 裕 介 (~ 26.5.15)	早 瀬 三 子	酒 匂 潤 子 菅 野 幸 江 坂 本 亜 沙 美	高 山 明 美				田 中 智 子 笠 原 和 美 ○ 伊 原 尚 樹 上 原 一 智 堀 祐 樹 東 口 大 樹 押 山 千 秋 倉 重 宏 樹 (26.7.28 ~)
病 態 生 化 学 研 究 部 星 野 幹 雄	田 谷 真 一 郎 林 崇 (26.5.1 ~) (堀 啓)			山 田 真 弓 辻 村 啓 太 (27.3.1 ~)								橋 本 了 哉 宮 下 隆 藤 山 知 之 堀 山 真 久 吉 野 貴 恵 出 羽 健 一 青 木 麻 佐 野 輝 典 ○ 川 端 政 則 西 村 嘉 晃 (26.5.7 ~) ○ 八 木 隆 一 (26.9.29 ~ 26.11.30) ○ 山 田 光 代 (27.1.1 ~) ○ 曾 田 将 香 (27.1.1 ~) ○ 足 立 透 真 (27.2.1 ~) ○ 山 田 渡 陽 (27.3.10 ~)
微 細 構 造 研 究 部 一 戸 紀 孝	藤 井 秀 太 須 藤 文 和 鈴木 航			谷 利 樹 渡 我 部 昭 哉 川 合 伸 幸 肥 後 剛 康 小 栗 満 美 子 南 本 敬 史 永 井 裕 司 大 西 新 加 藤 陽 子 阿 部 央 (26.6.9 ~) 黒 谷 亨 (26.8.1 ~)	佐 々 木 哲 也 宮 川 尚 久 松 田 真 希	中 垣 優 子 阿 部 央 (~ 26.5.31) 坂 野 拓 (~ 26.7.31) 佐 柳 友 規 ○ 鈴木 真 子 (26.8.19 ~)	鈴木 真 子 (~ 26.8.18) 真 鍋 朋 子 土 屋 明 子	桑 島 靖 子 (~ 26.8.31) 境 和 久	桑 島 靖 子 (26.9.1 ~)		三 村 喬 生	中 神 明 子 安 江 み ゆ き 坂 野 拓 (26.8.1 ~) 益 子 宏 美 (26.8.1 ~) ○ 成 富 真 愛 (26.8.19 ~ 26.8.20)
代 謝 研 究 部 功 刀 浩 (併 任 部 長)	堀 啓											

部	長	室	長	研究員	併任研究員	各員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 センター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究員 ○研究員	
免疫研究部 山村 隆	大木 伸司 佐藤 和貴郎			林 幼偉 荒木 学	佐藤 準一 宮本 勝一 高橋 和也 田川 朝子 辰上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子 千葉 麻子 荒浪 利昌	小澤 智子 (~26.4.30) 中村 雅一 (~26.9.30) 佐賀 亮子 能登 大介 (26.5.1~) 張 長賜 (26.12.1~)	水野 美歩 山口 広美 任海 千春 Benjamin E. Raveney 能登 大介 (~26.4.30) 小澤 智子 (26.5.1~) 中村 雅一 (26.10.1~) 門脇 淳 (26.11.1~)	○清水 基子 ○海老澤 洋子 (26.11.11~)		○センター研究補助員 センター研究助手			○古澤 雅子 ○石田 直子 ○平川 泰子 ○竹尾 明子 ○横藤 寿江 ○中島 直子 (26.12.1~)	葉賀 咲子 (~26.9.30) (26.10.1~26.12.31) 門脇 淳 (~26.10.31) 松岡 貴子 池口 亮太郎 木村 公俊 Zsolt HOSSZU (26.11.1~26.11.30)	
神経薬理研究部 木村 英雄	北條 浩彦 澁谷 典広			花岡 健二郎 平田 結登結 杉山 徹	富岡 聖之 豊福 優希子	○大島 淑子 (26.12.1~)	○大島 淑子 (26.12.1~)	○木村 由佳 小林 さゆり 厚原 麻子						小池 伸 高橋 理貴	
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 永田 哲也 (~26.10.31)			森 まどか 木村 円	Janek HYZEWICZ 伊藤 尚基 谷端 淳	倉岡 睦季 喜納 裕美 (~26.8.31) 千代 智子 岡田 浩典 (~26.8.31) 湯野 栄子 笠原 優子 (~26.9.30) 齊藤 崇 増田 智 (~26.11.30) 成田 麻子 ○小川 理恵 (~26.10.31)	○清水 基子 ○海老澤 洋子 (26.11.11~)	○中川 良子 ○森 智子 阿部 千佳 和氣 優子				田山 学 田中 克尚 中川 慎一郎 渡辺 直樹 亀井 孝幸 平山 円 増田 智 (26.12.1~) 戸根 悠一郎 (27.1.14~) ○鈴木 良次	木村 公一 林地 のぞみ 弓削田 直子 有村 純暢 福田 正裕 (26.8.1~) 増田 千明 三好 貞徳 江口 真大 榎田 奈々 (26.12.1~) 馬 露露 (26.7.15~) 嘉納 裕美 (26.9.1~) 岡田 浩典 (26.9.1~) 笠原 優子 (26.10.1~) 細川 元南 (27.3.1~) ○平林 麻 (26.7.7~26.8.8) ○中村 麻里恵 (26.7.7~26.8.8)		
モデル動物開発 研究部 岡 和彦	梅田 達也 大庭 知徹 (26.5.1~)			古江 秀昌 歌 大介 中島 剛 萩原 直道 武井 智彦 五味 裕章 井澤 淳 牛嶋 潤一	戸松 彩花 Joachim Confais 大庭 知徹 (~26.4.30) Puentes Martínez Sandra Milena (26.5.7~26.10.30)	Puentes Martínez Sandra Milena (~26.5.6) Sidikejiang Wupuer (~26.12.31) 藤田 尚子 (~27.1.31) 佐々木 千香		池田 幸子 (~26.6.15) 大谷 帆子 (~26.9.30) 田村 成実 (26.8.11~)						三村 京子 平野 優子 池田 幸子 (26.6.16~26.8.31)	小杉 亮人 佐藤 健太 秋元 望 (26.7.1~) Puentes Martínez Sandra Milena (26.11.1~)



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 センター研究助手	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
室長課管理室	関 和彦(併任)	富岡 郁夫 (~26.11.30)		高山 修 藤原 祐介 (26.8.18~) 藤原 章治 井上 謙一 (26.10.1~) 高田 昌彦 七戸 秀夫 伊藤 英俊 石橋 朋子 青木 朋子 (26.7.1~) 富岡 郁夫 (26.12.1~)		尾張 健介 (26.8.18~) Roland Philipp (26.10.1~) ○尾張 健介 (26.5.7~26.8.17) ○中谷 剛実 (26.6.1~) ○工藤 もとこ (26.12.1~)						Sidkejang Wopuer (27.1.1~) 野上 尚武 (27.3.1~)
室長課管理室	関 和彦(併任)	富岡 郁夫 (~26.11.30)			羽柴 典子 (~26.10.31) 中林 円			野口 麻里 (~26.4.18) 岡村 幸江 (26.5.19~) ○石川 愛理紗 (26.7.1~) ○羽柴 典子 (26.11.1~)				
実験動物管理室	玉井 淑貴				吉村 文	山本 和弘		伊達 真由美 干場 明希子				
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	内野 茂夫	奥野 孝枝	馬場 公恵								

#### 4. 平成 26 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 26 年			
4.3	Prof.Roland Liblau Physiopathology Center of Toulouse-Purpan(CPTP)	Neurons as target for T cell in the central nervous system	免疫研究部 部長 山村 隆
5.28	井上由紀子先生 井上 高良先生 神経研究所 疾病研究第六部 第二研究室	CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術に よる迅速な遺伝子改変マウスの 作製法	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
5.30	竹内 昌治 教授 東京大学 生産技術研究所	微小なモノづくりとしての立体 組織構築	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
6.27	林 晋一郎 助教 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 細胞分子医学分野	骨格筋の発生における、Pax 遺 伝子群の進化的な機能の変遷の 解析	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
7.29	湯本 法弘 博士 ニューヨーク大学医学部 スカボール研究所	神経筋接合部の形成： 運動神経軸索の終末分化を制御 する逆行性シグナル伝達のメカ ニズム	疾病研究第五部 室長 若月 修二
9.4	征矢英昭 教授 筑波大学大学院 人間総合科学研究所 体育科学専攻長	脳フィットネスを高める運動効 果	疾病研究第三部 部長 功刀 浩
9.26	James G. Tidball 博士 Department of Pathology and Laboratory Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, University of California, Los Angeles	Regulatory interactions between dystrophic muscle and the immune system	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
10.2	坂野 仁 特命教授 福井大学医学部高次脳機能	嗅覚系における神経地図形成の 基本原理の解明	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
10.23	中島 欽一 教授 九州大学大学院医学研究院	神経幹細胞におけるエピジェネ ティクス機構を介した遺伝子と 取巻く環境の相互作用	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄

10.28	Steven A. Greenberg 准教授 Department of Neurology, Harvard Medical School	Inclusion Body Myositis (封入 体筋炎)	疾病研究第一部 部長 西野 一三
12.9	星 美奈子 特定准教授 京都大学大学院医学研究科	新規アルツハイマー病創薬ター ゲットの発見と病態解明に基づ くアルツハイマー病新規治療法 の研究開発	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
平成 27 年			
1.30	竹島 浩 教授 京都大学大学院薬学研究科	筋小胞体 Ca <sup>2+</sup> 放出の生理的機構 とその破綻	遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一
2.4	川辺 浩志 グループリーダー マックスプランク研究所	Nedd4 Family E3 ユビキチンリ ガーゼを介した神経細胞発達の 調節機構	病態生化学研究部 部長 星野 幹雄
2.6	加藤 総夫 教授 東京慈恵会医科大学 神経科学研究部	痛みの慢性化と扁桃体シナプス 可塑性	疾病研究第四部 室長 関口 正幸
3.26	高坂 新一 先生 神経研究所 所長	ミクログリアと共に 26 年間	神経研究所 所長 高坂 新一

- 国際セミナー 4 件
- 神経研究所セミナー 11 件

# 平成 26 年度 (第 36 回) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会プログラム

<口演発表>

3月5日(木) 9:00～18:30

09:00～09:05 開会の辞(所長)

09:05～09:10 趣旨説明・事務連絡, 審査方法, 賞の説明(後藤部長)

09:10～09:40 疾病研究第五部

軸索変性におけるオートファジーの生理的意義

○若月修二, 荒木敏之

09:40～10:10 微細構造研究部

バルプロ酸母体投与マーマセツト仔の表面的自閉症様行動と異常脳構造, 分子発現解析

安江みゆき, 中神明子, 坂野拓, 中垣慶子, 川合伸幸, ○一戸紀孝

10:10～10:40 免疫研究部

抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブは, 多発性硬化症におけるプラズマプラスト介在性病態を修飾する

○中村雅一, 平川泰子, 山口広美, 荒木学<sup>1</sup>, 佐藤和貴郎, 林幼偉<sup>2</sup>, 岡本智子<sup>2</sup>, 村田美穂<sup>2</sup>, 三宅幸子<sup>3</sup>, 山村隆

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院専門職, <sup>2</sup>NCNP病院神経内科, <sup>3</sup>順天堂大学医学部免疫学講座

10:40～10:55 小型動物研究施設

小型実験動物研究施設

○玉井淑貴

休憩(5分)

11:00～11:30 ポスターオーバービュー セッション1

P01～P15

休憩(5分)

11:35～12:05 ポスターオーバービュー セッション2

P16～P27

昼休憩

13:30～14:00 RI研究施設

本年度のRI管理業務について

○橋戸和夫, 石田浩子, 西村桂子, 新田悦子

14:00～14:30 疾病研究第六部

アミロイドβオリゴマーによるBACE1発現増強のメカニズム

○儘田直美, 保坂愛, 田之頭大輔, 荒木由美子, 玉岡晃<sup>1</sup>, 荒木 亘

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系神経内科学

14:30 ~ 15:00 疾病研究第七部

超高周波空気振動成分付加による感性・情動脳活動への影響

○上野修, 小野寺英子<sup>1</sup>, 仁科エミ<sup>2</sup>, 本田学

<sup>1</sup>総合研究大学院大学, <sup>2</sup>放送大学

15:00 ~ 15:30 モデル動物開発研究部

ポリグルタミン病モデルマーマーモセットの作出

○富岡郁夫<sup>1,2</sup>, 石橋英俊<sup>1,3</sup>, 本橋秀之<sup>1,4</sup>, 高山修<sup>1,4</sup>, 齊藤裕子<sup>5</sup>, 皆川栄子<sup>6</sup>, ポピエル  
ヘレナ明子<sup>6</sup>, プエンテスサンドラ<sup>1</sup>, 山本和弘<sup>7</sup>, 野口悟<sup>8</sup>, 米川貴博<sup>8</sup>, 田中洋子<sup>5</sup>, 藤田  
尚子<sup>1</sup>, 鈴木ひかる, 菊地寿枝<sup>6</sup>, 相澤修<sup>6</sup>, 尾張健介<sup>1</sup>, 中谷輝美<sup>1</sup>, 長野清一<sup>9</sup>, 山田大輔<sup>6</sup>,  
西野一三<sup>8</sup>, 一戸紀孝<sup>10</sup>, 和田圭司<sup>6</sup>, 高坂新一<sup>11</sup>, 永井義隆<sup>6</sup>, 関和彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>モデル動物開発研究部, <sup>2</sup>信大 バイオメディカル研究所, <sup>3</sup>東医大 実験動物センター, <sup>4</sup>岡大 ARTセンター,  
<sup>5</sup>NCNP 病院, <sup>6</sup>疾病研究第四部, <sup>7</sup>実験動物管理室, <sup>8</sup>疾病研究第一部, <sup>9</sup>疾病研究第五部, <sup>10</sup>微細構造研究部,  
<sup>11</sup>神経研究所

16:00 ~ 18:00 ポスターセッション (@ロビー)

3月6日(金) 9:00 ~ 15:30

09:00 ~ 09:30 疾病研究第一部

ORAI1 遺伝子の優性変異は, ストア作動性 Ca<sup>2+</sup>チャネルの恒常的活性化を通して細管集合  
体ミオパチーを引き起こす

○遠藤ゆかり<sup>1</sup>, 野口悟, 原雄二<sup>2</sup>, 林由起子, 本村和嗣<sup>1</sup>, 埜中征哉, 西野一三

<sup>1</sup>トランスレーショナルメディカルセンター臨床開発部, <sup>2</sup>京都大学大学院工学研究科

09:30 ~ 10:00 疾病研究第二部

ミトコンドリア病原因遺伝子の網羅的検索とその機能解析

○坂井千香, 松島雄一, 山口清次<sup>1</sup>, 佐々木征行<sup>2</sup>, 宮本雄策<sup>3</sup>, 後藤雄一

<sup>1</sup>島根大学医学部小児科, <sup>2</sup>NCNP 病院小児神経科, <sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学小児科

10:00 ~ 10:30 神経薬理研究部

活性型マイクロRNA に対する網羅的アッセイシステムの開発

○福岡聖之, 吉田満史子, 枝垂希子, 高橋理貴, 北條浩彦

10:30 ~ 10:45 霊長類動物研究施設

霊長類研究施設—平成 26 年度の状況等について

○関和彦

休憩 (10分)

10:55 ~ 11:10 動物画像解析施設

動物画像解析施設における活動報告

○太田深秀, 功刀浩

11:10 ~ 11:40 病態生化学研究部

小脳顆粒細胞における Mesp1 の果たす役割



○大輪智雄, 田谷真一郎, 中村卓郎<sup>1</sup>, 後飯塚僚<sup>2</sup>, 星野幹雄

<sup>1</sup>がん研究所発がん研究部, <sup>2</sup>東京理科大学生命科学研究所発生老化研究部門

## 集合写真撮影

午前の口演終了後, 記念写真の撮影

晴天の場合は3号館の玄関前, 雨天の場合は3号館セミナールーム内にて

## 昼休憩

### 13:20 ~ 13:50 遺伝子疾患治療研究部

Low intensity training of *mdx* mice reduces carbonylation and increases expression levels of energy metabolism and muscle contraction proteins

○Hyzewicz Janek, 谷端 淳, 倉岡陸季, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一

### 13:50 ~ 14:20 疾病研究第四部

不飽和脂肪酸による情動性記憶修飾の神経回路メカニズム: オプトジェネティクスによる解析

○山田大輔, 和田圭司, 関口正幸

### 14:20 ~ 14:50 疾病研究第三部

ストレスホルモンと神経栄養因子の相互作用

○安達直樹, 沼川忠広, 中島進吾, 千葉秀一, 太田深秀, 福岡聖之<sup>1</sup>, 北條浩彦<sup>1</sup>, 功刀浩

<sup>1</sup>神経薬理研究部

### 14:50 ~ 15:20 神経研究所所長

若い研究者へのメッセージ

○高坂新一

## 閉会の辞 (総長)

### <ポスター発表> 教育研修棟ロビー

ポスター掲示日時 3月5日(木) 09時00分~3月6日(金) 17時30分

ポスターセッション 3月5日(木) 16時00分~18時00分

3月6日(金) 15時30分~17時30分

コアタイム 3月6日(金) 偶数: 15時30分~16時30分

(発表者が必ずポスター前で待機) 奇数: 16時30分~17時30分

### P01 ラジオアイソトープ管理室

Functional analysis of miR-1, miR-133a, and miR-206 for Duchenne muscular dystrophy through exosomal secretion

○Yasunari Matsuzaka, Soichiro Kishi, Jun Tanihata<sup>1</sup>, Yoshitsugu Aoki<sup>2</sup>, Hirofumi Komaki<sup>3</sup>, Yasushi Oya<sup>4</sup>, Shin-ichi Takeda<sup>1</sup>, Kazuo Hashido

<sup>1</sup>Dep. of Molecular Therapy, <sup>2</sup>Dep. of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Dep. of <sup>3</sup>Child Neurology and <sup>4</sup>Neurology, NCNP Hospital.

P02 疾病研究第三部

高脂肪餌摂取マウスにおける sensorimotor gating 異常の誘導におけるドパミン D<sub>1</sub> 受容体の関与  
○若林千里, 沼川忠広, 服部功太郎, 大島淑子, 功刀浩

P03 疾病研究第四部

新規核酸分解経路 RNautophagy において SIDT2 が輸送体として機能する  
○Viorica Raluca Contu, 相澤修, 藤原悠紀, 長谷勝徳, 高橋昌幸, 和田圭司, 株田智弘

P04 遺伝子疾患治療研究部

骨髄間質細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞遺伝子治療法開発の基盤研究  
○笠原優子<sup>1</sup>, 倉岡陸季, 喜納裕美<sup>1</sup>, 積田奈々<sup>2</sup>, 千代智子, 増田千明<sup>3</sup>, 岡田浩典<sup>1</sup>, 岡田尚巳<sup>1</sup>, 武田伸一  
<sup>1</sup>日本医科大学生化学・分子生物学 (分子遺伝学), <sup>2</sup>東京農工大学大学院農学府応用生命化学専攻, <sup>3</sup>疾病研究第三部

P05 病態生化学研究部

Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (DSCAM) による神経細胞移動の制御機構  
○田谷真一郎, 有村奈利子, 早瀬ヨネ子, 出羽健一, 柳川右千夫<sup>1</sup>, 星野幹雄  
<sup>1</sup>群馬大学大学院医学系研究科

P06 神経薬理研究部

H<sub>2</sub>S の産生経路と細胞保護機能の検討  
○渋谷典広, 小池伸<sup>1</sup>, 田中真紀子, 石上磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹<sup>1</sup>, 福井清<sup>2</sup>, 永原則之<sup>3</sup>, 木村英雄  
<sup>1</sup>明治薬科大学, <sup>2</sup>徳島大学疾患酵素学研究センター, <sup>3</sup>日本医科大学

P07 疾病研究第二部

歯髄幹細胞を用いた遺伝性大脳白質形成不全症における細胞移植治療法の確立  
○中村祥子, 井上健, 小坂仁<sup>1, 2</sup>, 新保裕子<sup>1</sup>, 後藤雄一  
<sup>1</sup>神奈川県立こども医療センター, <sup>2</sup>自治医科大学小児科

P08 疾病研究第一部

炎症性筋疾患における抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A(cN1A) 自己抗体の測定  
○西村洋昭, 鈴木重明<sup>1</sup>, 漆葉章典, 野口悟, 林由起子<sup>2</sup>, 三橋里美, 埜中征哉, 西野一三  
<sup>1</sup>慶応義塾大学神経内科, <sup>2</sup>東京医科大学神経生理学

P09 モデル動物開発研究部

ウイルスベクターを用いた運動ニューロンへの遺伝子導入  
○梅田達也, 小林憲太<sup>1</sup>, 船越健悟<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>生理研ウイルスベクター開発室, <sup>2</sup>横浜市大医神経解剖

P10 疾病研究第七部

高周波音響情報を用いた認知症の行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発  
○山下祐一, 上野修, 本田学

P11 疾病研究第六部

CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による簡便・迅速な遺伝子改変マウスの作出

○井上由紀子, 井上高良

P12 免疫研究部

視神経脊髄炎患者への抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ投与後に認められた, 末梢血中の活性化制御性 T 細胞と CD56 強陽性 NK 細胞の増加

○松岡貴子<sup>1</sup>, 千葉麻子<sup>1</sup>, 荒浪利昌, 荒木学<sup>2</sup>, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 三宅幸子<sup>1</sup>, 山村隆

<sup>1</sup>順天堂大学医学部免疫学講座, <sup>2</sup>NCNP 病院多発性硬化症センター

P13 微細構造研究部

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

○佐柳友規, 佐々木哲也, 境和久, 高坂新一<sup>1</sup>, 一戸紀孝

<sup>1</sup>神経研究所所長室

P14 疾病研究第五部

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<sup>1</sup>, 伊藤久央<sup>1</sup>, 荒木敏之

<sup>1</sup>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

P15 疾病研究第一部

顔面肩甲上腕筋ジストロフィー 2 型の遺伝子変異解析

○濱中耕平, 後藤加奈子<sup>1</sup>, 荒井麻美<sup>1</sup>, 林由起子<sup>2</sup>, 野口悟, 三橋里美<sup>1</sup>, 西野一三<sup>1</sup>

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

P16 疾病研究第二部

難治性てんかんにおけるアストロサイト受容体の発現解析

○鋤柄小百合, 代紅梅, 花井彩江, 齋藤貴志, 大槻泰介<sup>1</sup>, 齊藤祐子<sup>2</sup>, 後藤雄一<sup>3</sup>, 伊藤雅之

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科, <sup>2</sup>同臨床検査部, <sup>3</sup>山梨大学大学院薬理学講座

P17 疾病研究第三部

大脳皮質における消化管ホルモン Glucagon-like peptide-1 の役割

○中島進吾, 沼川忠広, 安達直樹, 功刀浩

P18 疾病研究第四部

p62 はポリグルタミン蛋白質オリゴマーをオートファジー分解することで神経変性と戦う

○齊藤勇二<sup>1</sup>, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

P19 疾病研究第五部

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

P20 疾病研究第六部

LRP1 による BACE1 の抑制メカニズムの解析

○田之頭大輔, 儘田直美, 玉岡晃<sup>1</sup>, Lakshmana Madepalli<sup>2</sup>, 荒木巨

<sup>1</sup>筑波大学神経内科学, <sup>2</sup>Torrey Pines Institute for Molecular Studies

P21 遺伝子疾患治療研究部

デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMD<sub>1</sub> 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, 立森久照<sup>1</sup>, 米本直裕<sup>2</sup>, 今村道博, 武田伸一

<sup>1</sup>精神保健研究所精神保健計画研究部, <sup>2</sup>同研究所精神薬理研究部

P22 微細構造研究部

恐怖消去の性差に関与する遺伝子と環境因子

○松田真悟, 松澤大輔<sup>1</sup>, 富澤はるな<sup>1</sup>, 清水栄司<sup>1</sup>, 一戸紀考, 須藤文和

<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学研究室

P23 神経薬理研究部

TRPA1 活性化のメカニズムの解析

○豊福優希子, 木村由佳, 木村英雄

P24 病態生化学研究部

大脳発達における自閉症感受性遺伝子 *Auts2* の生理機能の解明

○堀啓, 永井拓<sup>1</sup>, Wei Shan<sup>1</sup>, 坂本亜沙美, 田谷真一郎, 橋本了哉, 林崇, 阿部学<sup>2</sup>, 山崎真弥<sup>2</sup>, 中尾啓子<sup>3</sup>, 西岡朋生<sup>4</sup>, 崎村健司<sup>2</sup>, 山田清文<sup>1</sup>, 貝淵弘三<sup>4</sup>, 星野幹雄

<sup>1</sup>名古屋大学医学部医療薬学, <sup>2</sup>新潟大学脳研究所, <sup>3</sup>埼玉医大生理学, <sup>4</sup>名古屋大学医学部神経情報薬理学

P25 免疫研究部

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

○能登大介, 荒木学<sup>1</sup>, 佐藤和貴郎, 林幼偉<sup>2</sup>, 岡本智子<sup>2</sup>, 村田美穂<sup>2</sup>, 三宅幸子<sup>3</sup>, 山村隆

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター, <sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター病院神経内科,

<sup>3</sup>順天堂大学医学部免疫学講座

P26 モデル動物開発研究部

CRISPR/Cas9 System によるコモンマーモセット標的遺伝子改変

○尾張健介, 富岡郁夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>信州大学バイオメディカル研究所

P27 実験動物管理室

エクソソームを蛍光標識したトランスジェニックラットの解析

○吉村文, 川又理樹<sup>1</sup>, 吉岡祐亮<sup>1</sup>, 安達直樹<sup>2</sup>, 中島進吾<sup>2</sup>, 沼川忠広<sup>2</sup>, 功刀浩<sup>2</sup>, 落谷孝広<sup>1</sup>, 玉井淑貴

<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野, <sup>2</sup>疾病研究第三部

<懇親会>

場所：3号館セミナールームならびにロビー

日時：3月6日（金） 18時00分～20時00分



---

## II 研究業績

---



# 1. 疾病研究第一部

## I. 研究部の概要

### 1) 研究目的

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

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

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

### 2) 研究者の構成

(部長)	西野一三
(室長)	野口 悟, 三橋里美
(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, 高橋正紀, 中森雅之, 平澤理恵, 松田知栄, 村上てるみ, 村上信行, 原 雄二, 林由起子
(訪問研究員)	Dong Suk Shim
(流動研究員)	西川敦子, 西村洋昭, 米川貴博
(科研費研究員)	金子加奈子, 小山理恵子, 久禮友里子, 小島依子
(科研費研究補助員)	石川桂子, 小田あゆみ, 国本博子, 堤 陽子, 吉田里美
(科研費研究助手)	岩沢 和
(科研費事務助手)	小林朝美
(外来研究補助員)	小川 恵, 久野かほる, 荒井麻美, 石崎律子, 角野千鶴, 松山望未
(研究生)	秋山千枝子, 粟野宏之, 漆葉章典, 遠藤ゆかり, 小穴康介, 大熊 彩, 杉浦智子, 鈴木茂文, 高山和子, 館澤 薫, 濱中耕平, MohammadKazem Bakhshandeh Bali, Jongmok Lee, Je-Young Shin, Jantima Tanboon, Thanee Termglinchan, Wenhua Zhu

## 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、これらの疾患の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 I 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第 II 相試験が行われ、その効果が示された。この結果を受け、2015 年中にも第 III 相国際共同試験が開始される予定である。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 (2015 年 4 月より MGC ゲノム診療開発部) 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。難治性疾患対策事業の国内次世代解析 6 拠点の一つとして選定され、次世代技術の臨床応用を目指した次世代型統合的筋疾患診断拠点の形成を進めている。その中で、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* 遺伝子を見だし、ストア作動性カルシウムチャネルの恒常的活性化と筋小胞体内のカルシウム濃度上昇が tubular aggregate 形成の共通基盤であることを見出した。また、既知の筋疾患原因遺伝子を臨床筋病理学的に 4 つのカテゴリーにわけ、より臨床応用に近い次世代シークエンサーの運用方法について検討中である。これまでのところ、20 ~ 25% の患者で、原因と考えられる遺伝子変異を同定することが可能であった。明らかな変異を同定できなかった患者については、新規原因遺伝子による疾患である可能性があるため、エクソームシークエンス解析を行っている。これにより、先天性ミオパチーの新規原因候補遺伝子について、病態機序解析を計画中である。さらに、エクソームシークエンスデータベースを構築しており、横断的に臨床症状と遺伝子型についての検索を行えるようにしている。

## 3) 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに関する研究

これまで、サザンプロット法によりゲノム診断を行ってきたが、診断がつかない症例を対象に大規模な DNA メチル化解析を行い、新規の発症機序による顔面肩甲上腕型筋ジストロフィータイプ 2 を日本で初めて見出した。60% の患者では、既報告の *SMCHD1* 遺伝子に変異をもっていたが、既知遺伝子に変異を見出せない患者が存在することが分かった。新規疾患関連遺伝子を見出すべく、エクソーム解析を行っている。

## 4) 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、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、TMC 臨床開発部 (2015 年 4 月より MGC ゲノム診療開発部) を窓口として、特に筋病理診断ならびに各種筋疾患の遺伝子診断を初めとする神経・筋疾患の各種診断サービスを行うことにより、臨床医学を後方支援している。筋病理診断件数は、ここ 2 年間 800 検体を越え (2011

年 660 件, 2012 年 732 検体, 2013 年 839 検体, 2014 年 827 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, ジストロフィン遺伝子の全エクソン・シーケンス解析を行っている。さらに上記の次世代シーケンス技術の診断サービスへの転用を目指している。このようなサービスを通じて集められた検体は, ヒト筋レポジトリリーとして大切に保管している。患者の自由意志により研究使用を認められた検体については, その一部を, 一日も早い治療法の開発を目指した神経・筋疾患の研究に用いている。

## 2) 専門教育活動

病院との協力により, 毎年夏に 1 週間に及ぶ筋病理セミナーを 2 回開催し, 若手神経内科医・小児神経科医への教育活動を行っている(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, 2014 年 11 月 1 日に一般市民・患者向けの「遠位型ミオパチーシンポジウム」(於 NCNP 教育研修棟ユニバーサルホール) を関連研究班 3 班および遠位型ミオパチー患者会と共同主催した。

## 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) Sanmaneechai O, Likasitwattanakul S, Sangruchi T, Nishino I: Ophthalmoplegia in congenital neuromuscular disease with uniform type 1 fiber. Brain Dev. 37(4): 459-462, Apr, 2015 [Epub Aug 2014]
- 2) Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z: GNE myopathy: current update and future therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 86(4): 385-392, Apr, 2015 [Epub Jul 2014]
- 3) De Bleeker JL, Amato A, Aronica E, Benveniste O, de Boer O, De Paepe B, de Visser M, Dimachkie M, Gherardi R, Goebel HH, Hilton-Jones D, Holton J, Lundberg IE, Mammen A, Mastaglia F, Nishino I, Rushing E, Daa Schroder H, Selcen D, Stenzel W: 205th ENMC

- International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies Part II  
28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 25(3): 268-272, Mar, 2015 [Epub Dec 2014]
- 4) Endo Y, Furuta A, Nishino I: Danon disease: a phenotypic expression of LAMP-2 deficiency. *Acta Neuropathol.* 129(3): 391-398, Mar, 2015 [Epub Jan 2015]
  - 5) Yonekawa T, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 86(3): 280-287, Mar 2015 [Epub June 2014]
  - 6) Wang CH, Liang WC, Minami N, Nishino I, Jong YJ: Limb-girdle Muscular Dystrophy Type 2A with Mutation in *CAPN3* : The First Report in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 56(1): 62-65, Feb, 2015 [Epub Mar 2013]
  - 7) Ohsawa N, Koebis M, Mitsuhashi H, Nishino I, Ishiura S: ABLIM1 splicing is abnormal in skeletal muscle of patients with DM1 and regulated by MBNL, CELF and PTBP1. *Genes Cells.* 20(2): 121-134, Feb, 2015 [Epub Nov 2014]
  - 8) Tanboon J, Hayashi YK, Nishino I, Sangruchi T: Kyphoscoliosis and easy fatigability in a 14-year-old boy. *Neuropathology.* 35(1): 91-93, Feb 2015 [Epub Aug 2014]
  - 9) Endo Y, Noguchi S, Hara Y, Hayashi YK, Motomura K, Miyatake S, Murakami N, Tanaka S, Yamashita S, Kizu R, Bamba M, Goto YI, Matsumoto N, Nonaka I, Nishino I: Dominant mutations in *ORAI1* cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca<sup>2+</sup> channels. *Hum Mol Genet.* 24(3): 637-648, Feb, 2015 [Epub Sep 2014]
  - 10) Kawase K, Nishino I, Sugimoto M, Kouwaki M, Koyama N, Yokochi K: Hypoxic ischemic encephalopathy in a case of intranuclear rod myopathy without any prenatal sentinel event. *Brain Dev.* 37(2): 265-269, Feb, 2015 [Epub Apr 2014]
  - 11) Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata KY, Kurashige T, Ikawa M, Asahi M, Konishi H, Mitsuma S, Kawabata S, Suzuki N, Nishino I: Stains and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine (Baltimore).* 94(4): e416. Jan, 2015
  - 12) Dong M, Noguchi S, Endo Y, Hayashi YK, Yoshida S, Nonaka I, Nishino I: *DAG1* mutations associated with asymptomatic hyperCKemia and hypoglycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *Neurology.* 84(3): 273-279, Jan, 2015 [Epub Dec 2014]
  - 13) Wada E, Yoshida M, Kojima Y, Nonaka I, Ohashi K, Nagata Y, Shiozuka M, Date M, Higashi T, Nishino I, Matsuda R: Dietary Phosphorus Overload Aggravates the Phenotype or the Dystrophin-Deficient mdx Mouse. *Am J Pathol.* 184(11): 3094-3104, Nov, 2014 [Epub Aug 2014]
  - 14) Falcone S, Roman W, Hnia K, Gache V, Didier N, Laine J, Aurade F, Marty I, Nishino I, Charlet-Berguerand N, Romero NB, Marazzi G, Sassoon D, Laporte J, Gomes ER: N-WASP is required for Amphiphysin-2/BIN1-dependent nuclear positioning and triad organization in skeletal muscle and is involved in the pathophysiology of centronuclear myopathy. *EMBO Mol Med.* 6(11): 1455-1475, Nov, 2014 [Epub Sep 2014]
  - 15) Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ, Kostyukova AS, Moroz N, Quinlan KG, Lehtokari

- VL, Ravenscroft G, Todd EJ, Ceyhan-Birsoy O, Gokhin DS, Maluenda J, Lek M, Nolent F, Pappas CT, Novak SM, D'Amico A, Malfatti E, Thomas BP, Gabriel SB, Gupta N, Daly MJ, Ilkovski B, Houweling PJ, Davidson AE, Swanson LC, Brownstein CA, Gupta VA, Medne L, Shannon P, Martin N, Bick DP, Flisberg A, Holmberg E, Van den Bergh P, Lapunzina P, Waddell LB, Sloboda DD, Bertini E, Chitayat D, Telfer WR, Laquerrière A, Gregorio CC, Ottenheijm CA, Bönnemann CG, Pelin K, Beggs AH, Hayashi YK, Romero NB, Laing NG, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Melki J, Fowler VM, MacArthur DG, North KN, Clarke NF: Leiomodrin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *J Clin Invest.* 124(11): 4693-4708, Nov, 2014 [Epub Sep 2014]
- 16) Ojima K, Ono Y, Hata S, Noguchi S, Nishino I, Sorimachi H: Muscle-specific calpain-3 is phosphorylated in its unique insertion region for enrichment in a myofibril fraction. *Genes Cells.* 19(11): 860-841, Nov, 2014 [Epub Sep 2014]
  - 17) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E: Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 9(1): 150, Oct, 2014 [Online journal]
  - 18) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto YI, Nishino I, Ohtake A, King MC, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet.* 59(10): 581-583, Oct, 2014 [Epub Aug 2014]
  - 19) Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, Hayashi YK, Nonaka I, Mine T, Yamamoto T, Nishino I, Noguchi S: Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain.* 137(10): 2670-2679, Oct, 2014 [Epub Jul 2014]
  - 20) Uchiyama S, Nishino I, Izumi T: The muscle findings in a pediatric patient with live attenuated oral polio vaccine-related flaccid monoplegia. *Vaccine.* 32(42): 5379-5381, Sep, 2014 [Epub Aug 2014]
  - 21) Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, Hayashi YK, Okazaki Y, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I: Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol.* 274(1-2): 202-208, Sep, 2014 [Epub Jul 2014]
  - 22) Fujii T, Hayashi S, Kawamura N, Higuchi MA, Tsugawa J, Ohyagi Y, Hayashi YK, Nishino I, Kira JI: A case of adult-onset reducing body myopathy presenting a novel clinical feature, asymmetrical involvement of the sternocleidomastoid and trapezius muscles. *J Neurol Sci.* 343(1-2): 206-210, Aug, 2014 [Epub Jun 2014 ]
  - 23) Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85(8): 912-915, Aug, 2014 [Epub Sep 2013]
  - 24) Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N: Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* 24(7): 642-647, Jul, 2014 [Epub Apr 2014]
  - 25) Noguchi S, Ogawa M, Kawahara G, Malicdan MC, Nishino I: Allele-specific Gene Silencing

- of Mutant mRNA Restores Cellular Function in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy Fibroblasts. *Mol Ther Nucleic Acids*. 3: e171, Jun, 2014
- 26) Merlini L, Nishino I: 201st ENMC International Workshop: Autophagy in muscular dystrophies – Translational approach. 1-3 November 2013, Bussum, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 24(6): 546-561, Jun, 2014 [Epub Mar 2014]
  - 27) Anada RP, Wong KT, Malicdan MC, Goh KJ, Hayashi YK, Nishino I, Noguchi S: Absence of beta-amyloid deposition in the central nervous system of a transgenic mouse model of distal myopathy with rimmed vacuoles. *Amyloid*. 21(2): 138-139, Jun, 2014 [Epub Mar 2014]
  - 28) Kajino S, Ishihara K, Goto K, Ishigaki K, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I, Hayashi YK: Congenital fiber type disproportion myopathy caused by LMNA mutations. *J Neurol Sci*. 340(1-2): 94-98, May, 2014 [Epub Mar 2014]
  - 29) Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, Noguchi S, Gahl WA, Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Nishino I: GNE myopathy: New name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord*. 24(5): 387-389, May, 2014 [Epub Mar 2014]
  - 30) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord*. 24(5): 380-386, May, 2014 [Epub Feb 2014]
  - 31) Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK: A nationwide survey on marinesco-sjogren syndrome in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 9(1): 58, Apr, 2014
  - 32) Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Ikemoto-Uezumi M, Nakatani M, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Nishino I, Hamada Y, Tsuchida K: Identification and characterization of PDGFR  $\alpha$  (+) mesenchymal progenitors in human skeletal muscle. *Cell Death Dis*. 5: e1186, Apr, 2014
  - 33) 遠藤ゆかり, 野口 悟, 原 雄二, 林由起子, 村上信行, 木津りか, 番場正博, 埜中征哉, 西野一三: ORAI1 遺伝子変異が Tubular aggregate myopathy を引き起こす. *小児科診療*. 78(3): 408-409, Mar, 2015
  - 34) 宮脇統子, 古東秀介, 石原広之, 後藤雄一, 西野一三, 菊田典生, 戸田達史: ミトコンドリア DNA 8729 G>A 変異をみとめた. *臨床神経学*. 55(2): 91-95, Feb, 2015
  - 35) 木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内美実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN. *臨床神経学*. 54(12): 1069-1070, Dec, 2014
  - 36) 木村 円, 中村治雅, 西野一三: 筋ジストロフィー: Remudy. *Brain Nerve*. 66(11): 1396-1402, Nov, 2014

## (2) 著 書

- 1) Sugie K, Nishino I: *Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency*. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, Fifth Edition (Rosenberg RN, Pascual JM) Academic Press, Massachusetts, USA, pp411-417, Nov, 2014
- 2) Liang WC, Nishino I: *Limb-Girdle Muscular Dystrophy*. Rosenberg's Molecular and Genetic



Basis of Neurological and Psychiatric Disease, Fifth Edition (Rosenberg RN, Pascual JM) Academic Press, Massachusetts, USA, pp1113-1120, Nov, 2014

- 3) 古田晶子, 内山安男, 西野一三: LAMP-2 欠損によるダノン病の病態. Annual Review 2015 神経 (編集: 鈴木規宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆) 中外医学社, 東京, pp239-244, Jan, 2015
- 4) 西野一三: 筋生検. 神経内科研修ノート (総監修: 永井良三, 責任編集: 鈴木則宏, 編集: 2) 診断と治療社, 東京, pp136-138, Jan, 2015
- 5) 西野一三: 筋ジストロフィー. 神経内科研修ノート (総監修: 永井良三, 責任編集: 鈴木則宏, 編集: 荒木信夫, 神田 隆, 吉良潤一, 塩川芳昭, 西野一三, 水澤英洋) 診断と治療社, 東京, pp516-521, Jan, 2015
- 6) 西野一三: ミトコンドリア脳筋症. 神経内科研修ノート (総監修: 永井良三, 責任編集: 鈴木則宏, 編集: 荒木信夫, 神田 隆, 吉良潤一, 塩川芳昭, 西野一三, 水澤英洋) 診断と治療社, 東京, pp522-526, Jan, 2015
- 7) 西野一三: オートファジー及びポンペ病の病因におけるその役割. (日本語版総監修: 埜中征哉) 協和企画, 東京, International Medical Publishers, Bremen, Germany, pp32-39, Dec, 2014
- 8) 西村洋昭, 西野一三: 組織化学染色 (SDH と COX). 引いて調べる先天代謝異常症 (編集: 遠藤文夫, 井田博幸, 山口清次, 高柳正樹, 深尾敏幸) 診断と治療社, 東京, pp114, Jul, 2014
- 9) 西野一三: 特殊検査 筋組織化学. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp10-12, May, 2014
- 10) 遠藤ゆかり, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp28-30, May, 2014
- 11) 西野一三: 筋脂質代謝異常症の進歩とトピックス. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp84, May, 2014
- 12) 西野一三: 診断の進め方. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp91-93, May, 2014
- 13) 三橋里美, 西野一三: MADD (multiple Acyl-CoA dehydrogenase Deficiency) (グルタル酸尿症 II 型). 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp123-125, May, 2014
- 14) 三橋里美, 西野一三: Lipin 欠損症. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp126-127, May, 2014
- 15) 大熊 彩, 西野一三: NLSDM (Neutral lipid storage disease with myopathy). 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp128-131, May, 2014
- 16) 大熊 彩, 西野一三: NLSDI (Neutral lipid storage disease with Ichthyosis) (Chanarin-Dorfman syndrome). 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集:

杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp132-134, May, 2014

- 17) 三橋里美: CHK $\beta$  (コリンキナーゼ $\beta$ ) 欠損症. 代謝性ミオパチー Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach (総編集: 杉江秀夫, 分担編集: 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏) 診断と治療社, 東京, pp139-141, May, 2014

### (3) 総説

- 1) 米川貴博, 西野一三: 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー. Clinical Neuroscience 臨床神経科学. 33(3): 348-349, Mar, 2015

### (4) その他 新聞等

- 1) Nishino I, Nonaka I: The first Egyptian International Neuromuscular Congruency Organized by Egypt Air Hospital. Al Ahram. Egyptian newspaper. Jun 25, 2015
- 2) 西野一三: 筋肉が侵される難病「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」の治療薬開発を目指す. 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 成果集, 独立行政法人 科学技術振興機構, 東京, pp35, Sep, 2014
- 3) 西野一三: 遠位型ミオパチー. 第55回日本神経学会学術大会. 熊本放送『JNN九州沖縄ドキュメント ムーブ』8.17, 2014

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Progress in therapy for GNE myopathy. The 4th Oriental Congress of Neurology, Shanghai, China, (Shanghai International Convention Center), 3.27, 2015(3.25-3.28)
- 2) Nishino I: How to approach muscle disease. JOINT WORKSHOP BY JAPANESE SOCIETY OF NEUROLOGY (JSN) AND INDONESIAN SOCIETY OF NEUROLOGY (ISN), Jakarta, Indonesia, (Borobudur Hotel), 3.25, 2015(3.24-3.25)
- 3) Nishino I: Treatment of GNE myopathy. 14th AOMC ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2015 (AOMC), Bangkok, Thailand, (Shangri-La Hotel), 3.3, 2015(3.1-3.4)
- 4) Nishino I: Metabolic Myopathies. 1st Egyptian International Neuromuscular Conference (ENMC), Aswan, Egypt, (Cataract Convention Center), 1.22, 2015 (1.22-1.23)
- 5) Nishino I: GNE MYOPATHY – WILL IT BE TREATABLE? Brain Conference 2014 Joint Conference of the KSBNS (The Korean Society of Brain and Neural Science), CASN (The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology) and KSND (The Korean Society for Neurodegenerative Disease), Seoul, Korea, (Seoul National University), 11.6, 2014
- 6) Nishino I: Introduction to clinical features of GNE myopathy. GNE myopathy Consortium Workshop, Berlin, Germany, (BEUTH HOCHSCHULE FUR TECHNIK BERLIN University of Applied Sciences), 10.12, 2014
- 7) Noguchi S: Sialyllactose trial on GNE myopathy mouse model. GNE myopathy Consortium Workshop, Berlin, Germany, (BEUTH HOCHSCHULE FUR TECHNIK BERLIN University of Applied Sciences), 10.12, 2014
- 8) Nishino I: Therapeutic interventions in GNE-myopathy and possible targets in myofibrillar

- myopathies. 13th INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROMUSCULAR DISEASES, Nice, France (Nice Acropolis Convention Center), 7.7, 2014(7.5-7.10)
- 9) Nishino I: Therapy of DMRV/hIBM (GNE) myopathies. 13th INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROMUSCULAR DISEASES, Nice, France (Nice Acropolis Convention Center), 7.7, 2014(7.5-7.10)
- 10) 西野一三: 次世代シーケンサーによる筋疾患遺伝子解析. 第56回日本小児神経学会学術集会, 静岡県浜松市 (オークラアクトシティホテル浜松), 5.30, 2014(5.29-5.31)
- 11) 西野一三: 英文誌編集委員から. 一初学者のための学会発表・論文投稿— 第55回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡サンパレス), 5.23, 2014(5.21-5-24)

## (2) 国際学会

- 1) Liang WC, Zhu WH, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nishino I: A case report of TRAPPC11 disease: a wider clinical spectrum with multiple systemic involvement. The 4th Oriental Congress of Neurology, Shanghai, China (Shanghai International Convention Center), 3.28, 2015(3.27-3.28)
- 2) Liang WC, Zhu WH, Mitsuhashi S, Nishino I, Jong YJ: An 8-year-old girl with congenital cataracts and motor development delay. 14th AOMC ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2015 (AOMC), Bangkok, Thailand, (Shangri-La Hotel), 3.4, 2015(3.1-3.4)
- 3) Zhu WH, Tanboon J, Ito T, Mitsuhashi S, Nishino I: A 35-year-old man with congenital cataracts and motor development delay. 14th AOMC ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2015 (AOMC), Bangkok, Thailand, (Shangri-La Hotel), 3.4, 2015(3.1-3.4)
- 4) Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: High Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in a Japanese Inclusion Body Myositis Cohort. 2014 American College of Rheumatology (ACR)/ Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP) Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention and Exhibition Center), 11.18, 2014 (11.14-11.19)
- 5) Okubo M, Ishiyama A, Komaki H, Takeshita E, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Nishino I, Sasaki M: Selectivity patterns on lower limb skeletal muscle imaging in patients with nemaline myopathy. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.9, 2014 (10.7-10.11)
- 6) Takeuchi F, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Kimura E: National registry of Japanese dystrophinopathy patients: Remudy. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.9, 2014 (10.7-10.11)
- 7) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: Activation of mesenchymal progenitor cells in skeletal muscles of Collagen VI deficient mice. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany ((Langenbeck-Virchow-Haus), 10.9, 2014 (10.7-10.11)
- 8) Lin YF, Liu DE, Nishino I, Jong YJ, Liang WC: Neurite length can be an outcome parameter for drug screening in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.9, 2014 (10.7-10.11)

- 9) Bakhshandeh Bali MK, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nonaka I, Nishino I: Type 2 fiber lipid storage myopathy. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.9, 2014 (10.7-10.11)
- 10) Mitsuhashi S, Mitsuhashi H, Alexander MS, Sugimoto H, Kang PB: Cysteine mutations cause defective tyrosine phosphorylation in MEGF10 myopathy. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 11) Takayama K, Noguchi S, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: A first Asian EMARDD patient due to novel homozygous MEGF10 mutation. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 12) Uruha A, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Necklace cytoplasmic bodies in HMERF (hereditary myopathy with early respiratory failure). 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 13) Komaki H, Endo Y, Ishiyama A, Nonaka I, Hayashi YK, Nishino I: A clinical point of view diagnosing juvenile idiopathic inflammatory myopathies without skin manifestations. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 14) Koichihara R, Komaki H, Ishiyama A, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I: Juvenile dermatomyositis involving large muscle infarction in three cases. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 15) Nishimura H, Suzuki S, Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Nonaka I, Nishino I: Positivity for anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody in inflammatory myopathies. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 16) Mitrani-Rosenbaum S, Yakovlev L, Becker Cohen M, Rivni O, Harazi A, Noguchi S, Nishino I, Fellig Y, Argov Z: GNE myopathy: Assessment of an adeno associated virus AAV2/8 based GNE gene delivery system. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 17) Puppo F, Dionnet E, Gaildrat P, Castro C, Bernard R, Salort-Campana E, A. Shahram A, Nishino I, Krahn M, Helmbacher F, Levy N, Bartoli M: Molecular defects in FAT1 are associated to Facioscapulohumeral dystrophy (FSHD). 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)
- 18) Kreissl M, Sandaradura SA, Dowling JJ, Kostyukova AS, Moroz N, Quinlan KG, Lehtokari V, Ravenscroft G, Todd EJ, Ceyhan-Birsoy O, Gokhin DS, Maluenda J, Lek M, Nolent F, Pappas CT, Novak SN, D'Amico A, Malfatti E, Thomas BP, Gabriel SB, Gupta N, Daly MJ, Ilkovski B, Houweling PJ, Swanson LC, Brownstein CA, Gupta VA, Medne L, Shannon P, Flisberg A, Holmberg E, Van den Bergh P, Lapunzina P, Waddell LB, Sloboda DD, Bertini

E, Chitayat D, Telfer WR, Laquerrie`re A, Gregorio CC, Ottenheim CAC, Bonnemann CG, Pelin K, Beggs AH, Hayashi YK, Romero NB, Laing NG, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Melki J, Fowler VM, MacArthur DG, North KN, Clarke NF: Mutations in LMOD3 cause severe nemaline myopathy by disrupting thin filament organisation in skeletal muscle. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)

- 19) Endo Y, Noguchi S, Hara Y, Hayashi YK, Motomura K, Murakami N, Tanaka S, Yamashita S, Kizu R, Bamba M, Goto Y, Miyatake S, Matsumoto N, Nonaka I, Nishino I: Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated  $Ca^{2+}$  channels. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany (Langenbeck-Virchow-Haus), 10.8, 2014 (10.7-10.11)

(3) 一般学会

- 1) 三橋里美: 次世代シークエンサーを用いた筋疾患の遺伝子診断システムについて. 第3回骨格筋生物学研究会, 仙台 (東北大学青陵キャンパス), 3.7.2015(3.6-3.8)
- 2) 柳葉久実, 石井亜紀子, 南 成祐, 西野一三, 玉岡 晃: 筋痛を呈し, 当初多発筋炎と考えられたカルpain 3欠損 (LGMD2A) の54歳女性例. 第210回日本神経学会関東・甲信越地方会, 千代田区 (砂防会館), 9.6, 2014
- 3) 漆葉章典, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: C型肝炎ウイルス感染は封入体筋炎で高頻度である. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会, 金沢市 (金沢歌劇座), 9.5, 2014(9.4-9.6)
- 4) 安田 伶, 大道卓摩, 結城奈津子, 吉岡 亮, 漆葉章典, 西野一三: Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) の1例. 第100回日本神経学会近畿地方会, 大阪市 (大阪市中央公会堂), 7.19, 2014
- 5) 藤田裕明, 国分則人, 定 翼, 岩波久威, 川崎亜紀子, 漆葉章典, 西野一三: Hereditary myopathy with early respiratory failure の35歳男性例. 第209回日本神経学会関東・甲信越地方会, 千代田区 (砂防会館シェーンバッハ・サボア), 6.7, 2014
- 6) 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 次世代シークエンサーを活用したネマリニンミオパチーの遺伝子変異解析. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松市 (アクトシティ浜松), 5.31, 2014(5.29-5.31)
- 7) 福村 忍, 高山留美子, 渡邊年秀, 續 晶子, 館 延忠, 石山昭彦, 米川貴博, 林由起子, 西野一三: 筋MRI所見を機に診断に至ったUllrich型先天性筋ジストロフィーの一例. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松市 (アクトシティ浜松), 5.30, 2014(5.29-5.31)
- 8) 板橋 尚, 井上 健, 村上信行, 作田亮一, 南 成祐, 西野一三, 埜中征哉, 永井敏郎: 肢体型筋ジストロフィー (LGMD)2A の家族例. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松市 (アクトシティ浜松), 5.30, 2014(5.29-5.31)
- 9) 栗嶋勇也, 小牧宏文, 石山昭彦, 竹下絵里, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中山栄二, 須貝研二, 武下草生子, 高野亨子, 和田敬仁, 鈴木幹也, 南 成祐, 西野一三, 佐々木征行: 乳幼児期早期に運動発達遅滞や筋力低下を呈したジストロフィン異常症の4女児例. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松市 (アクトシティ浜松), 5.30, 2014(5.29-5.31)
- 10) 遠藤ゆかり, 野口 悟, 原 雄二, 林由起子, 村上信行, 木津りか, 番場正博, 埜中征哉, 西野

- 一三：ORAI1 遺伝子変異が Tubular aggregate myopathy を引き起こす。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
- 11) 石黒久美子，石垣景子，村上てるみ，佐藤孝俊，梶野幸子，福與なおみ，林由起子，大澤真木子，永田 智：小児期発症 Rippling muscle disease の 2 家系。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 12) 久松聖人，今高城治，齋藤祥子，渡部功之，鈴木 宏，桑島成子，村上信行，西野一三，埜中征哉，有阪 治：皮質形成異常を有し肥大型心筋症を続発した致死性重症型先天性ミオパチーの孤発女児例。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 13) 大久保真理子，石山昭彦，小牧宏文，齋藤貴志，齋藤義朗，中山栄二，須貝研司，林由起子，西野一三，佐々木征行：ネマリンミオパチーにおける下肢骨格筋画像の筋選択性の特徴。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 14) 小出彩香，小牧宏文，西野一三，林由起子，久保田雅也：肥大型心筋症を合併した ACTA1 遺伝子変異をもつネマリンミオパチーの一例。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 15) 里 龍晴，原口康平，林田拓也，森内浩幸，林由起子，西野一三：Ryanodine receptor1 遺伝子の新規変異 p.Gly1496Alafs による中心核ミオパチーの 1 家族例。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 16) 新井ひでえ，青天目信，小牧宏文，西野一三，大矢 寧，迫田俊一：日常的に筋力低下を認める Andersen-Tawil 症候群の家族例。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 17) 北村裕梨，古庄知己，小林桂子，西野一三，埜中征哉，小島依子，齋藤加代子：次世代シーケンサーを用いたターゲット遺伝子解析により RAPSN 遺伝子に複合ヘテロ変異を同定した先天性筋無力症候群の 1 例。第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松市（アクトシティ浜松），5.29, 2014(5.29-5.31)
  - 18) 青木正志，鈴木直輝，西野一三：封入体筋炎の診断基準と病態に関する最近の知見。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際会議場），5.24, 2014(5.21-5-24)
  - 19) 米川貴博，野口 悟，Malicdan MC，林由起子，埜中征哉，峯 利喜，山本 岳，西野一三：6'-シアリル乳糖は高齢発症 GNE ミオパチーマウスの筋症状を回復する。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際会議場），5.24, 2014(5.21-5-24)
  - 20) 森まどか，林由起子，村田美穂，西野一三，武田伸一，木村 円：GNE ミオパチー患者登録事業。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際会議場），5.24, 2014(5.21-5-24)
  - 21) 漆葉章典，林由起子，野口 悟，埜中征哉，西野一三：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。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際センター），5.24, 2014(5.21-5-24)
  - 22) 西川敦子，森まどか，大矢 寧，齊藤 祐子，瀬川和彦，林由起子，高橋俊明，青木正志，西野一三，村田美穂：dysferlinopathy 患者における呼吸機能，心機能の検討。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際センター），5.24, 2014(5.21-5-24)
  - 23) 西村洋昭，漆葉章典，野口 悟，林由起子，埜中征哉，西野一三：封入体筋炎における抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) 抗体の測定。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡市（福岡国際センター），5.23, 2014(5.21-5-24)

- 24) 木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内美美, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.23, 2014(5.21-5-24)
- 25) 大矢 寧, 森まどか, 村田美穂, 南 成祐, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三: Duchenne 型筋ジストロフィー発症保因者の診断での問題点. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際センター), 5.22, 2014(5.21-5-24)
- 26) 松原奈絵, 黒羽泰子, 長谷川有香, 谷 卓, 小池亮子, 河内 泉, 西澤正豊, 後藤加奈子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 1 家系 4 人の臨床的多様性の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際センター), 5.22, 2014(5.21-5-24)
- 27) 向井雅子, 小出玲爾, 菅谷慶三, 平井 健, 磯崎英治, 後藤加奈子, 西野一三, 中野今治: 遺伝子診断で確定された顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの臨床経過. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際センター), 5.22, 2014(5.21-5-24)
- 28) 杉江和馬, 小牧宏文, 江浦信之, 上野 聡, 西野一三: Danon 病の臨床病理学のおよび遺伝学的解析と診断基準作成の試み. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.22, 2014(5.21-5-24)
- 29) Dong M, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Exome sequencing identifies causative genes in Dystroglycanopathy. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.21, 2014(5.21-5-24)
- 30) 木村 円, 林由起子, 中村治雅, 竹内美美, 米本直裕, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: DMD / BMD のナショナルレジストリー - Remudy の役割と展望. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.21, 2014(5.21-5-24)
- 31) 林由起子, 後藤加奈子, 宮武聡子, 輿水江里子, 松本直通, 埜中征哉, 西野一三: ネマリニンミオパチーの臨床遺伝学的多様性. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.21, 2014(5.21-5-24)
- 32) 宮武聡子, 林由起子, 輿水江里子, Ravenscroft G, 三宅紀子, 土井 宏, 鶴崎美徳, 才一 博, Laing N, 西野一三, 松本直通: ネマリニンミオパチーの新規原因遺伝子 KLHL40 の同定. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.21, 2014(5.21-5-24)

#### (4) その他 (講演等)

- 1) 西野一三: 治療可能になった代謝性筋疾患～糖原病 2 型 (ボンベ病) の診断のポイント～. 鳥取筋疾患セミナー, 米子市 (米子全日空ホテル), 3.20, 2015
- 2) 西野一三: 治療可能になった代謝性筋疾患～糖原病 2 型 (ボンベ病) の診断のポイント～. 奈良ライソゾーム病セミナー 2015, 奈良市 (ホテル日航奈良), 3.6, 2015
- 3) 西野一三: 治療可能になった遺伝性筋疾患～糖原病 II 型 (ボンベ病) 診断のポイント～. 高知県先天代謝異常症講演会, 高知市 (共済会館), 11.28, 2014
- 4) 西野一三: 海外での治療. 遠位型ミオパチー市民公開講座-治療法開発を目指して-, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 11.1, 2014, 主催: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究 (H26- 難治等 (難) - 一般 -079)」班 研究代表者 青木正志 (東北大学), 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業) 「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 2/3 相試験 (H25- 難治等 (難) - 一般 -026)」班 研究代表者 青

木正志, 厚生労働科学研究補助金 障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業 (神経・筋疾患分野)) 「緑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 (H25- 神経・筋 - 一般 -004)」班 研究代表者 野口 悟 (国立精神・神経医療研究センター), NPO 法人 PADM 遠位型ミオパチー患者会

- 5) 野口 悟: さらなる治療法開発. 遠位型ミオパチー市民公開講座—治療法開発を目指して—, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 11.1, 2014, 主催: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究 (H26- 難治等 (難) - 一般 -07)」班 研究代表者 青木正志 (東北大学), 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業) 「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 2/3 相試験 (H25- 難治等 (難) - 一般 -026)」班 研究代表者 青木正志, 厚生労働科学研究補助金 障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業 (神経・筋疾患分野)) 「緑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 (H25- 神経・筋 - 一般 -004)」班 研究代表者 野口 悟 (国立精神・神経医療研究センター), NPO 法人 PADM 遠位型ミオパチー患者会
- 6) 西野一三: 筋炎診断の現状と課題. 栃木神経免疫講演会, 栃木県下野市 (自治医科大学), 6.25, 2014
- 7) 西野一三: 筋病理所見の見方と主な筋疾患. 平野朝雄教授神経病理セミナー, 大阪市 (山西福祉記念会館), 5.31, 2014
- 8) 西野一三: 神経内科医が見逃してはいけない治療可能な代謝性筋疾患. 第 55 回日本神経学会学術大会ランチョンセミナー, 福岡市 (福岡国際会議場), 5.22, 2014(5.21-5-24)

### 3. 班会議発表

- 1) 西野一三: 遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成. 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班成果報告会 —アカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望—, 中央区 (東京スクエアガーデン), 3.13, 2015
- 2) 野口 悟, 西野一三: 緑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. 平成 26 年度 厚生労働科学研究 (障害者対策総合研究推進事業 (精神障害, 神経・筋疾患分野)) 研究成果等普及啓発事業 研究成果発表会, 中央区 (東京八重洲ホール), 2.5, 2015(2.4-2.5)
- 3) 水野由輝郎, 森まどか, 吉田寿美子, 南 成祐, 服部功太郎, 大矢 寧, 小牧宏文, 大町佳永, 藤井 猛, 竹下絵里, 関口正幸, 西野一三, 村田美穂: ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患. 第 1 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会, 大阪市 (大阪大学中之島センター), 1.11, 2015
- 4) 漆葉章典, 野口 悟, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 封入体筋炎では C 型肝炎ウイルス既感染率が高い. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」 (H26- 難治等 (難) - 一般 -079) (研究代表者: 青木正志) H26 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.6, 2015
- 5) 杉江和馬, 倉重毅志, 江浦信之, 尾上健児, 斎藤能彦, 上野 聡, 西野一三: 自己貧食空胞性ミオパチーの診療実態と診療ガイドライン作成の試み. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」 (H26- 難治等 (難) - 一般 -079) (研究代表者: 青木正志) H26 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル),



2.6, 2015

- 6) 林由起子, 後藤正英, 後藤加奈子, 小牧宏文, 西野一三: マリネスコ・シェーグレン症候群の実態調査結果. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H26- 難治等(難) - 一般-079) (研究代表者: 青木正志) H26 年度班会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.6, 2015
- 7) 川添僚也, 西村洋昭, 大矢 寧, 金井雅裕, 西川敦子, 池田謙輔, 山本敏之, 西野一三, 村田美穂, 森まどか: 封入対筋炎としては非典型的な臨床経過を呈した抗 cN1A 抗体陽性の炎症性筋疾患 6 例. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H26- 難治等(難) - 一般-079) (研究代表者: 青木正志)「IBM 分科会」H26 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.6, 2015
- 8) 三橋里美, 瀨中耕平, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィ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 平成 26 年度合同班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 1.9, 2015
- 9) 西野一三, 漆葉章典, 遠藤ゆかり, 野口 悟, 三橋里美, 林由起子, 埜中征哉: 次世代シーケンサーを用いた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 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.6, 2014 (12.5-12.6)
- 10) 高橋正紀, 中森雅之, Wang ET, 瀨中耕平, Sobczak K, Berglund A, Thornton C, 木村 卓, 望月秀樹, 林由起子, 西野一三: 筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療開発研究. 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「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.6, 2014 (12.5-12.6)
- 11) 戸田哲也, 小林千浩, 熊 暉, 佐竹 渉, 林由起子, 西野一三: 遺伝学的解析により診断確定した遺伝性筋疾患家系における Laing 遠位型ミオパチー. 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「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.6, 2014 (12.5-12.6)
- 12) 三橋里美, 瀨中耕平, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィ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「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.5, 2014 (12.5-12.6)
- 13) 林由起子, 鈴木茂文, 河原玄理, 松田知栄: 遺伝性筋疾患の病態に基づいた治療法開発—核膜病モデルマウスの解析—. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.5, 2014 (12.5-12.6)
- 14) 遠藤 剛, 高野和儀, 西野一三, 大野欽司: 筋原線維異常と石灰化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「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(26-8) (主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 千代田区(JA 共済ビル), 12.5, 2014 (12.5-12.6)
- 15) 野口 悟, 小川 恵, 西川敦子, 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「筋ジストロフィーモデル動物を

- 用いた新たな治療法の開発ーモデルマウスを用いたVI型コラーゲン欠損ミオパチーの病態解析ー」(25-5) (主任研究者：武田伸一) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，12.3, 2014 (12.3-12.4)
- 16) 石山昭彦，本橋 裕，竹下絵里，小牧宏文，佐々木征行，西野一三：小児神経筋疾患における骨格筋画像の検討。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備」(主任研究者：小牧宏文) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.29, 2014 (11.28-11.29)
- 17) 西川敦子，森まどか，瀬川和彦，林由起子，高橋俊明，齊藤祐子，塙中征哉，青木正志，西野一三，大矢 寧，村田美穂：Dysferlinopathy 患者における心肺機能障害ー剖検例を含めた検討ー。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備」(主任研究者：小牧宏文) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.28, 2014 (11.28-11.29)
- 18) 森まどか，三橋里美，林由起子，米本直裕，村田美穂，西野一三，武田伸一，木村 円：GNE ミオパチー登録事業。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「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」(26-7) (主任研究者：木村 円) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.28, 2014 (11.27-11.28)
- 19) 三橋里美，後藤加奈子，小山理恵子，西野一三：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「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」(26-7) (主任研究者：木村 円) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.27, 2014 (11.27-11.28)
- 20) 南 成祐，村山久美子：神経・筋疾患患者レジストリーの運用と展開のための遺伝子診断システムに関する研究ー遺伝子診断に関する情報提供についてー。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「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」(26-7) (主任研究者：木村 円) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.27, 2014 (11.27-11.28)
- 21) 山下 賢，道鬼つかさ，俵 望，松尾圭将，俵 明恵，安東由喜雄，南 成祐：眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) の患者登録システム構築の試み。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「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」(26-7) (主任研究者：木村 円) 平成 26 年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.27, 2014 (11.27-11.28)

## 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) 厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患実用化研究事業「遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成」(研究代表者 西野一三，研究分担者 野口 悟，三橋里美)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「希少な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 難治性疾患等政策研究事業「新しい先天代謝異常症スクリーニング時代に適応した治療ガイドラインの作成および生涯にわたる診療体制の確立に向けた調査研究」(研究分担者 西野一三)
  - 6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究」(研究分担者 西野一三)
  - 7) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金/科学研究費補助金) 基盤研究(B)「先天性筋ジストロフィーに対する画期的治療法開発」(研究代表者 西野一三, 研究分担者 野口 悟, 西川敦子)
  - 8) 日本学術振興会 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)「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)
  - 9) 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(第3期)「知的障害及び遺伝性筋疾患(肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患)の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究」(研究分担者 西野一三)
  - 10) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(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)
  - 11) 日本学術振興会 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)「インフラマソームに着目した封入体筋炎の病態解明と治療法開発」(研究代表者 漆葉章典)
  - 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「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療法の開発」(主任研究者 西野一三)
  - 13) 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(分担研究者 野口 悟)
  - 14) 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「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」(分担研究者 三橋里美)

#### ■受賞

- Endo Y: World Muscle Society, Elsevier Award for the Best Oral Presentation, 19th International Congress of WMS, Berlin, Germany, 7-11 October, 2014
- 遠藤ゆかり: ORAI1 遺伝子の優性変異は、ストア作動性  $Ca^{2+}$  チャネルの恒常的活性化を通して細管集合体ミオパチーを引き起こす。平成 26 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 最優秀口演発表賞, 小平市, 3.6, 2015

#### ■特許

発明の名称: GNE タンパク質の機能低下に起因する疾患の治療用医薬剤, 食品組成物

特許権者: 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

発明者: 野口 悟, Malicdan MC, 西野一三

出願番号: 特願 2011-513374

登録番号: 第 5626734 号

登録日: 平成 26(2014)年 10 月 10 日

## 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。

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）」「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」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。

さらに、後藤は、平成21年4月の再発足したトランスレーショナル・メディカルセンターの副センター長として、センター内及び6ナショナルセンター連携の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、坂井千香、横田陸美、大森惇子、水口雄貴、小牧宏文（併任）、松島雄一（客員）、三牧正和（客員）、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26年度に新たに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、病因となる複数の遺伝子を同定し、その中でリー脳症患者に*ECHS1* 遺伝子変異例を報告した。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。また、ミトコンドリア病の患者レジストリーを構築するために、当センターで動いているRemudyの仕様に合わせて行う準備を進めた。

#### 2) レット症候群等の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、井上健、竹下絵里（併任）

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、IGFBP3-Tgマウスに加えて、*Igfbp3*-欠損マウスを樹立した。2種類の*Igfbp3*-遺伝子改変マウスによる*mecp2*欠損マウスとのdouble mutantマウス (*igfbp3*<sup>-/-</sup>/*mecp2*<sup>-/-</sup>) と (*igfbp3*<sup>-TG</sup>/*mecp2*<sup>-/-</sup>) を樹立し、*igfbp3*の量的効果が、体重減少、行動量減少、脳内IGF-1量などの表現型に反映されていた。また、レット症候群患者データベース登録を開始し、今年度で50例に達し、さらに診療ガイドブックを刊行した。

#### 3) 先天性大脳白質形成不全症の分子病態の解明と治療法開発のための研究

担当者：井上健、中村祥子、李コウ

Pelizaeus-Merzbacher病やPCWHなどの先天性大脳白質形成不全症について、培養細胞、モデル

マウスなどを用いて、病態解析と治療法開発を目指した研究を行っている。既存薬ライブラリーを用いたドラッグ・リポジショニングによる病態標的治療薬の探索、AAVを用いた遺伝子治療、幹細胞移植治療などを実施している。

#### 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），竹下絵里（併任）

知的障害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、平成26年度からはオーダーメイド医療実現プロジェクトの研究費で理化学研究所と協力して全ゲノムシーケンス解析を始めた。

#### 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，赤松智久，鋤柄小百合，花井彩江，斎藤貴志（併任），稲垣真澄（併任），水口雅（客員）

周産期低酸素性脳症のモデル動物を用いた研究，他施設との共同研究で脂質蓄積症，自閉症などの発達期脳障害をきたす疾患の病因・病態解析研究を行っている。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を見だし，国立循環器病センターとの共同研究を開始した。ジュベール症候群，有馬症候群の病因解析を行った。

#### 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，竹下絵里（併任），杉本立夏（併任）

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，遺伝勉強会（毎週月曜），遺伝カウンセリングセミナー（年1回）を実施し，センター内外から参加者を得た。

### 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，また一般社団法人「こいのぼり」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，継続している。井上は第6回及び第7回先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを東京と大阪で開催した。

#### 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，国立看護大学校の非常勤講師として遺伝学に関する講義を行った。

#### 3) 神経研究所及び病院主催の研修会

神経研究所が主催した「世界脳週間」行事で，「ミトコンドリア病」講演（後藤）を行い，TMC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。病院遺伝カウンセリング室主催の「遺伝カウンセリングセミナー（脊髄小脳変性症）」を主催した。

#### 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

井上は東村山市の介護認定の審査・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月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング外来において、後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として、杉本（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

センター職員向けの「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) Kodaira M, Hatakeyama H, Yuasa S, Seki T, Egashira T, Tohyama S, Kuroda Y, Tanaka A, Okata S, Hashimoto H, Kusumoto D, Kunitomi A, Takei M, Kashimura S, Suzuki T, Yozu G, Shimojima M, Motoda C, Hayashiji N, Saito Y, Goto Y, Fukuda K: Impaired respiratory function in MELAS-induced pluripotent stem cells with high heteroplasmy levels. *FEBS Open Bio* 5: 219-225, 2015
- 2) 宮脇統子, 古東秀介, 石原広之, 後藤雄一, 西野一三, 菊田典生, 戸田達史: ミトコンドリア DNA8729G>A 変異を認めた neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) の1例. *臨床神経学* 22:91-95, 2015
- 3) Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Koika H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto Y, Ogura T, Kitakaze M, Komoro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S: Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *PNAS* 112: 1553-1558, 2015
- 4) Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y: *ECHS1* mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum Mut* 36: 232-239, 2015
- 5) Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a *de novo* *TBLIXR1* mutation. *J Hum Genet* 59: 581-583, 2014
- 6) Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Sato N, Kaneko Y, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Goto Y, Koizumi S, Itoh M: Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 73: 798-806, 2014
- 7) Ohnuki Y, Takahashi K, Iijima E, Takahashi W, Suzuki S, Ozaki Y, Kitao R, Mihara M, Ishihara T, Nakamura M, Sawano Y, Goto Y, Izumi S, Kulski J-K, Shiina T, Takizawa S: Multiple deletions in mitochondrial DNA in a patient with progressive external ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and hypogonadism. *Inter Med* 53: 1365-1369, 2014
- 8) Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M: LOX-1 is a novel therapeutic

- target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Pathol* 184: 1843-1852, 2014
- 9) Simbo H, Takagi M, Okuda M, Tsuyusaki Y, Takano K, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Aida N, Osaka H: A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mol Genet Metab Reports* 1: 133-138, 2014
  - 10) 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 medicine, chloroquine. *Exp Biol Med* 239: 489-501, 2014
  - 11) 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.
  - 11) 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* 128280-293, 2014.
  - 12) 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:e22-e26. doi: 10.1111/epi.12533, 2014.
  - 13) Kuroiwa-Numasawa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H: Involvement of ER stress in dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 missense mutations shown by iPSC-derived oligodendrocytes. *Stem Cell Reports* 2: 648-661, 2014
  - 14) Yamamoto T, Shimojima K, Umemura A, Uematsu M, Nakayama T, Inoue K: *SLC16A2* mutations in two Japanese patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Hum Gen Var* 1: 14010, 2014
  - 15) Negishi Y, Hattori A, Takeshita E, Sakai C, Ando N, Ito T, Goto Y, Saitoh S: Homoplasmy of a mitochondrial 3697G>A mutation causes Leigh syndrome. *J Hum Genet* 59: 405-407, 2014

## (2) 著書

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 小児の治療指針. 診断と治療社, 東京, pp.831-833, 2014
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 図説分子病態学, 第5版 (編著：一瀬白帝, 鈴木宏治), 中外医学社, 東京, pp.267-271, 2014
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 新領域別症候群シリーズ No. 29 神経症候群, 第2版 (編：水澤英洋), 日本臨床社, 大阪, pp.817-822, 2014
- 4) 後藤雄一：ミトコンドリア病. 2015-2017 神経疾患最新の治療 (編集：小林祥泰, 水澤英洋, 山口修平), 南江堂, 東京, pp.251-252, 2014
- 5) 後藤雄一：ミトコンドリア DNA の遺伝学. 産婦人科医必読 - 臨床遺伝学の最新知識 (編集：種元智洋, 佐村修, 岡本愛光), 金原出版, 東京, pp.285-290, 2014
- 6) 後藤雄一：DNA ポリメラーゼγ異常症. 代謝性ミオパチー (編著：杉江秀夫), 診断と治療社, 東京, pp.221-224, 2014

- 7) 後藤雄一：ANT1 などの遺伝子異常症. 代謝性ミオパチー (編著：杉江秀夫), 診断と治療社, 東京, pp.225-227, 2014
- 8) 後藤雄一：知的障害. こどもの病気 遺伝について聞かれたら (編集：松原洋一, 呉繁夫, 佐合治彦), 診断と治療社, 東京, pp.140-141,2014
- 9) 井上 健：それ以外の先天性大脳白質形成不全症. 新領域別症候群シリーズ No.28 「神経症候学 (第2版) III」 (編集：水澤英洋), 日本臨牀社, 大阪, pp.876-883, 2014
- 10) 井上 健：髄鞘低形成 (Pelizaeus-Merzbacher 病). 新領域別症候群シリーズ No.28 「神経症候学 (第2版) IV」 (編集：水澤英洋), 日本臨牀社, 大阪, pp.264-269, 2014
- 11) 竹下絵里, 小牧宏文：ミトコンドリア病. 新領域別症候群シリーズ No. 29 神経症候群, 第2版 (編：水澤英洋), 日本臨床社, 大阪, pp.223-227, 2014
- 12) 竹下絵里, 小牧宏文：MNGIE. 代謝性ミオパチー (編著：杉江秀夫), 診断と治療社, 東京, pp.185-187, 2014
- 13) 三牧正和：ミトコンドリア異常症. 小児科臨床ピクシス 3 小児てんかんの最新医療 (総編集：五十嵐隆, 専門編集：岡明), 中山書店, 東京, pp. 50-51, 2014

### (3) 総説

### (4) その他

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病に関わる基礎研究の進展. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014
- 2) 後藤雄一：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治療の開発. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014
- 3) Goto Y: Mitochondrial Disease. Asian & Oceanian Epilepsy Congress 2014, Singapore, 8.7, 2014
- 4) 伊藤雅之：レット症候群研究班のこれまでの活動と今後の展望. レット症候群シンポジウム 2014, 学術総合センター, 東京, 4.19,2014
- 5) 伊藤雅之：レット症候群 - 基礎的生物学から研究の最前線まで -. レット症候群研修会 2014, 東京, 11.30,2014
- 6) Itoh M: Comparative Neuropathology of Lissencephaly with ARX Mutation: Consideration of Neocortical Interneuron Distribution. Symposium 3. The 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies. Barcelona, Spain, 10.19,2014
- 7) 辻村啓太, 入江浩一郎, 中嶋秀行, 江頭良明, 深尾陽一郎, 藤原正幸, 伊藤雅之, 高森茂雄, 中島欽一：レット症候群原因因子 MeCP2 による興奮性シナプス伝達制御の分子基盤. シンポジウム S3-F-1 (神経発達障害と正常脳形成：神経分化と移動による脳機能の運命決定). 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.13,2014
- 8) 伊藤雅之：てんかんはどのようにして起こるのか？ ～てんかんの病理から考える～. 第23回 (ELPS) -2014 春季 仙台てんかん医学市民講座, 仙台, 6.7,2014
- 9) 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



(2) 国際学会

- 1) Akamatsu T, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M: Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) is a novel therapeutic target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neuroscience 2014, Washington DC, 10.18, 2014
- 2) Itoh M: The way of interneuron distribution in human neocortex: Lesson from various lissencephalies. 9th FENS Forum of Neuroscience, Milan, 7.8, 2014
- 3) 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, 3.5, 2014
- 4) Inoue K, Numata Y, Morimura T, Nakamura S, Goto Y: *PLP1* missense mutations impair subcellular organelle dynamics that impact clinical severity of Pelizaeus-Merzbacher disease. 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Hilton Montreal Bonaventure, Montreal, 7.19-24. 2014
- 5) Deguchi K, Kubo K, Nakajima K, Inoue K: Abnormal neuronal migration with ischemic brain injury in extremely preterm infants underlies subsequent cognitive impairment. 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Hilton Montreal Bonaventure, Montreal, 7.19-24, 2014
- 6) Inoue K, Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T: Additive toxicity of *SOX10* mutation underlies a complex neurological phenotype of PCWH. The 64<sup>th</sup> American Society of Human Genetics Annual Meeting, San Diego Convention Center, San Diego, 10.18-22, 2014
- 7) 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. Euromit 2014 - 9<sup>th</sup> international Meeting on Mitochondrial Pathology, Tampere, Finland, 6.17, 2014,
- 8) Hatakeyama H, Yokota M, Ono Y, Kanazawa M, Goto Y: Generation of patient-derived isogenic iPSCs each carrying "all-or-none" mtDNA mutations toward disease modeling and drug screening. The 18th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "iPS Cells for Regenerative Medicine", Osaka, 1.15-17, 2015
- 9) Sakai C, Matsushima Y, Sasaki M, Miyamoto Y, Goto Y: Targeted exome sequencing identified a novel genetic disorder in mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. 9<sup>th</sup> International Meeting on Mitochondrial Pathology, Finland, 6.17, 2014

(3) 一般学会

- 1) 座波清誉, 松本浩, 中村康子, 伊藤雅之, 大竹明: サプレッションバーストを伴うてんかん性脳症を呈した Leigh 脳症の 1 剖検例. 第 56 回日本小児神経学会, 浜松, 5.29-31, 2014
- 2) 跡部真人, 須貝研司, 石山昭彦, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 高橋章夫, 大槻泰介, 伊藤雅之, 柿田明美: 限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発作頻度の特

徴について. 第 56 回日本小児神経学会, 浜松, 5.29-31, 2014

- 3) 赤松智久, 代紅梅, 水口雅, 岡明, 後藤雄一, 伊藤雅之: 新生児低酸素性虚血性脳症 (nHIE) の新たな治療ターゲットとしての LOX-1. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014 年 4.11-13, 2014
- 4) 井上健, 後藤玲央, Helman G, Mora S, Maski K, Soul JS, Bloom M, Evans SH, 後藤雄一, Caldovic L, Hobson GM, Vanderver A: Pelizaeus-Merzbacher-like 病: GJC2 遺伝子の新規プロモーター変異とその分子病態. 第 56 回日本小児神経学会総会, 5.29-31, 2014
- 5) 白川由佳, 泉仁美, 中村祥子, 井上健, 後藤雄一, 稲垣真澄: bronx waltzer マウス変異遺伝子 Srrm4 の脳内発現と GABAergic interneuron への影響. 第 37 回神経科学会大会, 横浜, 9.11-13, 2014
- 6) 井上健, マンガリイ・プリアンティ, 沼田有里佳, 中村祥子, 守村敏史, 佐谷秀行, 後藤雄一: PLP1 点変異の新規分子病態を標的としたドラッグ・リポジショニングによる Pelizaeus-Merzbacher 病の治療法開発. 第 59 回日本人類遺伝学会, 東京, 11.19-22, 2014
- 7) 水野葉子, 三牧正和, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 岩崎博之, 斉藤真木子, 岡明, 水口雅, 後藤雄一: ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断における Blue-Native 電気泳動 (BN-PAGE). 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.29, 2014
- 8) 松島雄一, 坂井千香, 康東天, 後藤雄一: ミトコンドリア病の病因遺伝子の探索及び病因遺伝子の機能解析. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会, 福岡, 11.24, 2014
- 9) 松島雄一, 廣藤雄太, Laurie S Kaguni, 康東天: ショウジョウバエ培養細胞におけるミトコンドリアマトリクスプロテアーゼの機能解析. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡市, 12.4, 2014
- 10) 廣藤雄太, 松島雄一, 康東天: ショウジョウバエ培養細胞におけるミトコンドリア RNA 結合タンパク質の役割. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.4, 2014
- 11) 坂井千香, 松島雄一, 山口清次, 佐々木征行, 宮本雄策, 後藤雄一: ECHS1 の変異は呼吸鎖の活性低下を伴う Leigh 症候群を引き起こす. 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.4, 2014

#### (4) その他

- 1) 後藤雄一: 神経・筋疾患と知的障害のゲノム医療を旨とした基盤研究. ゲノム医療の実現に向けて~ (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, 3.23, 2015
- 2) 後藤雄一: てんかん. 多層的疾患オミックス解析研究成果発表会 (先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業), 東京, 3.16, 2015
- 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, 2014
- 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, 2014

### 3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一: てんかん. 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研究事業」, 平成 26 年度総合班会議, 東京, 8.26, 2014

- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病の新診断基準改定の考え方。厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「特発性心筋症に関する調査研究」（主任研究者：筒井裕之），平成 26 年度班会議，東京，10.30, 2014
- 3) 後藤雄一：国立精神・神経医療研究センターバイオバンクの特長と知財について。厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業「創薬支援のためのバイオリソースデータベースのネットワーク整備と政策・倫理的課題に関する研究」（主任研究者：松山晃文），平成 26 年度班会議，東京，11.17, 2014
- 4) 後藤雄一：厚生労働省 厚生労働科学研究委託費 医療技術実用化総合化研究事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」（主任研究者：中釜斉），平成 26 年度班会議，東京，12.16, 2014
- 5) 後藤雄一：NCNP におけるバイオバンク事業の現況。厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリ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 26 年度班会議，東京，12.9, 2014
- 6) 中川栄二, 竹下絵里, 後藤雄一：精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの臨床情報データベースの構築。厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリ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 26 年度班会議，東京，12.9, 2014
- 7) 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。厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費（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・臨床の癒合的研究」（主任研究者：中川栄二）平成 26 年度班会議，小平，6.21, 2014
- 8) 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。厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費（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・臨床の癒合的研究」（主任研究者：中川栄二）平成 26 年度班会議，小平，6.21, 2014
- 9) 伊藤雅之：レット症候群の早期診断と治療をめざした統合的研究。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」（主任研究者：伊藤雅之）平成 26 年度班会議，東京，11.29, 2014
- 10) 畠山英之, 井上 健：iPS を用いた Pelizaeus-Merzbacher 病の病態解明。厚生労働省 精神・神経疾患委託費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」（主任研究者荒木敏之）平成 26 年度班会議，東京，11.28, 2014
- 11) 伊藤亨子, 井上直子, 井上由紀子, 中村祥子, 井上高良, 井上 健：BAC トランスジェニックマウスを用いた変異 SOX10 による末梢神経障害の病態解明。厚生労働省 精神・神経疾患委託費「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 26 年度班会議，東京，12.18, 2014
- 12) 井上 健：先天性大脳白質形成不全症の治療法開発戦略。厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」平成 26 年度班会議，東京，2.15, 2015
- 13) 凌楓, 牛栄, 小林大貴, 吉田稔, 畠山英之, 後藤雄一：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 ホモプラスミー化機構の解析。CREST 「iPS 細胞」研究領域ミーティング 2014，淡路，10.28, 2014
- 14) 畠山英之, 横田陸美, 後藤雄一：ミトコンドリア機能異常は細胞初期化過程における障壁となる。CREST 「iPS 細胞」研究領域ミーティング 2014，淡路，10.28, 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」(研究分担者)

オーダーメイド医療実現プログラム

「知的障害及び遺伝性筋疾患(肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患)の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究」(研究代表者)

#### ○ (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」(研究分担者)

#### ○ 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)

#### ○ 厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究

「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)

「遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成」(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)

医療技術実用化総合化研究事業(臨床研究・治験推進研究事業)

「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(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」(主任研究者)

### 【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)

○ 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

難治性疾患実用化研究事業「遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究」

(研究代表者)

○ 文部科学省／日本学術振興会

挑戦的萌芽研究 「モルフォリーノの特異的遺伝子発現抑制を介した先天性大脳白質形成不全症の治療研究」(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的な精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、バイオマーカー研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とする臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の通りである。

(部長)	功刀浩
(室長)	沼川忠広 (~ 11.30), 服部功太郎, 太田深秀
(流動研究員)	古賀賀恵, 相澤恵美子, 中島進吾, 増田千明
(外来研究員)	小川眞太郎 (12.1 ~)
(科研費研究員)	安達直樹, 藤井崇, 若林千里, Yoon Hyung Shin
(客員研究員)	古田都, 尾関祐二, 千葉秀一, 鈴木喜晴, 篠山大明, 沼川忠広 (12.1 ~), 堀弘明 (~ 5.31)
(併任研究員)	三島和夫, 堀弘明 (6.1 ~)
(科研費研究補助員)	松尾淳子, 木下裕紀子 (26.7.1 ~), 大島淑子 (~ 11.30), 大部聡子, 長島杏那 (7.1 ~), 吉田冬子 (4.1 ~), 小川眞太郎 (4.1 ~ 11.30), 朽木友紀恵 (2.1 ~)
(科研費研究助手)	石田一希 (7.1 ~ 1.31), 平石萌子 (5.1 ~), 藤田未来 (10.1 ~)
(センター研究補助員)	木下裕紀子 (~ 6.30), 長島杏那 (~ 6.30)
(センター研究助手)	石田一希 (~ 6.30) (2.1 ~)
(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, 二宮碧, 小川麻美, 片沼佑介, 小川紗貴子, 秀瀬真輔, 百瀬若菜, 山下歩, 金ヌルプルンソル, 緑川哲哉, 堀内隆裕, 五味千帆 (10.1 ~), 板垣圭 (11.4 ~ 11.14), 大盛航 (11.4 ~ 11.14), Maruco Pintus (8.22 ~ 12.2), 田中佑樹 (3.1 ~), 及川里奈 (3.1 ~), 丸本裕子 (3.1 ~)

#### 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 (脳画像研究を含む)

機能的な精神疾患の診断や重症度の評価は、もっぱら面接によって行われており、生物学的・客観的指標が殆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も行っている。これまでに統合失調症や気分障害の患者様や健常者2000名以上からの協力を得ている。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バル

ス抑制テスト、佐藤典子放射線部長の協力を得て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、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 600 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（服部ほか特願 2014-102090）と網羅的 miRNA 解析（服部ほか特願 2015-008710）について特許出願したこと、うつ病では脳脊髄液中のエタノールアミン濃度が減少していることを示した論文（Ogawa et al: Sci Rep, 2015）、うつ病の血液中トリプトファンが減少していることを示した論文（Ogawa et al, J Clin Psychiatry, 2014）、ストレスホルモンであるデキサメタゾンの投与によって血液中のレジスチンの転写活性が高まることを示した論文（Sasayama et al: Horm Metab Res. 2014）、統合失調症型性格が統合失調症患者の自殺行動と関連することを示した論文（Teraishi et al: PLoS ONE, 2014）、脳画像解析では、放射能活性を用いずに脳血流を測定できる ASL の方法を応用し統合失調症やうつ病における局所脳血流異常について明らかにした論文（Ota et al: Schizophr Res, 2014; J Affect Disord, 2014）、MRI を用いた脳内温度の解析（Ota et al: J Cereb Blood Flow Metab. 2014）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 解析を行っている。今年度は、HPA 系を制御する FKBP5 の遺伝子多型が DEX/CRH test 結果と年齢依存的に関連し、認知機能や脳構造と関連することを示した一連の論文（Fujii et al: Psychoneuroendocrinol, 2014; J Psychiatry Res, 2014; Sci Rep, 2014）。双極性障害のリスク遺伝子とされる ANK3 が認知機能に与える影響について明らかにした論文（Hori et al, J Affect Disord, 2014）、などが主な成果である。DNA を他施設に供与し、それによる共同研究の成果も挙がっている（Am J Med Genet, 2014 ほか）。

## 3) 新しい治療法に関する臨床研究

今年度は統合失調症に対するオキシトシン点鼻の効果を検討し（オープン試験）、精神症状改善効果があることを示唆する結果を得た（太田室長、論文準備中）。

## 4) 精神疾患の栄養学的研究

うつ病、双極性障害、統合失調症患者の栄養学的データを収集し（およそ 600 人：古賀研究員）学会報告した。筑波大と共同で北茨城市の東日本大震災被災地でのおよそ 1000 人のデータ収集も行った解析中である。吉田寿美子臨床検査部長と共同で精神疾患における耐糖能異常に関する検討も行っている（相澤研究員）。新たな治療法の開発も行っており、アヤメ科の植物 *Iris Tenuifolia* のフラボノイドが細胞保護作用をもつメカニズムに関する論文（Jalsrai et al: Am J Chin Med, 2014）、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 が感覚情報処理を改善することを示した論文が出版され（Ota et al: Psychiatry Clin Neurosci, 2014）、統合失調症症状を軽減し、脳内のグルタミン酸とグルタミン濃度を制御することを明らかにした論文が受理された（Ota et al: Acta Neuropsychiatr, in press）。さらに、ケトン食が認知機能を改善する可能性に関する検討なども行っている。

## 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。マーモセットによる動物モデル作成も行っている。今年度は、cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) の側坐核注入が抗不安様作用をもつことの報告 (Yoon et al, Neuropeptides, 2014)、動物用 PET を用いた統合失調症モデルに関する論文 (Ota et al, Psychiatr Res, in press) などが主な成果である。

## 6) 細胞生物学的研究

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 の転写を抑制することを見出した論文 (Katanuma et al: Synapse, 2014)、bFGF によるアストロサイトの成熟が miRNA 134 の発現増加を介することを示した論文 (Numakawa et al, BBRC, 2014)、Cabergorine の細胞保護作用メカニズムを明らかにした論文 (Odaka et al, PLoS ONE, 2014) などが主な成果である。

## III. 社会的活動

### 1) 市民社会への貢献

- ・第7回脳プロ公開シンポジウム体験展示 2015年2月7日

### 3) 専門教育への貢献

#### 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) 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)
- 5) 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 および Frontiers in Psychiatry の Editorial Board (堀)



### 3. 論文審査

英文投稿論文査読多数 (功刀, 服部, 沼川, 太田, 堀, 篠山)

(部長 功刀 浩)

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Numakawa T, Nakajima S, Yamamoto N, Ooshima Y, Odaka H, Hashido K, Adachi N, Kunugi H: Basic fibroblast growth factor induces miR-134 upregulation in astrocyte for cell maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 456(1): 465-470, 2015
- 2) 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- $\gamma$  Activation. *Neurochem Res* 39 (4): 785-792, 2014
- 3) Ota M, Ishikawa M, Sato N, Okazaki M, Maikusa N, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Ito K, Kunugi H: Pseudo-continuous arterial spin labeling MRI study of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 154 (1-3): 113-118, 2014
- 4) Ota M, Sato N, Sakai K, Okazaki M, Maikusa N, Hattori K, Hori H, Teraishi T, Shimoji K, Yamada K, Kunugi H: Altered coupling of regional cerebral blood flow and brain temperature in schizophrenia compared with bipolar disorder and healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 34 (12): 1868-1872, 2014
- 5) Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Shimoji K, Higuchi T, Kunugi H: Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord* 165 : 59-63, 2014
- 6) Ota M, Wakabayashi C, Matsuo J, Kinoshita Y, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Obu S, Ozawa H, Kunugi H: Effect of L-theanine on sensorimotor gating in healthy human subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 68 (5): 337-343, 2014
- 7) Hori H, Fujii T, Yamamoto N, Teraishi T, Ota M, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Hattori K, Okazaki M, Arima K, Kunugi H : Temperament and character in remitted and symptomatic patients with schizophrenia: modulation by the COMT Val158Met genotype. *J Psychiatr Res* 56 : 82-89, 2014
- 8) Hori H, Yamamoto N, Teraishi T, Ota M, Fujii T, Sasayama D, Matsuo J, Kinoshita Y, Hattori K, Nagashima A, Ishida I, Koga N, Higuchi T, Kunugi H: Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals. *Affect Disord*, 158 : 90-96, 2014
- 9) Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Sasayama D, Higuchi T, Kunugi H: Association between the common functional FKBP5 variant (rs1360780) and brain structure in a non-clinical population. *J Psychiatr Res* 58: 96-101, 2014
- 10) Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Matsuo J, Kinoshita Y, Ishida I, Nagashima A,

- Kunugi H: The common functional FKBP5 variant rs1360780 is associated with altered cognitive function in aged individuals. *Sci Rep* 4: 6696, 2014
- 11) Fujii T, Hori H, Ota M, Hattori K, Teraishi T, Sasayama D, Yamamoto N, Higuchi T, Kunugi H: Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. *Psychoneuroendocrinology* 42 : 89-97, 2014
  - 12) Yoon H S, Adachi N, Kunugi H: Microinjection of cocaine- and amphetamine-regulated transcript 55-102 peptide into the nucleus accumbens could modulate anxiety-related behavior in rats. *Neuropeptides* 48 (6): 319-325, 2014
  - 13) Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Noda T, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 75 (9): e906-e915, 2014
  - 14) Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J, Ota M, Hori H, Teraishi T, Yoshida S, Noda T, Ohashi Y, Sato H, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder. *Sci Rep* 5 : 7796, 2015
  - 15) Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ishida I, Nagashima A, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Higuchi T, Kunugi H : Personality in remitted major depressive disorder with single and recurrent episodes assessed with the Temperament and Character Inventory. *Psychiatry Clin Neurosci* 69 (1): 3-11, 2015
  - 16) Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ishida I, Nagashima A, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Kunugi H.: Relationship between Lifetime Suicide Attempts and Schizotypal Traits in Patients with Schizophrenia. *PLoS One* 9 (9): e107739-, 2014
  - 17) Katanuma Y, Numakawa T, Adachi N, Yamamoto N, Ooshima Y, Odaka H, Inoue T. Kunugi H: Phencyclidine rapidly decreases neuronal mRNA of BDNF. *Synapse* 68 (6): 257-265, 2014
  - 18) Odaka H, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Nakajima S, Katanuma Y, Inoue T, Kunugi H: Cabergoline, dopamine D2 receptor agonist, prevents neuronal cell death under oxidative stress via reducing excitotoxicity. *PLoS One* 9 (6): e99271, 2014
  - 19) Saito T, Kondo K, Iwayama Y, Shimasaki A, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Esaki K, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M, Iwata N: Replication and cross-phenotype study based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B(5) :421-427, 2014
  - 20) Fujii K, Ozeki Y, Okayasu H, Takano Y, Shinozaki T, Hori H, Orui M, Horie M, Kunugi H, Shimoda K: QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. *PLoS One* 9(6) : e98555, 2014
  - 21) Takei R, Matsuo J, Takahashi H, Uchiyama T, Kunugi H, Kamio Y: Verification of the utility of the social responsiveness scale for adults in non-clinical and clinical adult populations in Japan. *BMC Psychiatry* 14:302, 2014.

## (2) 著 書

- 1) 寺石俊也, 功刀浩: 精神科領域における呼気ガス検査の応用. 非侵襲的検体検査の最前線—唾液検査・呼気検査を中心に—, シーエムシ出版, 東京, 238-245, 2015
- 2) 太田深秀, 功刀浩: うつ病と認知症に伴ううつ状態の鑑別. Bio clinica, 北隆館, 東京都, 649-653, 2014
- 3) 太田深秀, 佐藤典子: 拡散強調画像における脳の温度. Intervision, 欧文印刷, 東京都, 18-20, 2014

## (3) 総 説

- 1) Sumiyoshi T, Kunugi H, Nakagome K: Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. Front Neurosci 8 :395, 2014
- 2) Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H, Kunugi H: The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. Front Psychiatry 5:136,2014
- 3) Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Kunugi H: New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. World J Biol Chem 5(4): 409-428, 2014
- 4) 功刀浩: うつ病のバイオマーカーと治療標的分子: マックスプランク精神医学研究所と国立精神・神経医療研究センターのジョイントシンポジウム. 日本生物学的精神医学会誌 25 (1): 18-23, 2014
- 5) 功刀浩: 生化学マーカーと精神疾患. Medical Science Digest 40 (5): 224-228, 2014
- 6) 功刀浩: 栄養とうつ病. Current Therapy 32 (6): 567-571, 2014
- 7) 功刀浩: うつ病における扁桃体. Clinical neuroscience 32 (6): 693-695, 2014
- 8) 功刀浩: こころの栄養学第7回「アルツハイマー病と栄養③」. 臨床心理学 14 (4): 569-575, 2014
- 9) 功刀浩: こころの栄養学第8回「統合失調症と栄養①」. 臨床心理学 14 (5): 725-729, 2014
- 10) 功刀浩: こころの栄養学第9回「統合失調症と栄養②」. 臨床心理学 14 (6): 873-878, 2014
- 11) 功刀浩: こころの栄養学第10回「心の病気と腸内細菌」. 臨床心理学 15 (1): 110-115, 2015
- 12) 功刀浩: こころの栄養学第11回「双極性障害と食生活・栄養」. 臨床心理学 15 (2): 254-260, 2015
- 13) 堀弘明, 功刀浩: 初発精神病エピソードの初回面接. 精神科治療学 29 (7): 911-917, 2014
- 14) 功刀浩: 高齢者うつ病の食生活・栄養学的問題への対応. 老年医学 52 (10): 1221-1223, 2014
- 15) 功刀浩: 「げんき de ワーク」な職場づくり～ストレスを和らげる運動療法～. 心とからだのオアシス (中央労働災害防止協会発行) 8 (4): 8-13, 2015
- 16) 功刀浩: うつ病の治療・予防を支援する食事メニュー. 体育の科学 65 (1): 43-47, 2015
- 17) 功刀浩: うつ病のリスク因子としての食生活・栄養. 臨床精神医学 44 (4): 513-519, 2015

## (4) 特許・出願

- 1) 「精神疾患判定マーカー」(発明者: 服部功太郎, 功刀浩, 後藤雄一, 高坂新一)  
特願 2014-102090 (2014年5月16日) 出願人: (独) 国立精神・神経医療研究センター
- 2) 「miRNAを用いた精神疾患判定マーカー」(発明者: 服部功太郎, 功刀浩, 後藤雄一, 高坂新一)

(5) その他

- 1) 功刀浩: 朝食力と睡眠力. 栄養と料理 80 (4): 74-75, 2014.
- 2) 功刀浩: お腹ダイエットはうつ病にも効果的. 栄養と料理 80 (5): 74-75, 2014
- 3) 功刀浩: フェリチンの話. 栄養と料理 80 (6): 76-77, 2014
- 4) 功刀浩: ストレスは血液をドロドロにする?—フィブリノーゲンの役割—. 栄養と料理 80 (7): 76-77, 2014
- 5) 功刀浩: 学会は楽し. 栄養と料理 80 (8): 76-77, 2014
- 6) 功刀浩: メンタルの時代—食生活で心の健康サポート—. 栄養と料理 80 (9): 74-75, 2014
- 7) 功刀浩: 脳によいケトン食とは?. 栄養と料理 80 (10): 77-78, 2014
- 8) 功刀浩: チョコレートの秘密. 栄養と料理 80 (11): 76-77, 2014
- 9) 功刀浩: 原点に戻る. 栄養と料理 80 (12): 76-77, 2014
- 10) 功刀浩: 食事・栄養療法による脳機能障害に関する研究. 糧食研究会平成 25 年度研究の概要 1: 105-109, 2014
- 11) 功刀浩: 精神栄養学の立場から. こころの科学 178: 84-85, 2014
- 12) 功刀浩: 緑茶のパワーでこころもからだもいきいいと!. ほほえみらいふ (京浜保健衛生協会発行) 63: 10, 2015

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩: ゲノム情報を活用した精神疾患のバイオマーカー開発・発症メカニズム解明. 2014 アジレントゲノミクスフォーラム, 東京, 6.4, 2014
- 2) 功刀浩: 視床下部—下垂体—副腎系と難治性うつ病. 第 11 回日本うつ病学会総会, 広島, 7.19, 2014
- 3) Odaka H, Numakawa T, Yoshimura A, Adachi N, Nakajima S, Era T, Inoue T, Kunugi H: Influence of chronic glucocorticoid exposure on proliferation and differentiation of rat neural stem cells in vitro. 熊本医学・生物科学国際シンポジウム, 熊本, 9.4, 2014
- 4) 功刀浩: うつ病患者における栄養学的アプローチ. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会, 奈良, 10.1, 2014
- 5) 功刀浩: うつ病・ストレスと腸内細菌. 日本ストレス学会学術総会第 30 回記念大会 シンポジウム「ストレスと腸内細菌」, 東京, 11.7, 2014
- 6) 功刀浩: うつ病の病態仮説と分子マーカー (シンポジウム 1 うつ病のバイオマーカーをめぐって). 第 34 回日本精神科診断学会, 松山, 11.13, 2014
- 7) 功刀浩: 脳脊髄液・血中バイオマーカー. 第 44 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「うつ病の新しい治療法の可能性を探る」, 東京, 12.4, 2014
- 8) 功刀浩: うつを食事で改善する～精神栄養学入門～. 津地域・職域協働研修会及び給食施設従事者研修会, 津, 1.8, 2015

(2) 国際学会

- 1) Kunugi H: Role of BDNF in schizophrenia: from cells to humans. Cold Spring Harbor Asia /

NGF 2014 joint Conference. China, 6.23, 2014

- 2) Hattori K, Goto Y, Yoshida S, Sasayama D, Komurasaki T, Chaki S, Fujii Y, Yoshimizu T, Kunugi H: Cerebrospinal fluid biomarkers for schizophrenia revealed by a cICAT proteomic analyses. 4th Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, 4.5, 2014
  - 3) Adachi N, Numakawa N, Kumamura E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H: The mechanism behind deficits in BDNF function after phencyclidine exposure. Cold Spring Harbor Asia / NGF 2014 joint Conference, China, 6.23, 2014
  - 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, 11.9, 2013
  - 5) Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Tatsumi M, Hattori K, Ota M, Higuchi T, Kunugi H: Possible association between ITIH3 gene polymorphism and schizophrenia in a Japanese population. 4th Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, 4.5, 2014
  - 6) Nakajima S, Numakawa T, Ymamamoto N, Ooshima Y, Odaka H, Hashido K, Adachi N, Kunugi H: MicroRNA induction by basic fibroblast growth factor in pure astroglial cultures. Cold Spring Harbor Asia / NGF 2014 joint Conference, China, 6.23, 2014
- (3) 一般学会
- 1) 功刀浩: うつ病と食生活・栄養. 平成 26 年度一般財団法人糧食研究会一般公募研究成果報告会特別講演, 東京, 12.1, 2014
  - 2) 服部功太郎, 篠山大明, 太田深秀, 吉田寿美子, 横田悠季, 松村亮, 宮川友子, 野田隆正, 功刀浩: 脳脊髄液 fibrinogen 上昇は大うつ病性障害の亜型を反映している. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会, 奈良, 9.3, 2014
  - 3) 沼川忠広, 中島進吾, 山本宜子, 大島淑子, 小高陽樹, 橋戸和夫, 安達直樹, 功刀浩: アストログリア細胞において bFGF 投与で増加したマイクロ RNA の機能的役割. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会, 奈良, 9.29, 2014
  - 4) 太田深秀, 野田隆政, 佐藤典子, 功刀浩: 大うつ病性障害における局部脳血流変化の検討—pCASL 研究—. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会, 奈良, 9.30, 2014
  - 5) 太田深秀, 若林千里, 小澤隼人, 大久保勉, 功刀浩: 健常者の感覚運動フィルター機構に対する L-theanine の影響. 第 68 回日本栄養食糧学会, 札幌, 5.30, 2014
  - 6) 安達直樹, 沼川忠広, 中島進吾, 大島淑子, 小高陽樹, 片沼佑介, 功刀浩: グルココルチコイドによる脳由来神経栄養因子 (BDNF) の細胞内輸送制御. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会, 奈良, 9.30, 2014
  - 7) 藤井崇, 堀弘明, 太田深秀, 服部功太郎, 寺石俊也, 篠山大明, 山本宜子, 樋口輝彦, 功刀浩: The common functional FKBP5 variant, rs1360780, affects hypothalamic-pituitary-adrenal axis. 第 59 回日本人類遺伝学会, 東京, 11.19, 2014
  - 8) 若林千里, 沼川忠広, 大島淑子, 服部功太郎, 功刀浩: 高脂肪餌食による sensorimotor gating

- の悪化—マスの検討—。第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.13, 2014
- 9) 小川眞太郎，山本宣子，堀弘明，寺石俊也，太田深秀，服部功太郎，篠山大明，松尾淳子，長島杏那，木下裕紀子，石田一希，古賀賀恵，樋口輝彦，功刀浩：うつ病における血漿中遊離アミノ酸濃度の変化。第 68 回日本栄養・食糧学会大会，札幌，5.30, 2014
  - 10) 古賀賀恵，服部功太郎，堀弘明，功刀浩：統合失調症患者の肥満と関連する食生活および服薬について。第 68 回日本栄養・食糧学会大会，札幌，5.30, 2014
  - 11) 相澤恵美子，吉田寿美子，田島昭吉，前田千織，服部功太郎，瀬川和彦，功刀浩：大うつ病，双極性障害，統合失調症における血糖制御。第 68 回日本栄養・食糧学会大会，札幌，5.30, 2014
  - 12) 中島進吾，沼川忠広，安達直樹，功刀浩：経口グルコース負荷後の脳内 ERK の変化。第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大，奈良，10.1, 2014
  - 13) 大島淑子，沼川忠広，松本知也，千葉秀一，古田都，泉愛子，二宮（馬場）碧，小高陽樹，橋戸和夫，安達直樹，功刀浩：ラット低体重モデルにおけるグルタミン酸放出の変化。第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.12, 2014
  - 14) 長島杏那，松尾淳子，木下裕紀子，石田一希，野田隆政，樋口輝彦，功刀浩：気分性障害患者における強迫性パーソナリティ傾向と認知機能との関連。第 11 回日本うつ病学会総会，広島，7.18, 2014
  - 15) 山本宣子，沼川忠広，中島進吾，大島淑子，小高陽樹，橋戸和夫，安達直樹，功刀浩：培養アストログリア細胞を用いた繊維芽細胞増殖因子依存的な miR の発現の解析。第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.13, 2014
  - 16) 野田隆政，中込和幸，吉田寿美子，功刀浩，樋口輝彦：NIRS を用いたうつ病の重症度評価の可能性。第 11 回日本うつ病学会総会，広島，7.18, 2014
  - 17) 佐藤晋爾，石田一希，服部功太郎，太田深秀，内田和彦，功刀浩，朝田隆：東日本大震災における北茨城市在住の福島県避難者のうつ状態について。第 11 回日本うつ病学会総会，広島，7.18, 2014
  - 18) 小高陽樹，沼川忠広，安達直樹，大島淑子，中島進吾，片沼佑介，井上貴文，功刀浩：培養大脳皮質ニューロンに対するカベルゴリン（ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニスト）の神経保護効果の解析。第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会，奈良，9.29, 2014
  - 19) 片沼佑介，沼川忠広，安達直樹，山本宣子，大島淑子，小高陽樹，井上貴文，功刀浩：フェンサイクリジン短期曝露は大脳皮質ニューロンの BDNF mRNA 発現を急速に低下させる。第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.12, 2014
  - 20) 吉村文，沼川忠広，中島進吾，安達直樹，川又理樹，落谷孝広，功刀浩，玉井淑貴：Possible role of CD63 in synaptic function of rat cortical neurons。第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会，奈良，9.29, 2014
  - 21) 横田悠季，服部功太郎，吉田寿美子，篠山大明，寺石俊也，松尾淳子，木下裕紀子，後藤雄一，功刀浩：脳脊髄液モノアミン代謝産物と気質・性格（TCI）との相関。第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会，奈良，10.1, 2014
  - 22) 布川綾子，渡部雄一郎，飯島良味，江川純，金子尚史，澁谷雅子，有波忠雄，氏家寛，稲田俊也，岩田伸生，栃木衛，功刀浩，糸川昌成，尾崎紀夫，橋本亮太，染矢俊幸：TPH2 遺伝子と日本人統合失調症との 2 段階関連解析。第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会，奈良，9.29, 2014
  - 23) 江川純，飯島良味，渡部雄一郎，布川綾子，金子尚史，有波忠雄，氏家寛，稲田俊也，岩田伸生，

功刀浩, 糸川昌成, 佐々木司, 尾崎紀夫, 橋本亮太, 澁谷雅子, 井桁裕文, 染矢俊幸: マイクロRNA 30 E 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会, 奈良, 10.1, 2014

#### (4) その他

- 1) 功刀浩: 精神栄養学: 精神疾患の新たな治療・予防法としての食事. 日本産業衛生学会関東地方会第 264 回例会 第 33 回関東産業衛生技術部会研修会, 埼玉, 6.28, 2014
- 2) 功刀浩: うつを和らげる食事と生活習慣. 安芸高田市こころの健康づくり研修会, 広島, 7.31, 2014
- 3) 功刀浩: うつ病のバイオマーカーと SSRI, SNRI 以外の創薬の可能性. ヒューマンサイエンス振興財団うつ病ワーキンググループセミナー, 東京, 7.10, 2014
- 4) 功刀浩: 精神疾患 (うつ病) と食事. 千葉県栄養士会平成 26 年度生涯教育研修会, 千葉, 8.9, 2014
- 5) 功刀浩: うつに克つ食事学. 毎日カフェ, 東京, 8.28, 2014
- 6) 功刀浩: こころに効く! 栄養学—ストレスに強くなる—, 入間市福祉講演会, 東京, 8.30, 2014
- 7) 功刀浩: 食事とこころの健康—特にうつ病について—. 三島市食育・こころの健康づくり講演会, 静岡, 9.8, 2014
- 8) 功刀浩: 現代社会のストレスとこころの健康. 清瀬市健康大学第 7 回講演会. 東京, 9.12, 2014
- 9) 功刀浩: うつ病と食生活・栄養. 第 9 回関東女性歯科医師の会 特別講演, 宇都宮, 10.19, 2014
- 10) 功刀浩: うつ病に効く食生活と運動. 第 24 回こんぼ亭, 東京, 11.22, 2014
- 11) 功刀浩: こころの健康に良い生活習慣—食・運動を中心に—. 新潟県 THP 推進協議会平成 26 年度 THP 指導者研修会, 新潟, 12.8, 2014
- 12) 功刀浩: うつ病の栄養学的問題. 新潟県臨床栄養研究会 前期特別講座, 新潟, 6.7, 2014
- 13) 功刀浩: メンタル疾患の方への食事・運動指導について. 現代けんこう出版スキルアップセミナー講演会, 東京, 2.25, 2015
- 14) 功刀浩: 食生活・栄養と運動について. 国立精神・神経医療研究センター病院家族会「むさしの会」例会, 東京, 3.28, 2015

#### 3. 班会議発表

- 1) 功刀浩: 認知・社会機能と関連する遺伝子探索に関わる研究開発. 平成 26 年度厚生労働科学研究委託費障害者対策総合研究開発事業「統合失調症の認知および社会機能障害の神経生物学的マーカー開発についての研究」(研究代表者 住吉太幹) 班会議, 東京, 10.5, 2014
- 2) 功刀浩: ケトン食の認知機能改善効果の検討. 糧食研究会高齢者栄養分野 研究打合せ会, 東京, 10.3, 2014
- 3) 功刀浩: うつ病と循環器疾患とのリンク: BDNF, 炎症等をめぐって. メンタルケアモデルの開発ナショナルプロジェクト第 1 回研究会, 東京, 10.24, 2014
- 4) 功刀浩: 活力ある暮らし班 脳科学研究戦略プログラム 課題 E 「生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤, 環境要因, その失調の解明」. 脳科学研究戦略プログラム H26 年度報告会, 東京, 11.4, 2014
- 5) 功刀浩: 心の恒常性維持及び破綻機構 脳科学研究戦略プログラム 課題 E 「生涯に亘って心身

の健康を支える脳の分子基盤，環境要因，その失調の解明」．脳科学研究戦略プログラム H26 年度報告会，東京，11.4, 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・レポジトリーの構築及び病因病態の解明に関する研究」 功刀浩（分担）
- 3) 精神・神経疾患研究開発費 「睡眠医療プラットフォーム PASM を用いて実施する臨床研究ネットワーク，運用システム，リソース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 「自閉症スペクトラム障害の最適予後のための早期介入に関する研究」 功刀浩（分担）
- 5) 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） 服部功太郎（分担）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（C）「脳脊髄液中のマイクロ RNA を用いた精神疾患バイオマーカーの開発」 服部功太郎（代表）
- 15) 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、連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。末梢神経系、さらには代謝・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、脳・臓器間ネットワークなど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る。目標達成に向けて早稲田大学先進理工学術院、東京医科歯科大学、山梨大学などとの連携大学院制度を活用し、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、科研費研究員が参加するなど研究体制がより強化された。ルーマニア、ドイツなどから研究者が参加するなど国際色豊かな活動を行った。教育面では連携大学院生野研究に着実な進展が認められた。研究面では従来の病態研究に加えて、新規の代謝制御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。

平成 27 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、孫英傑、宮島萌子；流動研究員 小田桐紗織、高橋昌幸；科研費研究員 上山盛夫、畑中悠佑、皆川栄子、山田大輔；科研費研究補助員 株田千華、菊地寿枝、鈴木恵里、藤田寛美、盆子原紘子；科研費研究助手 村上美和子；センター研究補助員 中村泰子、和田恵津子；センター研究助手 志鎌昌子、原佳子、三田幸子；外来研究員 鈴木マリ；研究生 相澤修、石黒太郎、大澤美佳、川添僚也、樽松文字、後藤章子、コンツォヴィオリカラルカ、紺谷千穂、斉藤勇二、佐野輝典、杉山梓、鈴木聡史、武内敏秀、竹尾仁良、塚越麻衣、出口雄一、長嶺聖史、長谷勝徳、藤掛伸宏、藤原悠紀、古田晶子、ポピエル ヘレナ明子、山田美佐、大和滋；研究見習生 赤木希衣、安藤祐子、川村久美子、早田暁伸

### 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、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業など競争的原理に基づく外部研究資金を部長、室長、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、昨年度までに発見した新規核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy の選択性やメカニズムに関する研究を展開し、核酸受容体

と核酸の結合メカニズムを明らかにした。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。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、TDP-43 あるいは FUS が引き起こす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を構築し、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、GBA の機能低下が  $\alpha$  Synuclein のプリオン様構造変化を促進し、神経変性を増悪させることを明らかにした。一方、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。他方、C9 連鎖性筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症 31 型など non-coding RNA 病のショウジョウバエモデルを新規に樹立し、これらの病態解析を進めた。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、精神神経疾患研究委託費の研究としてバイオマーカーの探索、疾患モデル動物の開発研究が進められ、ヒト脳脊髄液の解析や遺伝子改変マームセット作製が神経研究所各部や外部の医療機関、研究機関との協働で進んだ。以上、神経変性研究のリーディングラボの一つに数えられるにふさわしい成果を挙げた。

## 2) 脳とこころの健康に関する研究：

神経疾患、精神疾患については、両者を区分して研究するのではなく、生体情報も含めた広い視野から統合的に脳-臓器間ネットワークを研究することが重要と考えられる。今年度は、昨年度に引き続き、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と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つつある。これに加えて、抗不安作用を有する食物由来ペプチドが消化管から脳への線維性情報伝達ネットワークを介して中枢作用を引き起こすことを見だし、その担当脳部位についても知見を得た。新しいタイプの抗不安薬作用メカニズムとして注目される。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、とする論文が神経精神内分泌専門誌に掲載された（2014 年 8 月）。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いだした。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報告する論文が精神神経薬理専門誌に掲載された（2014 年 7 月）。作用メカニズムの判明している食品サプリメントとして、実用化に向けた臨床研究を視野に入れつつある。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、これまでのモデルマウスを用いた神経科学的研究に加えて、新たに患者様死後脳を用いた臨床研究を開始した。DMD 遺伝子上の変異の位置とマウス行動異常の関係について知見を得るとともに、ヒト死後脳の特定期質領域における GABA 作動性シナプス関連分子の組織分布について異常を見いだしており、現在その疾患依存性を検討中である。以上、疾患研究への新ステップを踏み出しつつ、新規研究分野や疾患概念

の開拓を視野に入れ日々研究が続いている。

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、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業の分担研究者、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、山梨大学客員教授、山形大学非常勤講師、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・選考委員会委員、理化学研究所レビュー委員会委員、日本学術振興会科学研究費委員会専門委員、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、精神・神経疾患研究開発費、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業の分担研究者、日本不安障害学会誌編集委員、永井は文科省科研費挑戦的萌芽研究、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、京都大学非常勤講師、奈良先端大学院大学セミナー講師、神経化学会評議員、同出版・広報委員、臨床ストレス応答学会幹事、認知症学会評議員、日本神経学会学術委員、PLoS ONEのAcademic Editor、Journal of BiochemistryのAdvisory Board Member、Journal of Neurology & Translational NeuroscienceのEditorial Board Member、株田は文科省若手研究、新学術領域公募研究の代表者、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、精神・神経疾患研究開発費分担研究者、東京農工大学客員准教授、日本神経化学会出版・広報委員会委員、Journal of Neurodegenerative DiseasesのEditorial Board Memberを務めた。部長・室長・流動研究員等が個別にJ Hum Genet, Mov Disord, J Biol Chem, Neurosci Lett, J Neurochem, Neurosci Res, Neurochem Int, J Neurosci Res, J Neurosci, Psychoneuroendocrinology, Eur J Neurol, Nature Communications, eLifeなど10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

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Yamada D, Takeo J, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M: Modulation of Fear Memory by Dietary Polyunsaturated Fatty Acids via Cannabinoid Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 39 (8): 1852-1860, 201407
- 2) Koppensteiner P, Aizawa S, Yamada D, Kabuta T, Boehm S, Wada K, Sekiguchi M: Age-dependent sensitivity to glucocorticoids in the developing mouse basolateral nucleus of the amygdala. *Psychoneuroendocrinology*, 46 : 64-77, 201408
- 3) Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R, Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M: VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of  $\alpha$ -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 71 : 1-13, 20140806
- 4) Saitoh Y, Fujikake N, Okamoto Y, Popiel HA, Hatanaka Y, Ueyama M, Suzuki M, Gaumer S, Murata M, Wada K, Nagai Y: p62 plays a protective role in the autophagic clearance of polyglutamine aggregates in polyglutamine disease model flies. *J Biol Chem*, 290 (3): 1442-1453, 20141205
- 5) Azuma Y, Tokuda T, Shimamura M, Kyotani A, Sasayama H, Yoshida T, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Fujikake N, Ueyama M, Nagai Y, Yamaguchi M: Identification of ter94, *Drosophila* VCP, as a strong modulator of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, *Drosophila* FUS. *Hum Mol Genet*, 23(13): 3467-3480, 201407
- 6) Xiao Z, Cilz NI, Kurada L, Hu B, Yang C, Wada E, Combs CK, Porter JE, Lesage F, Lei S: Activation of Neurotensin Receptor 1 Facilitates Neuronal Excitability and Spatial Learning and Memory in the Entorhinal Cortex: Beneficial. *J Neuroscience*, 34(20):7027-7042, 20140514

###### (2) 著 書

- 1) 和田圭司, 株田智弘: UCH-L1 (PARK5), GIGYF2 (PARK11) の研究の現状. 別冊医学のあゆみ「遺伝子・再医療研究から学ぶパーキンソン病」, 医歯薬出版, 東京, 38-42, 201410

###### (3) 総 説

- 1) Takeuchi T, Popiel HA, Futaki S, Wada K, Nagai Y: Peptide-based therapeutic approaches for treatment of the polyglutamine diseases. *Curr Med Chem* 21(23): 2575-2582, 20140901
- 2) 永井義隆: ポリグルタミン病における神経変性. *Brain Medical*, 26 (3): 225-229, 20141020
- 3) 上山盛夫, 藤掛伸宏 - 永井義隆: その他の FRLD- 異常蛋白の視点から. *Clinical Neuroscience*, 33(3): 312-314, 20150301

###### (4) 翻 訳

- 1) 畑中悠佑, 和田圭司: 第4章 神経系の細胞. *カンデル神経科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 69-97, 20140423
- 2) 藤原悠紀, 和田圭司: 第5章 イオンチャネル. *カンデル神経科学. メディカル・サイエンス・*

インターナショナル. 東京, 98-123, 20140423

- 3) 鈴木マリ, 和田圭司:付録 D 血液脳関門, 脈絡叢, 脳脊髄液. カンデル神経科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 98-123, 20140423
- 4) 関口正幸:付録 A 回路理論の基礎. カンデル神経科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 1493-1500, 20140423

#### (5) 特許出願

- 1) 株田智弘, 藤原悠紀, 和田圭司, 相澤修, 長谷勝徳: 異常核酸分解誘導剤. 特願 2014-209340. 20141010
- 2) 永井義隆, 和田圭司: ALS の原因タンパク毒性を軽減する核酸. 出願 2014-244034. 20141202
- 3) 永井義隆, 和田圭司: 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) 治療剤. 出願 2014-244350. 20141202
- 4) 武内敏秀, 永井義隆, 中川慎介, 丹羽正美, 道具伸也, 片岡泰文, 高田美友子: 血液脳関門透過性ペプチド 出願日: 2015 年 3 月 17 日 出願人: 京都大学, 国立精神・神経医療研究センター, 長崎大学・ファーマコセル株式会社, 福岡大学. 出願 2015-052967. 20150317

#### (6) その他

- 1) 関口正幸: 脂肪酸の摂取バランスが恐怖記憶の強さに影響. 科学新聞 20140404
- 2) 関口正幸: 恐怖の記憶, DHA 食べ克服?. 朝日新聞 20140410
- 3) 関口正幸: 「恐怖の記憶」低減する可能性. 読売新聞 20140522

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 株田智弘, 畑中悠佑, 和田圭司: 精神疾患の病因に関与する物質・因子の解析: テストステロンおよびリソソーム分解との関連性について. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会合同年会. 奈良: 20140929 - 20141001
- 2) 山田大輔, 関口正幸: 負情動を制御する新しい生体システム. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会合同年会. 奈良: 20140929 - 20141001
- 3) 関口正幸: 食による情動記憶と扁桃体神経回路活性の変化. 生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」. 愛知: 20141007 - 20141008
- 4) 永井義隆: ポリグルタミン蛋白質の凝集・細胞毒性獲得メカニズム. 2014 タウ研究ミーティング. 東京: 20140801
- 5) 永井義隆: ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患の病態解明・治療法開発～ ALS モデルを中心に～. 第 32 回 Neuroscience Seminar Tokushima. 徳島: 20140901
- 6) 永井義隆: TDP-43 のオリゴマー化・神経変性メカニズムの解明. H26 年度厚生省難治性疾患実用化研究事業「ALS 病態解明班」ワークショップ. 東京: 20140926
- 7) 永井義隆: 分子シャペロンによるポリグルタミンタンパク質の品質管理機構. 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科セミナー. 奈良: 20141112
- 8) Nagai Y: Misfolding and aggregation of the polyglutamine protein and its suppression by intercellular transmission of molecular chaperone. JSPS Japan-Hungary Joint Seminar on Mechanism and regulation of aberrant protein aggregation. Osaka: 20141118 - 20141120
- 9) 株田智弘: リソソームにおける新たな核酸分解システム. 第 87 回日本生化学会大会. 京都:

20141015 - 20141018

- 10) Kabuta T: A Novel Type of autophagy targeting RNA and its possible involvement in Danon disease. Max Planck Institute & National Center of Neurology and Psychiatry Joint Symposium. Hakone: 20141105 - 20141107
- 11) Kabuta T: Direct uptake and degradation of RNA/DNA by lysosomes. The 16th Noretheastern Asian Symposium on Autophagy:from Basic to Medicine. Busan, Korea: 20141218 - 20141221

(2) 国際学会

- 1) Minakawa E, Sharkey LM, Chen K-C, Thayer M, Lyons J, Ivanova M, Wada K, Nagai Y, Paulson HL: Investigating the Role of Ubiquilin 2 (UBQLN2) in the Pathomechanism of ALS/FTD. Gordon Research Conferences on Neurobiology of Brain Disorders Gordon-Merck Research Seminar. Girona, Spain: 20140726 - 20140727
- 2) Minakawa E, Sharkey LM, Chen K-C, Thayer M, Lyons J, Ivanova M, Wada K, Nagai Y, Paulson HL: Investigating the Role of Ubiquilin 2 (UBQLN2) in the Pathomechanism of ALS/FTD. Gordon Research Conferences on Neurobiology of Brain Disorders. Girona, Spain: 20140727 - 20140801
- 3) Yamada D, Takeo J, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M: Modulation of Fear Memory by Dietary Polyunsaturated Fatty Acids via Cannabinoid Receptors. Society for Neuroscience-Neuroscience2014. Washington, D.C., USA: 20141115 - 20141119
- 4) Nagai Y, Fujikake N, Kimura N, Saitoh Y, Hatanaka Y, Onodera O, Wada K : Dysfunction of microtubule-dependent transport triggers oligomerization and cytoplasmic accumulation of TDP-43, leading to neurodegeneration. CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics. Cold Spring Harbor, NY, USA: 20141203 - 20141206
- 5) Saitoh Y, Fujikake N, Okamoto Y, Wada K, Nagai Y: p62 plays a protective role in the autophagic degradation of polyglutamine protein oligomers in polyglutamine disease model flies. CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics. Cold Spring Harbor, NY, USA: 20141203 - 20141206
- 6) Ishiguro T, Fujikake N, Sato N, Ueyama M, Mizusawa H, Wada K, Nagai Y, Ishikawa K: Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes progressive neurodegeneration in Drosophila. CSHL 2014 Neurodegenerative Diseases meeting: Biology & Therapeutics. Cold Spring Harbor, NY, USA: 20141203 - 20141206

(3) 一般学会

- 1) Minakawa E, Sharkey LM, Chen K-C, Thayer M, Lyons J, Ivanova M, Wada K, Nagai Y, Paulson HL: Investigating the Role of Ubiquilin-2 in the Pathomechanism of ALS/FTD. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524
- 2) 永井義隆, 畑中悠佑, 和田圭司: 2光子 in vivo イメージング解析による SCA1 マウスにおけるシナプス異常の解明. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524
- 3) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524

- 4) 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆: ポリグルタミン病モデルにおいて p62 はオートファジー分解系を介して保護的に作用する. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524
- 5) 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 齊藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: DCTN1 依存的輸送の障害は TDP-43 のオリゴマー形成を促進する. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524
- 6) 石黒太郎, 石川欽也, 藤掛伸宏, 上山盛夫, 永井義隆, 和田圭司, 水澤英洋: SCA31 (UGGAA)<sub>n</sub> リピートはショウジョウバエで進行性神経障害を引き起こす. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524
- 7) 山田大輔, 竹尾仁良, 和田圭司, 関口正幸: 恐怖記憶は食事時の脂肪酸バランスによる脳内カンナビノイド系の変化を介して修飾される. 第 23 回日本脂質栄養学会大会. 東京: 20140829 - 20140830
- 8) 皆川栄子, Lisa M. Sharkey, Kai-Chun Chen, Matthew Thayer, Joseph Lyons, 和田圭司, 永井義隆, Henry L. Paulson: ALS/FTD の分子病態における UBQLN2 の機能の解析. 第 37 回日本神経科学学会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 9) 石黒太郎, 藤掛伸宏, 佐藤望, 和田圭司, 水澤英洋, 永井義隆, 石川欽也: 異常伸長 UGGAA リピート RNA はショウジョウバエにおいて神経毒性を引き起こす. 第 37 回日本神経科学学会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 10) 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: 神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性は過栄養摂取により増悪する. 第 37 回日本神経科学学会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 11) 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆: p62/SQSTM1 はポリグルタミン病モデルショウジョウバエにおいて, ポリグルタミン蛋白質凝集体をオートファジー分解系で除去することで保護的役割を果たす. 第 37 回日本神経科学学会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 12) 上山盛夫, 石黒太郎, 藤掛伸宏, 今野卓哉, 小山哲秀, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: 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析. 第 86 回日本遺伝学会大会. 長浜: 20140917 - 20140919
- 13) 畑中悠佑, 和田圭司, 株田智弘: 胎生期高濃度男性ホルモン被曝マウスのシナプスの in vivo 2 光子イメージング. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会合同年会. 奈良: 20140929 - 20141001
- 14) 藤原悠紀, 和田圭司, 株田智弘: RN/DNAutophagy とその生理的意義および疾患との関わり. 第 8 回オートファジー研究会・文部科学省科学研究費補助金「新学術領域」オートファジーの集学的研究 分子基盤から疾患まで 第 2 回班会議. 札幌: 20141109 - 20141111
- 15) 永井義隆, 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 齊藤勇二, 小野寺理, 和田圭司: 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー形成を促進し神経変性を惹き起こす. 第 33 回日本認知症学会. 横浜: 20141129 - 20141201
- 16) 小田桐紗織, 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 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. 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会 第 92 回生理学会大会合同大会. 兵庫: 20150321 - 20150323
- 17) 東裕美子, 徳田隆彦, 京谷茜, 吉田誠克, 水田依久子, 水野俊樹, 中川正法, 藤掛伸宏, 上山盛夫, 永井義隆, 山口政光: FUS-ALS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索.

第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524

- 18) 三浦永美子, 長谷川隆文, 今野昌俊, 菅野直人, 大嶋龍児, 菊池昭夫, 鈴木マリ, 永井義隆, 武田篤, 青木正志: VPS35 障害はカテプシン D 活性低下を介し  $\alpha$  シヌクレイン蓄積・神経変性を惹起する. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡: 20140521 - 20140524

(4) その他講演

- 1) 和田圭司: 脳の仕組みについて. 2014 世界脳週間イベント. 小平: 20140719
- 2) 和田圭司: 研究の醍醐味: わくわく, どきどきの世界. 愛媛大学第 12 回医科学研究発表会. 松山: 20140918
- 3) 畑中悠佑, 渡瀬啓, 和田圭司, 永井義隆: In vivo イメージングによって見えてきた神経変性疾患の発達障害としての側面. 第 12 回神経科学研究会. 東京: 20141025
- 4) 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・凝集を標的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 9 回青森神経科学談話会. 青森: 20140614
- 5) 株田智弘: 新たな細胞内 RNA/DNA 分解システム RNautophagy/DNautophagy. (独) 国立精神・神経医療研究センター&山梨大学 若手セミナー. 山梨: 20150316

3. 班会議発表

- 1) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: Glucosylceramidase 機能喪失によるパーキンソン病モデルショウジョウバエ病態増悪のメカニズム解明. H26 年度 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ピー小体病の診断・治療法の開発に関する研究班」班会議. 東京: 20141108
- 2) 和田圭司: 神経細胞機能と環境要因に関する研究. H26 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研究」班会議. 東京: 20141128
- 3) 藤掛伸宏, 木村展之, 長野清一, 齊藤勇二, 横関明男, 小野寺理, 和田圭司, 永井義隆: 微小管依存的 TDP-43 輸送の障害はオリゴマー化を惹き起こし神経変性を増悪する. 平成 26 年度「包括脳」冬のシンポジウム. 東京: 20141211 - 20141213
- 4) 和田圭司, 藤原悠紀, 相澤修, 長谷勝徳, コンツヴィオリカルカ, 株田智弘: 新たな細胞内 RNA 分解システム Rnautophagy と神経変性疾患との関わり. 平成 26 年度「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班「運動失調症の分子病態解明・治療法の開発に関する研究」班 合同研究報告会. 東京: 20150114 - 20150115
- 5) 和田圭司: 母体の食変化と子の脳機能発達に関する病態神経科学研究. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成 平成 26 年度冬の班会議. 箱根: 20150228 - 20150301
- 6) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィー中枢症状についての研究. 精神・神経疾患研究開発費班会議 (26 - 6) 筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備. 東京: 20140510
- 7) 関口正幸: オプトジェネティクスによる情動関連脳部位シナプス伝達単離とその修飾. H26 年度 精神・神経疾患研究開発費「(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」班会議. 東京: 20141113
- 8) 小田桐紗織, 齊藤祐子, 尾方克久, 松村剛, 小牧宏文, 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィー



脳組織におけるシナプス関連分子についての研究. H26 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議 筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備. 東京: 20141128 - 20141129

- 9) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動とシナプス関連タンパク質発現 -mdx マウスと mdx52 マウスの比較-. H26 年度 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: 20141203 - 20141204
- 10) 山田大輔, 関口正幸: 条件性恐怖記憶とカンナビノイドシグナル伝達 (25-1-06). H26 年度 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泡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: 20141210
- 11) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動とシナプス関連タンパク質発現 -mdx マウスと mdx52 マウスの比較-. H26 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議 筋ジストロフィー合同班会議. 東京: 20150109 - 20150109
- 12) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの表現型の解析: 変異の位置. 第 1 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会. 大阪: 20150111
- 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. H26 年度第 6 回脳プロ課題 F 脳老化分科会. 大阪: 20140619
- 14) 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. H26 年度脳プロ成果報告会. 東京: 20141104 - 20141105
- 15) 高橋理貴, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 福岡聖之, 渡邊荘子, 村田美穂, 永井義隆, 北條浩彦: 正常型  $\alpha$ -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. H26 年度 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: 20141108
- 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. H26 年度第 7 回脳プロ課題 F 脳老化分科会. 大阪: 20150122
- 17) 永井義隆: 遺伝子改変技術を用いたポリグルタミン病モデルマーマーモセットの開発プロジェクト. 平成 26 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: 20150126
- 18) 永井義隆: エクソソームを介した HSP 細胞間伝播による個体レベルのプロテオスタシス維持機構. 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 26 年度冬の班会議. 箱根: 20150228 - 20150301
- 19) 永井義隆: プリオノイド蛋白質の凝集・伝播を標的とした神経コンフォメーション病の治療法開発. H26 年度 厚労省難治性疾患実用化研究事業成果報告会. 東京: 20150313
- 20) 株田智弘: RNautophagy/DNautophagy の分子メカニズム. 第 8 回オートファジー研究会・文部科学省科学研究費補助金「新学術領域」オートファジーの集学的研究 分子基盤から疾患まで 第 2 回班会議. 札幌: 20141109 - 20141111

## 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、このような研究を進展させることによって、神経疾患の研究を通して神経系の発生・維持・老化の全般にわたる理解を深めたいと考えている。

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

平成 26 年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

#### 2) 研究者の構成

(部 長)	荒木敏之
(室 長)	若月修二, 長野清一
(客 員 研 究 員)	辻野精一, 渡邊将平
(流 動 研 究 員)	徳永慎治, 植松有里佳, 加門正義
(科 研 費 研 究 員)	萩原裕子
(研 究 生・見 習 生)	齋藤文典, 長島駿, 川岸理紗, 佐藤ふみ (26.11.25 ~)
(センター研究補助員)	島崎由美子, 古野暁子, 高橋陽子, 柴田恵 (26.6.1 ~)
(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。

26 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メカニズムの詳細に関する検討を行った。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。

## 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) 末梢神経髄鞘化制御機構に関する研究

Schwann 細胞による末梢神経の髄鞘化は、培養モデル・齧歯類動物モデルではアスコルビン酸によって誘導・促進されるが、人においてはアスコルビン酸の作用は明確でない。今年度、アスコルビン酸による末梢神経髄鞘化誘導機序の詳細を明らかにするための研究を開始し、またその過程で、培養下の髄鞘化モデルにおいて髄鞘化効率を左右する因子に関する検討を行った。

## 4) iPS 細胞技術を用いた研究

26 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 (最終年度)、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」に参画した。

## III. 社会活動

- 1) 早稲田大学理工学部、東京農工大工学部生命工学科との連携大学院制度に基づき、客員教授としてそれぞれの大学で講義を行った。また東京農工大工学部生命工学科学生 4 年次 1 名、3 年次 1 名をそれぞれを受け入れた。
- 2) 荒木は、精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究」の主任研究者、ならびに文部科学省・JST の再生医療実現拠点ネットワークプログラム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。
- 3) 荒木は、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) Oie S, Matsuzaki K, Yokoyama W, Tokunaga S, Waku T, Han SI, Iwasaki N, Mikogai A, Yasuzawa-Tanaka K, Hiyoshi H, Nakajima Y, Araki T, Kimura K, Yanagisawa J, Murayama A. Hepatic rRNA Transcription Regulates High-Fat Diet-Induced Obesity. Cell

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之: グルタミン酸代謝調節による末梢神経髄鞘化調節メカニズム. 第57回日本神経化学会・第36回日本生物学的精神医学会合同年会シンポジウム「末梢神経の分化・変性・再生のバイオロジーとその応用戦略」, 奈良, 9.29, 2014
- 2) 若月修二, 荒木敏之: 神経軸索変性におけるオートファジーの生理的意義. 第87回日本生化学会大会シンポジウム「病態メカニズムへのオートファジーの多様な関与」, 京都, 10.18, 2014

### (2) 国際学会

- 1) Hagiwara H, Saito F, Wakatsuki S, Araki T: Protein glycation affects peripheral nerve myelination mechanism and is involved in the pathogenesis of demyelinating disorders. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting (Neuroscience 2014), Washington, DC, USA, 11.16, 2014
- 2) Wakatsuki S, Araki T: Oxidative stress-dependent phosphorylation activates ZNRF1 ubiquitin ligase to induce neuronal apoptosis and Wallerian degeneration. Cold Spring Harbor Laboratory Neurodegenerative Diseases: Biology & Therapeutics', New York, USA, 12.4, 2014
- 3) Nagano S, Yamamoto K, Urushitani M, Fujiwara N, Araki T: Role of cysteine residue of mutant SOD1 in the pathogenesis of ALS. 25th Annual International Symposium on ALS/MND, Brussels, Belgium, 12.6, 2014
- 4) Tokunaga S, Araki T: Extracellular nicotinamide protects axons from Wallerian degeneration via multiple pathways in cultured DRG neurons. The 2014 ASCB/IFCB Meeting, Philadelphia, USA, 12.9, 2014

### (3) 一般学会

- 1) 長野清一, 山本和弘, 漆谷真, 荒木敏之: 変異型 SOD1 の運動神経毒性におけるシステイン残基の役割. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.24, 2014
- 2) 長野清一, 廣川祥子, 西澤正豊, 崎村建司, 小野寺理, 荒木敏之: TDP-43 により軸索へ輸送される mRNA の同定. 第37回日本神経科学大会 (Neuroscience2014), 横浜, 9.11, 2014
- 3) 荒木敏之, 若月修二: MCL1 りん酸化反応が誘導するオートファジーのワーラー変性における役割. 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.4, 2014

### (4) その他

- 1) 長野清一: TDP-43 による翻訳関連遺伝子 mRNA の神経突起への輸送. 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学セミナー, 大阪, 3.16, 2015

## 3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 幹細胞研究の神経疾患研究への応用に関する基礎的研究. 平成26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，東京，11.28, 2014
- 2) 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 26 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，東京，12.18, 2014
  - 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 26 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」夏の班会議 研究代表者 若月修二，名古屋，7.24, 2014
  - 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 26 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，広島，1.9, 2015
  - 5) 若月修二：区画化培養を用いた in vitro NMJ 形成の評価系の確立。再生医療実現拠点 NW プログラム「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」平成 26 年度骨格筋領域カンファレンス第 3 回 拠点長 戸口田淳也，東京，1.27, 2015

#### 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) 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<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 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) 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法に関する研究」研究代表者 若月修二
- 7) 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
- 8) 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

## 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解明を目指した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、基盤的研究を推進している。

#### 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
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

アミロイドβタンパク (Aβ) はアルツハイマー認知症の病原的因子であり、Aβの生成に必須な膜結合型プロテアーゼ BACE1 は同疾患の標的分子として重要なものである。最近の有力な病態仮説では、可溶性 Aβオリゴマーが同疾患の発症に中核的な役割を持つと考えられている。当研究室では、これまでに、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ており、最近では、Aβオリゴマーに起因する神経細胞障害に関する研究を進めている。

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。初代培養神経細胞の実験系を用いて、BACE1 発現と Aβ の関連について検討を行った結果、Aβオリゴマーが BACE1 のタンパク発現亢進を引き起こし、Aβ 産生を促進する悪循環が存在すること、そのメカニズムには、転写、翻訳レベルの制御ではなく、翻訳後レベルの制御が関与していることなどを明らかにし、その詳細についての解析を進めている。

さらに、上記実験系を用いて、Aβオリゴマーとタウの異常リン酸化などとの病態的関連性についても解析を行い、密接な関連を示唆する知見が得られた。治療開発を目指した研究として、Aβオリゴマーの神経毒性に対する防御効果を持つ物質を、天然物由来物質などから探索する研究も行い、有効な候補物質を見出している。

上記に加えて、BACE1 に関連する膜タンパク LDL receptor-related protein 1 (LRP1) が神経細胞

内輸送の調節を介して、BACE1 タンパク発現を抑制することなどを明らかにし、成果を論文としてまとめた (eNeuro, 出版中)。また、BACE1 の関連タンパクである Reticulon3 のアルツハイマーモデルマウスの認知機能障害に対する影響についての研究も継続中である。

その他、新規な BACE1 阻害化合物の探索研究、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も継続した。

## 2) その他の研究

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  $\beta$ , 分泌型 APP  $\alpha$  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し、興味深い知見が得られつつある。

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。特に、米国 Torrey Pines Institute for Molecular Studies から、昨年度に引き続き、国際共同研究グラントを取得し、研究が活性化された。

## 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、多様な機能領野に分割されている。従って大脳皮質の領域性の発生と進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質発達異常に基づく自閉症スペクトラム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、機能領野がどのように形成されるかは不明である。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にするうえで、領域特異的に発現する遺伝子の発現調節機構の解析は必須と考え、マウス大脳皮質領域特異的に発現する細胞接着分子カドヘリン 6, 8, 9, 10, 11 に注目し、それら発現調節領域を特定すべく細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome: BAC) 特殊修飾システムと BAC トランスジェニックマウス系統作出系を用いて研究している。その結果、カドヘリン遺伝子のエンハンサーが多数同定され、遺伝子発現の時期、組織特異性を制御するモジュール構造の全貌が明らかにされつつあるとともに、これらモジュールを足掛かりとしてコンパートメント境界や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)。

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)。

3) ゲノム編集技術は最近の研究体系に必須のツールとなりつつある。我々はマウス受精卵において CRISP, ノックイン動物個体の作出に成功した (学会発表, 所内セミナー)。今後はこれらの技術をセンターワイドに共有できるプラットフォーム整備を行う予定である。なおこれら成果を本年度神経研究所発

表会にて報告を行ったところ、昨年度に引き続き最優秀ポスター発表賞に選出された（井上由，井上高）。

### 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, Journal of Neurodegenerative Diseases, World Journal of Neurology, American Journal of Neurodegenerative Disease の Editorial advisory board member を務めた。また、国際学術誌の投稿論文査読に貢献した。
- 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) Araki W, Minegishi S, Motoki K, Kume H, Hohjoh H, Araki YM, Tamaoka A: Disease-associated mutations of TDP-43 promote turnover of the protein through the proteasomal pathway. Mol Neurobiol 50: 1049-1058, 2014
- 2) Yamada M, Seto Y, Taya S, Owa T, Inoue YU, Inoue T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Specification of spatial identities of cerebellar neuronal progenitors by Ptf1a and Atoh1 for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. J Neurosci 34: 4786-4800, 2014

##### (2) 総 説

- 1) Araki W, Tamaoka A: Amyloid beta-protein and lipid rafts: focused on biogenesis and catabolism. Front Biosci (Landmark Ed) 20: 314-324, 2015

#### 2. 学会発表

##### (1) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 本木和美, 田之頭大輔, 儘田直美, 玉岡 晃, Lakshmana Madepalli: BACE1 の発現と脂質ラフト局在に対する LRP1 の影響。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡，5.24, 2014
- 2) 儘田直美, 荒木 亘, 大木香織, 石井一弘, 玉岡 晃: 培養細胞を用いたミトコンドリア内 A $\beta$  産生系に関する検討。第 55 回日本神経学会学術大会，福岡，5.23, 2014
- 3) 荒木 亘, 保坂 愛, 儘田直美, 田之頭大輔, 玉岡 晃: アミロイド $\beta$ タンパクによる BACE1 の発現亢進。第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.12, 2014
- 4) 田之頭大輔, 儘田直美, 玉岡 晃, Lakshmana Madepalli, 荒木 亘: The subcellular localization of endogenous BACE1 and LRP1 in primary neurons. 第 37 回日本分子生物学会年会，横浜，11.25, 2014
- 5) 儘田直美, 保坂 愛, 田之頭大輔, 石井一弘, 玉岡 晃, 荒木 亘: アミロイド $\beta$ タンパクの BACE1 発現増強効果。第 33 回日本認知症学会学術集会，横浜，11.30, 2014
- 6) Inoue YU, Inoue T: Ultra-rapid generation of Pax6 mutant via CRISPR/Cas9-mediated



genome engineering. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 9.11, 2014

- 7) Inoue YU, Inoue T : CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術による迅速な Pax6 遺伝子改変マウスの作製. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.25, 2014
- 8) Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T : Cadherin expression profiles balance integration of the somatosensory barrel layer IV neurons. The 8th Annual Meeting for Japanese Developmental Neuroscientists, Fukuoka, 3.19, 2015

## (2) その他

- 1) 荒木 亘 : 「認知症の治療戦略：基礎研究から臨床へ」 茨城神経疾患学術講演会, つくば, 12.5, 2015
- 2) 井上高良 : 大脳皮質機能領野の発生・進化原理に迫る. 第 28 回 脳神経科学コアセンターセミナー (東北大学医学部), 仙台, 7.11, 2014
- 3) 井上高良 : 最先端ゲノム機能解析・編集技術による ASD リスク因子の解析. 第 474 回 学内セミナー (福井大学医学部), 福井, 8.4, 2014
- 4) Inoue T, Inoue YU : BAC based functional analysis of the intergenic ASD common variants. Joint Symposium for MPI and NCNP, Hakone, 11.5, 2014

## 3. 班会議発表

- 1) 井上高良 : 最先端ゲノム編集技術を用いた自閉症スペクトラム障害リスク因子の機能解析. 26-9「霊長類・げっ歯類自閉症様モデル動物による自閉症の生物学的メカニズムの検討と, 診断・治療へのアプローチ」 Kick off ミーティング, 東京, 7.8, 2014
- 2) 井上由紀子, 井上高良 : 最先端ゲノム機能解析・編集技術による病態リスク因子の評価系確立. 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, 9.24, 2014
- 3) 井上高良 : 最先端ゲノム編集技術を用いた自閉症スペクトラム障害リスク因子の機能解析. 26-9「霊長類・げっ歯類自閉症様モデル動物による自閉症の生物学的メカニズムの検討と, 診断・治療へのアプローチ」 班会議, 東京, 12.1, 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) :  $\beta$ 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 : BACE1 の発現, 局在の制御における LRP1 の役割 (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) : マウス大脳皮質パ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 ビジヨナリーリサーチ助成 : 大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 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) 精神・神経疾患研究開発費 26-9 : 霊長類・げっ歯類自閉症様モデル動物による自閉症の生物学的メカニズムの検討と, 診断・治療へのアプローチ (研究分担者 井上高良)
- 7) 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脳イメージング手法を統合的に用いることにより、高次脳機能障害を呈する疾患の病態生理の解明に臨床神経生理学の立場から迫るとともに、精神・神経疾患の新しい非侵襲診断法の開発、ならびに精神・神経疾患に対する機能的治療法の開発を推進している。

特に平成26年度からは、研究部として取り組むテーマを整理し、人間の可聴域上限をこ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・エフェクトの発現メカニズムの解明に関する基礎研究と、この現象を応用した新しい非薬物療法である「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を整えた。現在、これらの研究テーマにリソースを集中し、重点的な研究開発を推進している。

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進展させた。

平成27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)	山下祐一, 花川 隆 (併任, 本務IBIC先進脳画像研究部長)
(併 任 研 究 員)	加藤孝一
(客 員 研 究 員)	阿部十也, 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, 地村弘二, 田中悟志, 仁科エミ, 花島律子, 幕内 充, 宮本 順, 森口央基, 八木玲子, 吉村奈津江
(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 事 務 助 手)	赤迫こずえ
(研 究 生)	上原一将, 緒方洋輔, 押山千秋 (4月28日～), 大村六花, 笠原和美, 北佳保里, 倉重宏樹 (7月28日～), 設楽 仁, 宿理美穂, 高澤英嗣, 田中智子, 東口大樹 (4月14日～), 福島亜理子, 星野英紀, 細田千尋, 堀祐樹 (4月14日～), 矢田部清美
(研 究 見 習 生)	伊原尚樹

### 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) ハイパーソニック・エフェクトの発現メカニズムの解明に関する基礎研究

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・中脳を活性化することにより、一連の生理・心理・行動反応を引き起こす現象であり、臨床応用を含むさまざまな社会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。可聴音とともに印加される超高周波成分の周波数が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が低下することを発見し

た論文を発表した。

これまでの一連の研究では、同一音源に由来する可聴域成分と超高周波成分とを使用して、超高周波成分が音の質感認知に及ぼす影響を調べてきたが、超高周波成分と可聴域成分との関係性については明らかでなかった。そこで本研究では、超高周波成分が可聴域成分と異なる音源に由来する場合にも音の受容に及ぼす影響があるのかについて検討した。加えて、従来は音楽や森林環境音のように、元来快適に感じる音の快適性がさらに高まる方向について検討をおこなってきたが、今回は騒音環境のように通常は不快感を引き起こすような可聴域成分に対して、超高周波成分の印加が、不快感を減少させる方向に作用しうるかどうかについて検討をおこなった。その結果、不快な都市環境音に別音源由来の超高周波成分を付加した場合には、それが付加されない場合と比較して、不快感が統計的に有意に緩和されるとともに、脳波の簡易深部脳活性指標が有意に増大することを見いだした。

## (2) ハイパーソニック・エフェクトを応用した認知症の行動・心理症状に対する新しい非薬物療法の開発

認知症の行動・心理症状（以下 BPSD）は、患者の約 70%に認められるともいわれ、認知症の介護・治療において重要な位置を占める症状であるが、薬物療法のみでは効果が不十分な場合が少なくない。特に認知症を有する高齢者では、過鎮静、低血圧、脱力による転倒など薬物による有害事象を引き起こしやすいため、有効な非薬物療法の開発は、認知症克服のための重要な課題の一つである。

そこでハイパーソニック・エフェクトを応用して、脳幹部・前頭前野などの脳領域の活性が低下していると目される認知症 BPSD 症状の非薬物療法の開発に向けた検討を行った。具体的には、当センター病院精神科に入院する BPSD を呈する認知症の患者を対象として、入院中の病室に、熱帯雨林自然環境音を主体とする超高周波成分を豊富に含む音響情報を 24 時間連続呈示し、その効果を、BPSD 症状の変化に加えて生理的指標、投与薬剤量の変化、有害事象の発現などを複合的に検討し、音響情報を用いた治療の有効性と安全性を評価した。

本研究を実現するにあたって、まず入院病室用高周波音響呈示システムの開発・構築を行った。システムの小型軽量化、圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエータシステム開発により、上下左右とも顕著な指向性の拡大を実現し、聴取位置を限定せず超高周波の曝露効果を発揮するなど、入院病棟での運用に問題ないレベルまで大きな改善を達成した。構築した病室用音響呈示システムを用いて、入院患者を対象に実施可能性・安全性を検証するための試験運用を開始した。興奮、易刺激性、脱抑制、不眠、異常行動などの BPSD が問題となり入院した 72 歳男性の症例に対して、病室で 24 時間連続・4 週間の高周波音響呈示を行ったところ、装置設置による危険や治療への支障、病状が悪化するなどの有害事象は認められず、また介入 4 週間で、BPSD 評価尺度（NPI-NH）のスコアが、19（職業的負担度 11）から 0（職業的負担度 0）まで改善した。

## III. 社会活動

本田は、日本神経科学学会の産学連携推進委員会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、脳科学の社会貢献の道筋を拓くために尽力した。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原著

- 1) Fukushima A, Yagi R, Kawai N, Honda M, Nishina E, et al.: Frequencies of Inaudible

High-Frequency sounds Differentially Affect Brain Activity. Positive and Negative Hypersonic Effects. Plos one, 9 (4): e95464, 2014

- 2) Yoshimura N, Jimura K, DaSalla C. S, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y: Dissociable neural representations of wrist motor coordinate frames in human motor cortices.. NeuroImage, 97: 53-61, 2014
- 3) Suzuki C, Tsuji AB, Kato K, Kikuchi T, Sudo H, Okada M, Sugyo A, Zhang MR, Arano Y, Saga T: Preclinical characterization of 5 amino-4-oxo-[6-11C]hexanoic acid as an imaging tracer probe to estimate protoporphyrin IX accumulation induced by exogenous aminolevulinic acid. J. Nucl. Med., 55 (10): 1671-1677, 2014
- 4) Suzuki C, Kato K, Tsuji AB, Zhang MR, Arano Y, Saga T: Inhibition of radical reactions for an improved potassium tert-butoxide-promoted 11c-methylation strategy for the synthesis of a-11C-methyl amino acid. J.Label. Compd. Radiopharm., 58 (3): 127-132, 2015
- 5) Tsuji AB, Sugyo A, Sudo H, Suzuki C, Wakizaka H, Zhang MR, Kato K, Saga: Preclinical assessment of early tumor response after irradiation by positron emission tomography with 2-amino-[3-11C]isobutyric acid. Oncology Rep, 33 (5): 2361-2367, 2015

## (2) 著 書

- 1) Miller PW, Kato K, Langsrom B: Carbon-11, Nitrogen-13, and Oxygen-15 Chemistry: An Introduction to Chemistry with Short-Lived Radioisotopes. The Chemistry of Molecular Imaging, John Wiley and Sons Inc, Hoboken, New Jersey, 79-103, 2014

## (3) 総 説

なし

## (4) 特許・出願

なし

## (5) その他

なし

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Honda M: Monitoring Fundamental Brain Activity and Mental Health: Application to the Development of "Information Therapy". 4th International Symposium on Pervasive Computing Paradigms for Mental Health. Tokyo: 20140508 - 20140509
- 2) 本田 学:ウェアラブルな脳計測系が定量可能にする新たな脳内情報. 第6回応用脳科学コンソーシアムステアリングコミッティ. 東京: 20140612
- 3) 本田 学: 脳と情報環境～精神神経疾患に対する新しいアプローチ～. 第48回広島神経医科学研究会. 広島: 20140702
- 4) Honda M: Inaudible high-frequency sounds affect brain activity: Hypersonic effect. MaxPlank - NCNP 合同シンポジウム. Hakone Prince Hotel: 20141105 - 20141107

- 5) 緒方洋輔：好みの感性的評価を紐解く：単純接触効果に対する認知神経心理学・脳機能イメージングからのアプローチ。第16回日本感性工学会大会。中央大学：20140904 - 20140906

(2) 国際学会

- 1) Hosoda C, Okanoya K, Honda M, Osu R, Hanakawa T : Dynamic neural network reorganization associated with improvement of prospective metacognition. Neuroscience 2014. Washington D.C.: 20141115 - 20141119
- 2) Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okada M, Okanoya K: Involvement of bilateral inferior frontal gyri in emotional recognition with social context: a TMS study. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience. Washington DC, USA: 20141115 - 20141119
- 3) Tanaka T, Isomura Y, Kobayashi K, Hanakawa T, Tanaka S, Honda M: Electrophysiological effects of the transcranial direct current stimulation (tDCS) on neural activities in the rat cortex. 9th Federation of European Neuroscience Societies Forum of Neuroscience. Milano, Italy: 20140705 - 20140709
- 4) Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T : Anatomical structure correlated with control performance for an electroencephalography-based brain-computer interface: A voxel-based morphometry study. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014. Milano Congressi, Milano, Italy : 20140510 - 20140516
- 5) Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Tani J, Sugano S: Reflex Behavior versus Intentional Proactive Behavior in Robot Learning of Cooperative Interactions with Others. ICDL-EPIROB 2014. Genoa, Italy: 20141013 - 20141016

(3) 一般学会

- 1) Takasawa E, Abe M, Ogata Y, Shitara H, Iizuka H, Honda M, Takagishi K, Hanakawa T: Asymmetric connectivity between motor cortex and cervical spinal cord during unilateral finger opposition tasks: simultaneous functional magnetic resonance imaging of brain and spinal cord. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama: 20140911 - 20140913
- 2) Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okada M, Okanoya K: Functional Localization of Broca's area using speech arrest induced by low intensity repetitive transcranial magnetic stimulation. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama: 20140911 - 20140913
- 3) 高澤英嗣, 阿部十也, 緒方洋輔, 本田 学, 花川 隆：非侵襲的脳頸髄機能的MRI同時計測を用いた脳・頸髄神経機構結合モデルの構築。第8回Motor Control研究会。筑波大学会館・総合交流会館：20140807 - 20140809
- 4) 花川 隆, Charles S DaSalla, 笠原 和美, 本田 学：ブレイン・マシン・インターフェイス操作に関わる基底核活動と機能融合。第29回大脳基底核研究会。ねぶたの家ワ・ラッセ 青森：20140823 - 20140824
- 5) Yoshimura N, Nishimoto A, Belkacem A.N, Kambara H, Shin D, Hanakawa T, and Koike Y.: Parameter tuning of EEG cortical currents for vowel imagery decoding. Neuroscience

2014. 横浜: 20140911 - 20140913

- 6) 村田真悟, 山下祐一, 有江浩明, 尾形哲也, 谷淳, 菅野重樹: 予測精度の予測に基づいた能動的・受動的な適応行動の生成学習. 人工知能学会全国大会. 松山: 20140512 - 20140515
- 7) 宿里充穂, 加藤孝一, 山村隆, 張明栄, 花川 隆: 11C-DAC PET による多発性硬化症モデルラットの脳内炎症のイメージング. 第 9 回日本分子イメージング学会学術集会. 千里ライフサイエンスセンター: 20140522 - 20140523
- 8) 緒方洋輔, 尾崎彰彦, 太田深秀, 佐藤典子, 花川 隆: 正常圧水頭症患者と健常被験者における安静状態機能結合 MRI の比較検討. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡国際会議場: 20140521 - 20140524
- 9) 細田千尋, 花川 隆, 本田 学, 岡ノ谷一夫, 大須理英子: 脱三日坊主: 基底核—前頭極の機能・解剖的結合を強化する学習法. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム. ホテル東京ガーデンパレス: 20141211 - 20141213
- 10) 高澤英嗣, 阿部十也, 緒方洋輔, 本田 学, 花川 隆: 脳・頸髄機能的 MRI 同時計測法を用いた『利き手』の手指運動制御機構の検証. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム. ホテル東京ガーデンパレス: 20141211 - 20141213 包括脳ネットワーク若手優秀発表賞「未来枠」受賞
- 11) 緒方洋輔, 花川 隆: 動作の模倣・観察が動作刺激の好意度評定に与える影響. 第 37 回日本神経科学大会. パシフィコ横浜: 20140911 - 20140913

#### (4) その他

なし

### 3. 班会議発表

- 1) Maeshima, H, Yamashita Y, Okanoya, K.: Modulation of emotional category in facial expressions: a transcranial direct current stimulation (tDCS) study. International symposium of adolescent brain & mind and self-regulation. Tokyo, Japan: 20140705
- 2) 緒方洋輔, 花川 隆: 反復的動作模倣・観察が動作の好意度評価に与える影響の検討. 第 8 回 Motor Control 研究会. 筑波大学: 20140807 - 20140809

### V. 競争的研究費獲得状況

厚生労働科学研究委託費 (認知症研究開発事業) (研究代表者 本田 学, 研究分担者 山下祐一)  
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)

## 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)	田谷真一郎, 堀 啓, 林 崇 (26.5.1 ~)
(流動研究員)	有村奈利子, 大輪智雄 (26.4.1 ~), 瀬戸裕介 (26.4.1 ~ 5.15)
(センター研究助手)	高山明美
(科研費研究員)	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)	宮下聡, 藤山知之, 出羽健一 (26.4.1 ~), 青木瞭 (26.4.1 ~), 西村嘉晃 (26.5.7 ~ 27.3.31), 橋本了哉 (~ 27.3.31), 増山典久 (~ 27.3.31), 吉野貴恵 (~ 27.3.31)
(研究見習生)	川端政則 (~ 27.3.31), 八木聡一 (26.9.29 ~ 11.30), 會田将吾 (27.1.1 ~), 山田光代 (27.1.1 ~), 足立透真 (27.2.1 ~), 山田滉陽 (27.3.10 ~)
(客員研究員)	山田真弓 (~ 27.3.31), 辻村啓太 (27.3.1 ~)

### 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。これまでに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られているということを見いだしてきた。今年度は、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）。
- 3) 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。またこの遺伝子の小脳発生における役割についても調べている（堀，坂本，青木，山田，川端）。
- 4) 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，有村，菅野，出羽）。

- 5) 哺乳類脳における主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸である。脳の興奮性シナプス伝達を担う AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) およびシナプス可塑性の誘導に重要な役割を果たす NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) の分子機能を中心とした研究を進めている。特に, AMPA 受容体および NMDA 受容体のパルミトイル化翻訳後修飾による受容体のシナプス発現制御を既に明らかにした。更に, このパルミトイル化修飾の *in vivo* における役割解明のため, AMPA 受容体のパルミトイル化修飾部位を置換し, 非修飾型にしたノックインマウスを作製した。そして, この遺伝子改変マウスを用いて, 薬理的なてんかん発作誘導における AMPA 受容体の修飾依存的な制御機構を解析した (林)。また, 哺乳類の行動学習の分子基盤解明のため, 自然科学研究機構生理学研究所行動様式解析室との計画共同研究により, AMPA 受容体遺伝子改変マウスの網羅的行動様式試験を行なった (林, 足立)。NMDA 受容体についても, その制御サブユニット GluN2B の非パルミトイル化型ノックインマウスを作製し, 今後の解析に向けた準備を終えた (林)。その他, 大脳皮質培養神経細胞における 1 分子の動態解析を行なった (林)。

### III. 社会活動

- 1) 星野は, 客員教授として早稲田大学理工学部, 連携教授として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。
- 2) 星野は, 早稲田大学の大学院生 1 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 2 名 (同大学の客員教授として), 東邦大学の大学生 2 名, 北里大学の大学生 1 名の研究指導を行った。堀は山梨大学の大学院生 1 名, 東邦大学の大学生 1 名の, 田谷は山梨大学の大学院生 1 名と東邦大学の大学生 1 名の研究指導を行った。林は, 早稲田大学先進理工学部の学生 2 名の研究指導を行なった。
- 3) 星野は, *Frontiers in Cellular Biochemistry* 誌の Reviewing Editor を務めた。林は, *Frontiers in Molecular Neuroscience* 誌および *Neurotransmitter* 誌の Review Editorial Board を務めた。
- 4) 星野は, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *Frontiers in Neuroscience*, *Molecular Biology of the Cell*, *Neuroscience*, *Journal of Visualized Experiments* 等の, 林は, *Human Molecular Genetics*, *Neurochemistry International*, *Neuroscience Research* 等の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) Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M: Cytoskeletal regulation by APTS2 in Neuronal migration and neuritogenesis. *Cell Rep*, 9 (6): 2166-2179, 2014
- 2) Yamada M, Seto Y, Taya S, Owa T, Inoue YU, Inoue T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M: Specification of spatial identities of cerebellar neuron progenitors by *ptf1a* and *ato1* for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. *J Neurosci*, 34 (14): 4786-4800, 2014
- 3) Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frints S G M, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu S-I,



Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker E E, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer V M, Okazawa H: In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Molecular psychiatry*, 20(4): 459-471, 2014

- 4) Nishimura YV, Shikanai M, Hoshino M, Ohshima T, Nabeshima Y, Mizutani K, Nagata K, Nakajima K, Kawauchi T: Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. *Development*, 141 (18): 3540-3550, 2014
- 5) Wright MC, Reed-Geaghan EG, Bolock AM, Fujiyama T, Hoshino M, Maricich SM: Unipotent, Atoh1<sup>+</sup> progenitors maintain the Merkel cell population in embryonic and adult mice. *J Cell Biol*, 208 (3): 367-379, 2015
- 6) Hayashi T: Evolutionarily conserved palmitoylation-dependent regulation of ionotropic glutamate receptors in vertebrates. *Neurotransmitter*, 2014 (1): e388, 2014

## (2) 著 書

- 1) 林 崇: 脳内環境変化による興奮性シナプス制御の分子イメージング解析. 遺伝子医学 MOOK26号「脳内環境-維持機構と破綻がもたらす疾患研究」, メディカルドゥ社, 高槻, 195-201, 2014年11月

## (3) 総 説

なし

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M, Hori K: Analysis of the function of a psychiatric disorder-related gene during development. 12th Biennial Meeting of the Asian-Pacific-Society-for-Neurochemistry. Kaohsiung, Taiwan: 20140823 - 20140826
- 2) Hoshino M, Hori K: Analysis of the function of a psychiatric disorder-related gene. Joint symposium between Max Planck Institute and National Center of Neurology and Psychiatry. Tokyo, Japan: 20141105 - 20141107
- 3) 星野幹雄: 各種精神疾患とAUTS2遺伝子をめぐる最近の展開. 第7回CBIR + ONSR共催若手インスパイアシンポジウム. 東京: 20150221

### (2) 国際学会

- 1) Hoshino M, Seto Y, Nakatani T, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ono Y, Yamada M: Spatiotemporal regulation of neural progenitor identities by transcription factors. Joint Meeting of the 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience and the 5th Annual NeuroDevNet Brain Development Conference. Montreal, Canada: 20140719 - 20140724
- 2) Hoshino M, Seto Y, Nakatani T, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ono Y, Yamada M: Spatiotemporal regulation of cerebellar neural progenitor identities by transcription

factors. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience. Washington DC, USA:  
20141115 - 20141119

(3) 一般学会

- 1) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 三浦義紀, 大野行弘, 粕山俊彦, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: 遺伝性てんかん発症ラット (IER) におけるてんかん発症機構の解析. 第 103 回日本病理学会総会. 広島: 20140424 - 20140426
- 2) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 三浦義紀, 大野行弘, 粕山俊彦, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: 遺伝性てんかんを示すイハラてんかんラットの生理的・形態的解析によるてんかん発症機構の解析. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京: 20140605 - 20140607
- 3) 有村奈利子, 西原有紀, 早瀬ヨネ子, 柳川右千夫, 田谷真一郎, 星野幹雄: ダウン症関連遺伝子の神経細胞移動における機能について. 第 37 回日本神経科学大会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 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: Role of Meis1 in the cerebellar development. 第 37 回日本神経科学大会. 横浜: 20140911 - 20140913
- 5) 星野幹雄: イハラてんかんラットの解析. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 6) 堀 啓, 永井拓, Wei Shan, 坂本亜沙美, 田谷真一郎, 橋本了哉, 林 崇, 阿部学, 山崎真弥, 中尾啓子, 西岡朋生, 崎村健司, 山田清文, 貝淵弘三, 星野幹雄: 大脳発生における新規自閉症関連遺伝子の生理機能の解明. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 7) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 山田真弓, 粕山俊彦, 三浦義紀, 林 研, 滝沢明子, 今奥琢士, 西條琢真, 増山典久, 水澤精穂, 柳川右千夫, 真下知士, 伊原信夫, 関根章博, 大野行弘, 芹川忠夫, 鍋島陽一, 天野殖, 星野幹雄: イハラてんかんラットの解析. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 8) 田谷真一郎, 有村奈利子, 早瀬ヨネ子, 西原有紀, 柳川右千夫, 星野幹雄: ダウン症関連遺伝子による神経細胞移動の制御. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 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: 転写因子 Sox9 のオリゴデンドロサイト発生・分化に関わる新規機能. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 10) 川端政則, 林 崇, 宮下聡, 田谷真一郎, 有村奈利子, 瀬戸裕介, 早瀬ヨネ子, 福田光則, 星野幹雄: 細胞接着因子の細胞膜での発現・局在制御機構の観察系の開発. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 11) 西村嘉晃, 鹿内弥磨, 星野幹雄, 大島登志男, 鍋島陽一, 水谷健一, 永田浩一, 仲嶋一範, 川内健史: 発生期のマウス大脳皮質において Cdk5 と JNK は異なる様式で神経細胞に特徴的な移動パターンを決定する. 第 37 回日本分子生物学会年会. 横浜: 20141125 - 20141127
- 12) 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: Atoh1 新規結合分子 Meis1 の小脳発生における働き. 2014 年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム. 東京: 20141211 - 20141213
- 13) Hori K, Aoki R, Owa T, Miyashita S, Sakamoto A, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Hoshino M: Analysis of the roles for the Autism susceptibility candidate gene Aut2 in Cerebellar development. 第 8 回神経発生討論会. 福岡: 20150319 - 20150320

- 14) 大輪智雄 : Role of Meis1 in the cerebellar granule cell development. 第8回神経発生討論会. 福岡 : 20150319 - 20150320
- 15) 林 崇 : 脊椎動物のみで保存されている脳神経シナプスのタンパク質翻訳後修飾機構. 日本進化学会第16回大阪大会. 高槻 : 20140821 - 20140824

(4) その他

- 1) 星野幹雄 : 小脳神経細胞とオリゴデンドロサイトの発生. 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院セミナー. 新潟 : 20141030

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) 平成26年度第1回班会議. 東京 : 20140621
- 2) 星野幹雄 : 精神疾患関連遺伝子のモデル動物を用いた分子病態解析. 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研究」(主任研究者 星野幹雄) 平成26年度班会議. 東京 : 20140924
- 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」メソスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤 平成26年度第1回領域会議. 熱海 : 20140929 - 20140930
- 4) 林 崇, 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) 平成26年度第2回班会議. 東京 : 20141124
- 5) 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26年度冬の班会議. 箱根 : 20150228 - 20150301
- 6) 堀 啓 : 精神疾患発症機序の解明に向けた新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解析. 精神・神経疾患研究開発費「霊長類・げっ歯類自閉症様も出る動物による自閉症の生物学的メカニズム検討と, 診断・治療へのアプローチ」(主任研究者 一戸紀孝) 平成26年度キックオフミーティング. 東京 : 20140708
- 7) 堀 啓 : 精神疾患発症機序の解明に向けた新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の分子機能の解析. 精神・神経疾患研究開発費「霊長類・げっ歯類自閉症様も出る動物による自閉症の生物学的メカニズム検討と, 診断・治療へのアプローチ」(主任研究者 一戸紀孝) 平成26年度班会議. 東京 : 20141201

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)「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)
- 2) 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)「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)
- 3) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「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)

- 4) 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)
- 5) 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」中川班(分担研究者 星野幹雄)
- 6) 財団法人 内藤記念科学振興財団 研究助成「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)
- 7) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究助成「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)
- 8) 公益財団法人 武田科学振興財団 生命科学研究助成「AUTS2 遺伝子の機能解析による自閉症と限局性皮質異形成症の病態解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 9) 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 研究助成「自閉症および限局性皮質異形成の分子遺伝学的研究」(研究代表者 星野幹雄)
- 10) 公益財団法人 高松宮妃癌研究基金 研究助成「小脳髄芽腫の発症機構の解明と新たな創薬ターゲットの探索」(研究代表者 星野幹雄)
- 11) 公益財団法人 第一三共生命科学研究振興財団 研究助成「自閉症関連遺伝子の神経回路形成における機能と限局性皮質異形成症の形成機序の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 12) 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)「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)
- 13) 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「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)
- 14) 科学研究費補助金 若手研究(B)「小脳発達における新規自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の分子機能の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 15) 精神・神経疾患研究開発費「霊長類・げっ歯類自閉症様モデル動物による自閉症の生物学的メカニズム検討と、診断・治療へのアプローチ」一戸班(分担研究者 堀 啓)
- 16) 公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成 医学系研究奨励(精神疾患・脳疾患)「X連鎖知的障害原因遺伝子 IL1RAPL1 の下流情報伝達分子機構の解析」(研究代表者 林 崇)
- 17) 公益財団法人 ブレインサイエンス振興財団 研究助成「シナプス分子挙動の1分子イメージング」(研究代表者 林 崇)
- 18) 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 研究助成「精神疾患原因遺伝子による興奮性シナプスの機能制御」(研究代表者 林 崇)
- 19) 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 研究助成「インスリンシグナルによる脳シナプス機能の維持とその破綻」(研究代表者 林 崇)
- 20) 平成26年度自然科学研究機構生理学研究計画共同利用研究「グルタミン酸受容体遺伝子改変マウスを用いた行動学習の分子基盤の解明」(研究代表者 林 崇)
- 21) 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)「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)

## 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）に重点をおいて研究している。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」）に重きをおいている。

(部 長)	一戸紀孝
(室 長)	鈴木航, 須藤文和, 藤井秀太
(客 員 研 究 員)	渡我部昭哉, 谷利樹, 川合伸幸, 肥後剛康, 小柴満美子, 南本敬史, 永井裕司, 大西新, 加藤陽子, 阿部央, 黒谷亨
(流 動 研 究 員)	佐々木哲也, 宮川尚久, 松田真悟
(科 研 費 研 究 員)	中垣慶子, 佐柳友規
(科 研 費 研 究 補 助 員)	鈴木貴子
(科 研 費 研 究 助 手)	真鍋朋子, 土屋明子
(セ ン タ ー 研 究 助 手)	境和久
(セ ン タ ー 事 務 助 手)	桑島靖子
(外 来 研 究 員)	三村喬生
(研 究 生)	中神明子, 安江みゆき, 坂野拓, 益子宏美

### 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。これまで投与群と非投与群において社会的交渉の質的な違い及び、コミュニケーションの質的な違いが観察された。26年度はさらに固執性を示す学習実験の結果が得られたと同時に、第三者評価という高次な社会性認知においても投与群と非投与群に違いがあることが明らかにした。これらはマーモセットがヒトのモデル動物として適していることを示している。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, 一戸紀孝  
霊長類モデル動物として着目されているマーモセットの大脳皮質領域のうち、特にヒトの自閉症に

関係する部位と相同の領域を中心にその機能と構造を調べる研究を行っている。生体内神経結合イメージング法、多電極による多細胞同時記録法、機能イメージング法、トレーサー・ウイルスを用いた神経解剖学的手法等様々な計測技術を組み合わせ、広範囲にまたがる神経ネットワークの情報処理を明らかにする。

本年度は、視覚関連皮質、聴覚関連皮質を含む側頭葉領域に機能イメージング法（内因性光計測法）を適用し、生体内で大脳皮質機能領域を可視化することに成功した。その結果、これまでに報告がなかった新たな機能領域を含む複数の領野を同定することができた。この手法を用いることにより、調査対象領域に対して電気生理学的・解剖学的手法を正確に効率よく適用できるようになった。

社会性に関わる大脳皮質領域として側頭葉の上側頭溝皮質領域がある。そこで、我々は上記の手法を組み合わせることにより、バイオリジカルモーションや素材に対して反応する領野を同定し、神経細胞の反応特性や解剖学的結合を詳細に調べている（論文投稿中）。これまでに上側頭溝皮質領域には階層構造的な視覚情報処理が行われていることや、バイオリジカルモーションのような複雑な要素が組み合わさる視覚刺激に対して特異的に反応する領域があることを示した。これらの領域はミラーニューロン様反応を示す細胞が含まれる運動前野と解剖学的に直接結合していることが昨年度までの我々の研究からわかっている。また、側頭葉聴覚皮質における周波数局在地図を機能イメージングによって同定し、その細胞反応の詳細な反応特性を調べた。その結果、マーモセットの鳴き声に対して特異的に反応する細胞を発見した。この細胞は社会的コミュニケーションの際の鳴き声認知に関わるものと推測される。今後はこれら社会性に関わる側頭葉—前頭葉ネットワークと自閉症との関係に関する研究に発展させる。

### 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。これまでに視覚情報処理領野と内側前頭前皮質の第3層錐体細胞樹状突起とスパインの発達過程を調査し、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。また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発見した（Sasaki *et al.*, 2014c; Ichinohe, 2014）。このシナプス刈込に関わる候補分子として軸索誘導因子、ミクログリア関連分子、グルタミン酸レセプターなどを見出した。平成26年度は、特にニューロン・ミクログリアの相互作用とシナプス刈込の関係に注目して解析を進めた（Sanagi *et al.*, 投稿準備中）。

### 4) 情動系の回路形成機構と記憶形成の性差を司る神経メカニズムの解析

（担当者）須藤文和，松田真悟，土屋明子，一戸紀孝

情動発現を担う扁桃体神経回路に着目し、軸索誘導分子 Semaphorin とその受容体 plexin について研究を行い、ノックアウトマウスを用いた解析よりこれら遺伝子は扁桃体出力系の接続特異性を担うことを明らかにした。また、恐怖記憶の消去記憶形成について雌雄差に着目した研究を行い、その基盤となる神経回路を同定するための解析、ならびに消去記憶の性差を担う遺伝子情報の収集を進めた。

### 5) 神経前駆体細胞分化能を規定する分子機序の研究：網膜発生過程における Notch 経路を介した細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57<sup>Kip2</sup>* 遺伝子転写制御

(担当者) 微細構造研究室長 藤井 秀太

中枢神経系発生過程では、増殖する神経前駆体(幹)細胞が多種多様な神経細胞を時間・空間的に整然と産出し、機能的回路を形成します。微細構造研究室はこの未解明な機序について、特に発生に伴い変遷する幹細胞分化能と細胞運命決定との分子的因果律について調べています。発生学的操作に適したニワトリ胎児網膜を利用して、細胞増殖を制御する細胞周期調節因子(cyclin-dependent kinase inhibitor) *Cdkn1c/p57<sup>Kip2</sup>* 遺伝子が、細胞分化に深く関与する Notch 経路により転写制御される分子機序を解明しました。これは発生時期に適した遺伝子発現を引き起こすクロマチン修飾動態を発生過程の脊椎動物で調べられる重要な作業仮説である他、様々な精神・脳神経系疾患発症に関与する分子機序である可能性が推察されるものです。

### 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。東京農工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) Kawai N, Yasue M, Banno T, Ichinohe N: Marmoset monkeys evaluate third-party reciprocity. Biol Lett., 10 (5): 20140058, 2014
- 2) Watakabe A, Ohsawa S, Ichinohe N, Rockland KS, Yamamori T: Characterization of claustral neurons by comparative gene expression profiling and dye-injection analyses. Front Syst Neurosci., 8 (98): 1-14, 2014
- 3) Puentes S, Kaido T, Hanakawa T, Ichinohe N, Otsuki T, Seki K: Internal capsule stroke in the common marmoset. Neuroscience, 284: 400-411, 2015
- 4) Ichinohe N: On-going elucidation of mechanisms of primate specific synaptic spine development using the common marmoset (*Callithrix jacchus*). Neuroscience research, 93:176-178, 2014
- 5) Sasaki T, Aoi H, Oga T, Fujita I, Ichinohe N: Postnatal development of dendritic structure of layer III pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex of marmoset. Brain Struct Funct., 2014
- 6) Manoj K. Eradath, Abe H, Matsumoto M, Matsumoto K, Tanaka K, Ichinohe N: Anatomical inputs to sulcal portions of areas 9m and 8Bm in the macaque monkey. Front. Neuroanat., 2015
- 7) Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Shimizu E: Effects of memory age and interval of fear extinction sessions on contextual fear extinction. Neurosci Letter, 578: 139-142, 2014
- 8) Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E: Methyl Donor-

Deficient Diet during Development Can Affect Fear and Anxiety in Adulthood in C57BL/6J Mice. PLoS One, 9 (8): e105750, 2014

- 9) Tomizawa H, Matsuzawa D, Ishii D, Matsuda S, Kawai K, Mashimo Y, Sutoh C, Shimizu E: Methyl-donor deficiency in adolescence affects memory and epigenetic status in the mouse hippocampus. Genes Brain Behav., 14 (3): 301-309, 2015
- 10) Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E: An isolated retrieval trial before extinction session does not prevent the return of fear. Behav Brain Res., 287: 139-145, 2015
- 11) Sutoh C, Matsuzawa D, Hirano Y, Yamada M, Nagaoka S, Chakraborty S, Ishii D, Matsuda S, Tomizawa H, Ito H, Tsuji H, Obata T, Shimizu E: Transient contribution of left posterior parietal cortex to cognitive restructuring. Sci Rep., 5 : 9199, 2015
- 12) Mimura K, Kishino H, Karino G, Nitta E, Senoo A, Ikegami K, Kunikata T, Yamanouchi H, Nakamura S, Sato K, Koshihara M: Potential of a smartphone as a stress-free sensor of daily human behaviour. Behavioural brain research, 276: 181-189, 2014
- 13) Namima T, Yasuda M, Banno T, Okazawa G, Komatsu H: Effects of luminance contrast on the color selectivity of neurons in the macaque area v4 and inferior temporal cortex. Journal of Neuroscience, 34(45): 14934-47, 2014
- 14) Abe H, McManus JN, Ramalingam N, Li W, Marik SA, Borgloh SM, Gilbert CD: Adult cortical plasticity studied with chronically implanted electrode arrays. J Neurosci., 35 (6): 2778-2790, 2015

(2) 著 書

(3) 総 説

(4) 特許・出願

(5) その他

- 1) 鈴木航, 角田和繁, 谷藤学: Functional OCT. 臨床眼科 増刊号, 医学書院, 68 巻 11 号, 298-304, 2014

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Ichinohe N, Mimura K, Sasaki T, Nakagaki K, Oga T: Development of supplemental drug for improving pubertal prefrontal development. International Symposium Adolescent brain & mind and self-regulation, 東京, 7.5, 2014
- 2) 一戸紀孝: バルプロ酸投与マウスの早期行動解析: 自閉症の早期病態解明に向けて. 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会, 奈良, 9.29, 2014

(2) 国際学会

- 1) Banno T, Suzuki W, Miyakawa N, Abe H, Ichinohe N: Neuronal mechanisms of vocalization



sound processing in the primary auditory area of common marmosets. Neuroscience 2014, Washington DC, 11.16, 2014

- 2) Alexander Son, Suto F, Yury Morozov, Ishii S, Pasko Rakic, Pat Levitt, Hashimoto-Torii K, Torii M: Plexin-A4 Mediates the Maintenance of Postnatal Callosal Axons. Neuroscience 2014, Washington DC, 11.18, 2014
- 3) Banno T, Suzuki W, Miyakawa N, Abe, H, Ichinohe N: Neural mechanisms of vocal communication signal processing in the auditory cortex of common marmosets. Ultrasonic Communication in Rodents, 東京, 8.4, 2014

(3) 一般学会

- 1) Suto F, Kawaguchi M, Osumi N, Ichinohe N: Semaphorin/plexin signaling regulates the development of the amygdala-BNST network. 第47回日本発生生物学会, 愛知, 5.28-5.29, 2014
- 2) Nakagami A, Yasue M, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: A case study of successful human intervention to maternal neglect by the common marmoset. 日本動物心理学会第74回大会, 名古屋, 7.19, 2014
- 3) Yasue M, Nakagami A, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: A primate model of ASD: Prenatal exposure to valproic acid (VPA) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). 日本動物心理学会 第74回大会, 犬山, 7.19, 2014
- 4) 安江みゆき, 中神明子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットにおけるWGTAを用いた位置弁別学習. 日本心理学会第78回大会, 京都, 9.10, 2014
- 5) 中神明子, 安江みゆき, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: コモン・マーモセットの社会性に胎生期バルブロ酸が与える影響. 日本心理学会第78回大会, 京都, 9.12, 2014
- 6) Fukuda H, Suzuki S, Ning Ma, Harasawa N, Ueno K, Justin L Gardner, Ichinohe N, Haruno M, Kang Cheng, Nakahara H: Neural mechanisms of integrating other's outcomes to make one's own decisions. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.11, 2014
- 7) 一戸紀孝, 安江みゆき, 坂野拓, 川合伸幸: 複数の他者の性向をマーモセットは認知する. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.12, 2014
- 8) 西尾亜希子, 一戸紀孝, 小松英彦: サル下側頭皮質における光沢選択的領域への入力経路. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.12, 2014
- 9) 佐々木哲也, 小賀智文, 中垣慶子, 境和久, 住田佳代, 星野耕平, 宮脇出, 齋藤幸一, 須藤文和, 一戸紀孝: マーモセット大脳皮質における樹状突起スパイン刈り込みを制御する遺伝子の探索. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.12, 2014
- 10) 佐柳友規, 佐々木哲也, 境和久, 内野茂夫, 高坂新一, 一戸紀孝: マーモセット発達過程におけるシナプス形成へのミクログリアの関与. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.13, 2014
- 11) 鈴木航, 宮川尚久, 坂野拓, 阿部央, 一戸紀孝: 内因性光計測法を用いたコモンマーモセット聴覚野におけるトノトピーイメージング. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.13, 2014
- 12) Miyakawa N, Banno T, Abe H, Suzuki W, Ichinohe N: Shitsukan coding in marmoset visual neural network including posterior superior temporal area. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 9.13, 2014
- 13) 安江みゆき, 坂野拓, 一戸紀孝, 川合伸幸: マーモセットは第三者間のやり取りが公平かどうか

を判断する。日本認知科学会第 31 回大会，名古屋，9.19, 2014

- 14) Banno T, Miyakawa N, Suzuki W, Ichinohe N: Nonlinear computation of conspecific vocalization signals in the primary auditory area of common marmosets. 第 4 回日本マーモセット研究会大会，犬山，1.22, 2015
- 15) 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・スパインの生後発達. 第 120 回日本解剖学会大会，神戸，3.21, 2015
- 16) 川口将史, 柴田淳也, 川西亮太, 曾我部篤, 仲山慶, 山本直之, 大森浩二, 須藤文和, 一條裕之, 松本浩司, 村上安則: ヨシノボリ属の求愛行動を制御する神経基盤の解析. 日本動物学会第 85 回仙台大会. 仙台，9.13, 2014
- 17) 松田真悟, 松澤大輔, 石井大典, 富澤はるな, 清水栄司: 恐怖消去学習における N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体のメス特異的な役割. 第 21 回脳機能とりハビリテーション研究会学術大会，千葉，4.20, 2014
- 18) 松田真悟, 松澤大輔, 石井大典, 富澤はるな, 清水栄司: Sex differences in an activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) following contextual fear extinction. 第 37 回日本神経科学大会，横浜，9.12, 2014
- 19) 三村喬生: スマートフォンセンサを用いた作業者の心理行動解析. 日本行動計量学会 第 42 回大会，仙台，9.5, 2014

### 3. 班会議発表

- 1) Miyakawa N, Banno T, Abe H, Suzuki W, Ichinohe N: Shitsukan representation in marmoset visual neural network including posterior superior temporal area. 第 8 回質感脳情報学 領域班会議，東京，7.15, 2014
- 2) 一戸紀孝: バルプロ酸母体投与仔マーモセットの自閉症モデルとしての表面的 fidelity. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 冬のシンポジウム，東京，12.12, 2014
- 3) 高坂新一, 内野茂夫, 一戸紀孝, 佐柳友規: 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. 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」2014 年度班会議，東京，1.24, 2015
- 4) 一戸紀孝: バルプロ酸母体投与マーモセット仔の表面的自閉症様行動と異常脳構造，分子発現解析. 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 26 年度 冬の班会議，箱根，2.28, 2015
- 5) 一戸紀孝: マーモセットを用いた思春期の前頭葉発達補助薬の開発. 新学術「自己制御精神」平成 26 年度 第 2 回領域会議，東京，3.14, 2015
- 6) 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. 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 9 回質感脳情報学 領域班会議. 大阪，3.18, 2015
- 7) 西尾亜希子, 一戸紀孝, 小松英彦: サル下側皮質における光沢選択性細胞の解剖学的融合. 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 9 回質感脳情報学 領域班会議，大阪，3.18, 2015
- 8) 宮川尚久, 坂野拓, 阿部央, 谷利樹, 鈴木航, 一戸紀孝: コモンマーモセット側頭視覚皮質の複数領域における光沢情報表現. 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 9 回質感脳情報学 領域班会議，大阪，

3.18, 2015

- 9) 三村喬生：自閉症モデル霊長類を用いた思春期の自己制御性試験。定量生物学の会 第7回年会，福岡，1.11, 2015

V. 競争的研究費獲得状況

- 科学研究費補助金・新学術領域研究“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）
- 科学研究費補助金・新学術領域研究「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）
- 科学研究費補助金・新学術領域研究「マーモセットを用いた思春期の前頭葉発達補助薬の開発」代表（一戸紀孝）
- 科学研究費補助金・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（代表：高坂新一）」連携（一戸紀孝）
- 学術研究助成基金助成金・挑戦的萌芽研究「新リガンド開発による PET 成体内線維連絡可視化法」代表（一戸紀孝）
- 学術研究助成基金助成金・基盤研究（C）「マーモセットの社会学習におけるミラーニューロンシステムの役割」代表（鈴木 航）
- 学術研究助成基金助成金・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・新学術領域研究「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）
- 学術研究助成基金助成金・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）
- 学術研究助成基金助成金・若手研究（B）「恐怖消去の脆弱性と脳の性別を結ぶ分子機構の解明とその応用」代表（松田真悟）
- 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）
- 科学研究費補助金・特別研究員奨励費「自閉症様霊長類の kinship 社会性診断に基づく早期治療モデルの開発」代表（三村喬生）

## 10. 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。現在進行している課題は、トランスレーショナルリサーチ (TR) に相当するものが多く、基礎研究と臨床研究、あるいはマウス研究とヒト研究の橋渡しによる新たな診断・予防・治療の方法の開発を継続している。

当研究部では2001年にMSの新規治療薬候補として免疫制御細胞であるNKT細胞を活性化する糖脂質 OCH の同定に成功した (Miyamoto, Miyake, Yamamura. Nature 2001)。当初医薬品機構の基盤プロジェクトとして実用化を目指した研究を進めてきたが、平成21年度から始まった医療スーパー特区関連のプロジェクト (厚生労働科学難治性疾患克服研究事業「免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究」)、それに引き続く「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」プロジェクトにより NCNP 病院、TMC の関連部局との連携をもって OCH の First in human 試験を実施するに至り、AMED の研究費による開発への道筋がついた。また2011年にはNMOにおけるIL-6依存性抗体産生細胞の役割を報告し (Chihara et al. PNAS 2011)、抗IL-6受容体抗体 tocilizumab の有効性を推測したが、その後 NCNP 病院において tocilizumab による NMO 難治例13例に対する治療 (臨床研究) が始まり、同薬剤の有効性を示すことに成功した。引き続き、NMOに類似した病態を有するMS患者に対する tocilizumab 治療も開始している。

治療薬のシーズ探索研究としては、新たに二次進行型MSの動物モデルを開発し、このモデルを用いることによって新たな治療標的の同定に成功した (特許出願中)。

2006年頃より、日本人MS患者の増加に着目し、その背景因子として腸内細菌叢の偏倚が関与する可能性を提唱してきた。マウスモデルでは2008年に腸内細菌叢偏倚によるEAE病態の修飾効果を示し (Yokote et al. Am J Pathol 2008)、この数年は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) を進めている。ようやく論文発表できる成果がまとまったところである。

腸内細菌叢が腸管リンパ球の機能を修飾する可能性については、門脇研究員が三宅教授らと共同で検討をすすめ、成果がまとまった (論文投稿中; 日本多発性硬化症協会調査研究助成)。

「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法に関する研究」では、神経内科および関連基礎教室の数多くの研究者の参加する全国規模の研究班を統括し、免疫研究部は主にCIDPの診断マーカーの研究を展開した。

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

(部 長) 山村隆

(室 長) 大木伸司, 佐藤和貴郎

(流動研究員) 佐賀亮子, 小澤智子 (~4.30), 中村雅一 (~9.30), 能登大介 (5.1~), 張晨陽 (12.1~)

(科研費研究員) 能登大介 (~4.30), 水野美歩, 山口広美, 任海千春, Benjamin JE.

	Raveney, 小澤智子 (5.1 ~), 中村雅一 (10.1 ~), 門脇淳 (11.1 ~)
(併任研究員)	林幼偉 (NCNP 病院), 荒木学 (NCNP 病院)
(客員研究員)	佐藤準一 (明治薬科大学), 宮本勝一 (近畿大学), 高橋和也 (医王病院), 田川朝子 (国際医療福祉大学病院), 尾上祐行 (防衛医科大学), 佐久間啓 (東京都医学総合研究所), 三宅幸子 (順天堂大学), 千葉麻子 (順天堂大学), 荒浪利昌 (所沢慈光病院)
(研究生)	門脇淳 (~ 10.31), 雑賀玲子 (~ 12.31), 松岡貴子, 池口亮太郎, 木村公俊, Zsolt Hosszu (11.1 ~ 11.30)
(研究見習生)	なし
(外来研究補助員)	古澤雅子, 石田直子, 平川泰子, 竹尾明子, 齋藤寿江, 中島直子 (12.1 ~)

## 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:

前年度に引き続いて順天堂大学三宅幸子教授 (客員研究員) の指導のもと, 雑賀研究員, 能登研究員が, ミクログリアの *in vitro* 誘導系と EAE モデルを用いて, 治療標的候補分子のスクリーニングなどを進めた。

### 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 の医師主導型臨床試験 (健常者対象の First in Human 試験) で得られたデータを詳細に解析し, ヒト NKT 細胞活性化が他の免疫細胞とのクロストークを介して, 自己免疫性疾患の抑制につながる免疫偏倚を誘導することを実証した (能登研究員)。成果は内外の学会で発表したが, Medical Tribune などでも取り上げられた。TMC, 病院関係者, 患者対象治療 (STEP2) を経て, 企業との共同開発 (企業治験) へと橋渡しをする計画について議論を重ねた。

### 3) NMO の免疫学的発症機序と治療法開発に関する研究:

病院神経内科と共同して視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の発症機序に関する免疫学的解析を進め, 病原性抗体 (抗アクアポリン 4 抗体) を産生する B 細胞サブセットが CD19<sup>int</sup>+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から, 既存の抗 IL-6 受容体抗体が NMO に治療効果を発揮する可能性を示唆した (PNAS108: 3701-3706, 2011)。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, 総計 13 例のエントリーを果たした。7 例の結果をまとめて Neurology 誌に報告したが (Araki et al. 2014), 年間再発率が著明に抑制されただけでなく, 神経痛や疲労感も軽減することがわかった。松岡はバイオマーカーの研究を進め, NMO の抑制に伴って抗アクアポリン 4 抗体の減少や免疫制御細胞の増加が見られることを明らかにした。

### 4) MS 難治例に対する新規治療開発:

中村はインターフェロン  $\beta$  に反応しない MS 症例の多くで, プラズマブラストが増加していることを明らかにした。この結果に基づき, MS において抗 IL-6 受容体抗体の有効性を検証する臨床研究を開始した。

### 5) MS の発症と消化管免疫に関する研究:

門脇研究員は消化管関連リンパ球による免疫修飾のメカニズムについて, 粘膜上皮内リンパ球の役割を証明した (論文投稿中)。

### 6) NR4A2 分子の多発性硬化症病態と二次進行型 MS 研究:

我々はオーファン核内受容体である NR4A2 が、炎症性サイトカイン産生の鍵を握る転写因子であることを報告している (Doi et al. Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008). 大木室長と Ben Raveney 研究員は、NR4A2 が EAE の脳内浸潤 Th17 細胞において特異的に発現する転写因子であり、NR4A2 を阻害する siRNA は IL-21, IL-17 の産生や IL-23 受容体の発現を強く抑制することや、EAE のエフェクター相に対して強力な治療効果を示すことを明らかにした。T 細胞特異的 NR4A2 欠損マウスの樹立にも成功したが、このマウスはヒトの二次進行型 MS と類似した病態を示し、NR4A2 に依存しない病原性リンパ球を介した慢性炎症を伴うことを確認した。二次進行型 MS は現在でも治療法の存在しない病態であるが、この領域での大きなブレイクスルーであると考えられる。

7) MS 発症におけるゲノム-環境因子の相互作用に関する研究:

環境後天的因子の研究としては、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) を継続した。また佐藤室長は理研との共同で、MS のインターフェロン反応性を規定するゲノム探索に関する研究を開始した。

8) CIDP の病態マーカーと治療法開発に関する研究:

フローサイトメーターによる T 細胞ケモカイン受容体解析を継続し、CIDP の病型とケモカイン受容体発現プロファイルの対応関係を明らかにした (佐藤, 池口)。

### III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献:

東京大学, 大阪大学, 京都大学, 島根大学の医学部大学院生の研究指導にあたった。山村と大木は早稲田大学大学院理工学部で講義を行った。山村は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。

ハンガリーのペイチ大学の大学生の研修を受け入れた。

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14日には、特定非営利活動法人 MS キャビンとの共催で「第 11 回多発性硬化症・視神経脊髄炎フォーラム」を開催した (六本木アカデミーヒルズ 49, 日本多発性硬化症協会後援)。

#### マスコミ関係:

(MS 一般)

- 茨城新聞. 朝刊. 多発性硬化症講演会に 120 人 水戸 (2014.6.18)

(NMO 治療関連)

- 科学新聞. 視神経脊髄炎の症状改善. NCNP が実証. IL-6 受容体阻害薬が有効. (2014.4.11)
- 読売新聞 多摩版朝刊. リウマチ薬. 難病も改善. 視神経脊髄炎に「トシリズマブ」(2014.5.12)
- 共同通信配信. 地方紙における関連報道.  
下野新聞 難病の視神経脊髄炎/関節リウマチ薬が効果 (2014.4.8)  
埼玉新聞 視神経脊髄炎の症状改善. 関節リウマチ薬が効果 (2014.4.9)  
伊勢新聞. 視神経脊髄炎の症状改善 関節リウマチ薬が効果 (2014.4.13)  
上毛新聞. 視神経脊髄炎/関節リウマチ薬が効果 (2014.4.21)

宮崎日日新聞 朝刊 視神経脊髄炎が改善／関節リウマチ薬で効果／研究チーム発表 (2014.4.22)  
 千葉日報 医療新世紀 関節リウマチ薬が効果. 視神経脊髄炎 症状改善 (2014.4.25)  
 山梨日日新聞 医療新世紀 視神経脊髄炎の症状改善. 近畿大など発表. 関節リウマチ薬が効果  
 (2014.4.28)  
 岐阜新聞 暮らし健康マップ. 関節リウマチ薬で症状改善. 視神経脊髄炎 (2014.5.19)  
 愛媛新聞 朝刊 視神経脊髄炎が改善. 関節リウマチ薬で (2014.5.20)  
 新潟日報. 生活. 視神経脊髄炎の症状改善 関節リウマチ薬が効果 (2014.5.23)

(OCH 治験関連)

- 中部経済新聞 多発性硬化症の治験スタート／国立精神・神経センター／臨床現場へ早期導入めざす (2014.4.11)
- 日経産業新聞 朝刊 多発性硬化症の治療薬. 候補物質の治験開始. 精神・神経センターなど. (2014.8.22)
- MT Pro 多発性硬化症に期待される免疫修飾薬 OCH. 医師主導治験の最新データを報告. (2014.9.16)
- Medical Tribune vol.47, No. 39. 多発性硬化症に期待される免疫修飾薬 OCH. 医師主導治験の最新データを報告 (2014.9.25)

医療関係：

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

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 患者の診療に当たった。また MS センターの定期的 MS カンファレンスに出席し、治療方針などの相談に当たっている他、グラチラマー酢酸, SA237 抗体の臨床治験で治験責任医師を務めている。疾病専門センター「多発性硬化症センター」において、山村はセンター長を務めた。

大木は組み替え 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：

- 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等実用化研究事業  
 「多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験」  
 山村 (代表), 大木 (分担), 佐藤 (分担)
- 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金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」  
 山村 (代表)
- 厚生労働省厚生労働科学研究委託費難治性疾患等実用化研究事業

「二次進行型多発性硬化症に対する革新的な医薬品の開発を促進させる研究」

山村（代表）、大木（分担）、佐藤（分担）

■ 厚生労働省厚生労働科学研究委託費難治性疾患等実用化研究事業

「神経難病治療薬 OCH-NCNP の炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験へ向けた製剤確保、治験プロトコール作成、治験相談の実施」山村（分担）

■ 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」山村（分担）

■ 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」山村（主任）

■ 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」山村（分担）

5) 学会・学術活動など：

■ International Advisory Board member, International Society of Neuroimmunology（山村）

■ 日本神経免疫学会理事（山村）

■ 日本臨床免疫学会理事（山村）

■ Human Immunology Forum 実行委員会委員（山村）

■ 日本神経学会国際対応委員会委員（山村）

■ 日本免疫学会国際交流委員会委員（山村）

■ 日本免疫学会利益・倫理相反委員会委員（山村）

■ 日本臨床免疫学会プログラム委員会委員（山村）

■ 日本免疫学会評議員（山村）

■ 日本神経学会評議員（山村）

■ 日本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）

■ Review Editor, Frontiers in Immunological Tolerance（山村）

■ Keynote R・A 編集委員（山村）

■ 多発性硬化症情報誌「バナナチップ」編集顧問（山村）

7) その他：

山村は JST 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御」で領域アドバイザーを務めた他、英国多発性硬化症研究グラントの審査員などを務めた。



#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) 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* 40: 697-713, 2014
- 2) 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
- 3) 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.* 20: 1371-1380, 2014
- 4) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T: Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology* 82: 1302-1306, 2014
- 5) Takenouchi T, Sato W, Torii C, Kosaki K: Progressive cognitive decline in an adult patient with cleidocranial dysplasia. *Eur J Med Genet* 57: 319-321, 2014

###### (2) 著書

- 1) 能登大介, 三宅幸子: 多発性硬化症の病態と治療. 実験医学増刊. 炎症 - 全体像を知り慢性疾患を制御する炎症シグナル, 免疫細胞のダイナミズムからがん・糖尿病などの発症機序と治療標的まで. 32 : 284-2853, 2014

###### (3) 総 説

- 1) Yamamura T : How do T cells mediate central nervous system inflammation? *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 17, 2014
- 2) Oki S : Towards understanding the role of orphan nuclear receptor NR4A2 in Th17 cell-mediated CNS autoimmunity: An experimental approach employing an animal model of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 137-148, 2014
- 3) Sato W : Chemokine receptors on T cells in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 162-174, 2014
- 4) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 実験的自己免疫性脊髄炎: 免疫学と治療のクロストーク. 第41回総会ポスター賞受賞記念論文. *Japanese Journal of Clinical Immunology* 37: 146-153, 2014
- 5) 能登大介, 山村 隆: 共生菌への invariant T 細胞の反応とその意義. *臨床免疫・アレルギー科* 62: 147-153, 2014
- 6) 山村 隆, 荒木 学: IL-6 受容体: トシリズマブ. 視神経脊髄炎への応用. *BRAIN and NERVE* 66: 1159-1165, 2014
- 7) 大木伸司, 山村 隆: 多発性硬化症の動物モデル. - 横断的アプローチによる病態解明と治療標

的の探索. 日本臨床 72: 1935-1940, 2014

- 8) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 免疫動態. 多発性硬化症のパラダイムシフト - 病態から治療まで. *Clinical Neuroscience* 32: 1218-1221, 2014
- 9) 山村 隆: 生物学的製剤の臓器別有害事象の管理, 治療, 予防を徹底解説する. 脱髄疾患. *Rheumatology Clinical Research* 3: 199-201, 2014
- 10) 山村 隆, 中村雅一, 荒木 学: 神経免疫における新しい流れ. Bedside to bench アプローチによる治療法開発. *医学のあゆみ*. 252:111-115, 2015
- 11) 門脇 淳, 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌. *Medical Science Digest* 41: 150-153, 2015
- 12) 山村 隆: 多発性硬化症の病態研究と治療の進歩. *日本内科学会雑誌* 104: 508-512, 2015
- 13) 佐藤和貴郎: 慢性炎症性脱髄性神経炎 (CIDP) における T 細胞ケモカイン受容体の解析. *Peripheral Nerve* 25 : 238-242, 2014
- 14) 佐藤和貴郎: 多発性硬化症における脳脊髄液 T 細胞ケモカイン受容体解析. *Jpn J Clin Immunol* 37 : 83-89, 2014

#### (4) その他

- 1) 田中良哉, 山村 隆, 神田 隆: 鼎談 分子標的薬治療の未来. *BRAIN and NERVE* 66:1137-1147, 2014
- 2) 山村 隆: ポストン再訪. ティールーム. 炎症と免疫 22: 4910-492, 2014
- 3) 山村 隆: 第3回日本多発性硬化症協会市民公開講座. 多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療: 現状と将来. *日本多発性硬化症ニュース・レター* 37: 8-9, 2014
- 4) 山村 隆: 監修 特集常在菌と炎症・免疫疾患. *Keynote RA* 3: 2-29, 2015
- 5) 山村 隆: 総論 腸内細菌フローラと疾患. *Medical Science Digest* 41: 144-145, 2015

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Plasmablasts secreting autoantibodies in the pathogenesis of neuromyelitis optica. Concurrent symposia. Autoantibodies in neurological autoimmune disorders. 2015 International Society of Neuroimmunology (ISNI). Mainz, Germany, 11.13, 2014
- 2) 山村 隆: 中枢神経自己免疫疾患: Tocilizumab 治療によって見えてきた病態. シンポジウム 7. 分子標的治療から見たリウマチ性疾患の病態. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 4.25, 2014
- 3) Yamamura T: Discovery and history of natalizumab. Natalizumab -New treatment strategy for multiple sclerosis. Evening Seminar 4, 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Fukuoka, 5.22, 2014
- 4) Yamamura T: Gut flora and Multiple sclerosis. International Symposium II. 18<sup>TH</sup> Annual Meeting of Intestinal Microbiology. Tokyo, 6.12, 2014
- 5) 山村 隆: 免疫性神経疾患における分子標的医薬開発. シンポジウム 1. 分子標的治療の最前線. 第35回日本炎症・再生医学会. 名護, 7.2, 2014
- 6) Yamamura T, Sato W, Aranami T: Breakdown of immunological self-tolerance in the pathogenesis of hereditary and immune-mediated peripheral neuropathies. International Hereditary Neuropathy Symposium in Kyoto. Satellite Symposium of 25<sup>th</sup> Annual Meeting

of Japanese Peripheral Nerve Society. Kyoto, 8.31, 2014

- 7) 山村 隆：多発性硬化症と molecular mimicry. シンポジウム Molecular mimicry. 第26回日本神経免疫学会. 金沢, 9.4, 2014
- 8) 山村 隆：多発性硬化症に対する免疫介入試験におけるヒト免疫応答解析. シンポジウム「ヒト免疫研究法の進展 New strategy for human immunology research」. 第42回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9.25, 2014
- 9) 中村雅一, 千原典夫, 山村 隆：中枢神経系の自己免疫疾患におけるプラズマブラスト. 第42回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9.25, 2014
- 10) 山村 隆：免疫性神経疾患と Precision Medicine. 6学会合同シンポジウム 免疫疾患のB細胞と自己抗体：病態解明から新規治療応用まで. 第42回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9.26, 2014
- 11) 山村 隆：多発性硬化症と腸内細菌叢. 第23回腸内フローラシンポジウム. ヤクルトホール, 東京, 10.31, 2014
- 12) 山村 隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎の免疫病態と治療. 第31回高峰カンファレンス. 如水会館, 東京, 3.4, 2015
- 13) 山村 隆：多発性硬化症に対する新規経口薬の医師主導治験. 平成26年度厚生労働科学特別研究事業. 進捗管理班（難治性疾患実用化研究・仁疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会. 東京, 3.13, 2015
- 14) 山村 隆：免疫性神経疾患におけるトランスレーショナルリサーチ. シンポジウム 神経と免疫のクロストーク. 第120回日本解剖学会総会全国学術集会. 第92回日本生理学会大会合同大会. 神戸, 3.22, 2015
- 15) 佐藤和貴郎：CIDPにおけるT細胞ケモカイン受容体の解析. シンポジウム4「免疫介在性末梢神経障害の診断と治療」第25回日本末梢神経学会, 京都, 8.30, 2014

## (2) 国際学会

- 1) Nakamura M, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T : An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon  $\beta$ -resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS2014. Chicago, USA, 6. 27, 2014
- 2) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: First-in-human phase 1 study of invariant NKT cell ligand OCH. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 3) Nakamura M, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T : An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon  $\beta$ -resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS2014, Chicago, USA, 6.27, 2014
- 4) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: First-in-human phase 1 study of invariant NKT cell ligand OCH. 2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS meeting Boston, 9.11, 2014
- 5) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T: Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica. 2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS meeting. Boston, 9.12, 2014
- 6) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, Miyake S, Yamamura T : The

increase of CD56 high NK cells and activated T-reg cells in patients with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab. 2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS meeting. Boston, 9.12, 2014

- 7) Sato W, Aranami T, Chihara N, Ikeguchi R, Okamoto T, Yamamura T: chemokine receptor expressions on T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The 12th ISNI congress, Mainz, 11.12, 2014
- 8) Raveney B, Oki S, Yamamura T: NR4A2 modulation during autoimmune inflammation of the central nervous system reduces pathogenic T cell responses and ameliorates clinical disease. The 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz Germany, 11.12, 2014
- 9) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: 'Superior' dominant peptide itself shut down the reactivation of an animal model of multiple sclerosis through later activation of antigen-specific regulatory cells: application for inverse vaccine; 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014

### (3) 一般学会

- 1) 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. 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5.22, 2014
- 2) Yamamura T: One year extension study of natalizumab (NAT) in Japanese MS patients. 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5.22, 2014
- 3) 荒木 学, 松岡貴子, 宮本勝一, 楠 進, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村 隆: 視神経脊髄炎に対する抗IL-6受容体抗体トシリズマブ治療の有効性の検討. 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5.22, 2014
- 4) 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細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を制御する. 第55回日本神経学会学術集会, 福岡. 5.23, 2014
- 5) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田美穂, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎におけるCCR5+CCR6+ヘルパーT細胞に関する研究. 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5.24, 2014
- 6) 林 幼偉, 岡本智子, 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の臨床的効果と免疫学的活動性指標との関連; 第55回日本神経学会学術集会. 福岡, 5.21, 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, 下地啓五, 佐藤典子, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村 隆: 再発寛解型多発性硬化症病態におけるIL-6依存性プラズマブラストの関与. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5.24, 2014
- 8) 佐野輝典, 岡本智子, 林 幼偉, 山村 隆, 村田美穂: Tumefactive demyelinating disease: 7症例の臨床的特徴. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5.21, 2014
- 9) 田港朝也, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 林 幼偉, 山村 隆, 村田美穂: 痙攣を発症した多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の検討. 第55回日本神経学会学術集会, 福岡, 5.23, 2014
- 10) 高橋寛, 中村雅一, 松岡貴子, 山村 隆: 多発性硬化症の8歳女児例の診断・治療経過について. 第56回日本小児神経学会学術集会. 浜松, 5.29, 2014
- 11) 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. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会. 金沢, 9.5, 2014
- 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) の効果 (続報): 免疫抑制剤の併用. 第 26 回日本神経免疫学会, 金沢, 9.5, 2014
  - 13) 林 幼偉, 上田美穂, 坪田佳代子, 安田聖一, 村田美穂: 神経免疫性疾患に対する血液浄化療法のバスキュラーアクセス (当院における検討). 第 35 回日本アフェレーシス学会. 東京, 9.27, 2014
  - 14) Iwabuchi K, Shimano K, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, VanKaer L, Yamamura T: Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12.10, 2014
  - 15) Raveney BJE, Oki S, Yamamura T: NR4A2 controls pathogenic "switched" Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12.10, 2014
  - 16) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Inverse vaccination for autoimmune diseases by sensitization of superior dominant peptide through efficient induction of functionally stable regulatory T cells possessing high antigen-specificity. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12.10, 2014

#### (4) その他

- 1) 山村 隆: 多発性硬化症経口治療薬 OCH: ファーストインヒューマン試験の成果. アカデミックフォーラム. 東京ビッグサイト. BIO tech 2014. 5.14, 2014
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症の病態研究と治療の進歩. 日本内科学会生涯教育講演会 A セッション. 消化器, 内分泌・代謝, 神経, アレルギー・膠原病, 内科一般. 東京国際フォーラム, 5.25, 2014
- 3) 山村 隆: 医療講演 3. 第 43 回全国多発性硬化症友の会総会. 茨城県総合福祉会館. 水戸, 6.14, 2014
- 4) 山村 隆: 多発性硬化症の病態研究と治療の進歩. 日本内科学会生涯教育講演会 A セッション. 消化器, 内分泌・代謝, 神経, アレルギー・膠原病, 内科一般. 京都国際会議場, 9.21, 2014
- 5) 山村 隆: MS/NMO 医療講演会 (主催 MS キャビン) HUBcafe Tokyo 9.28, 2014
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎の治療. MS/NMO フォーラム (京都市), 京都大学時計台ホール, 京都 10.5, 2014
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. 熊本 MS 講演会, クラウンプラザホテル熊本, 熊本, 10.8, 2014
- 8) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. 第 15 回神奈川免疫性脳・神経疾患研究会. 崎陽軒本店, 11.7, 2014
- 9) 山村 隆: 特別講演. 多発性硬化症の最近の話題. 第 19 回グリア研究会. 東京, 12.7, 2014
- 10) 山村 隆: ディスカッション: MS/NMO の診断と治療. 司会とパネリスト. 第 11 回 MS/NMO フォーラム. 12.14, 2014
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. MS SEMINAR IN KOBE, 神戸, 1.24, 2015
- 12) 山村 隆: 多発性硬化症の環境要因と治療戦略. 第一回神奈川神経変性・免疫疾患病態研究会. 横浜, 2.27, 2015

- 13) 林 幼偉, 登坂一眞, 村田美穂, 山村 隆: 広範な白質病変を呈した急性腎不全に伴う多臓器不全の治療後に難治性病態が改善した二次進行型多発性硬化症の一例. 第1回 MSサマーカレッジ. 福岡. 8.2, 2014
- 14) 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 荒木 学, 山村 隆: 進行型多発性硬化症の診断と治療. 第11回 MSフォーラム. 東京, 12.14, 2014
- 15) 中村雅一: プラズマプラストと MS, NMO の病態. 第11回多発性硬化症 / 視神経脊髄炎フォーラム. 東京, 12.14, 2014
- 16) 松岡貴子: NMO に対するトシリズマブ治療. 第11回多発性硬化症 / 視神経脊髄炎フォーラム. 東京, 12.14, 2014
- 17) 能登大介: 免疫調整薬 OCH. 第11回多発性硬化症 / 視神経脊髄炎フォーラム. 東京, 12.14, 2014
- 18) 荒木 学: 国内で実施中の NMO の治験. 第11回多発性硬化症 / 視神経脊髄炎フォーラム. 東京, 12.14, 2014

### 3. 班会議発表

- 1) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 坂本 崇, 村田美穂, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD) における T 細胞ケモカイン受容体の解析. 「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26年度班会議. 東京, 12.18, 2014
- 2) 岡本智子, 坂本 崇, 大矢 寧, 村田美穂, 佐藤和貴郎, 池口亮太郎, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD) の臨床像と治療. 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26年度班会議. 東京, 12.18, 2014
- 3) 中村雅一, 荒木 学, 松岡貴子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 荒浪利昌, 三宅幸子, 山村 隆: 再発寛解型多発性硬化症における抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ治療の効果発現機序の検討. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班 平成26年度合同班会議. 東京, 1.21, 2015
- 4) 大木伸司, 山村 隆: 動物モデルを用いた多発性硬化症の病態多様性に関する研究. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班 平成26年度合同班会議. 東京, 1.21, 2015
- 5) 三宅幸子, 能登大介: 免疫修飾薬 OCH 医師主導治験におけるバイオマーカー解析. 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. 平成26年度班会議. 小平, 2.25, 2015
- 6) 大木伸司: 動物モデルを用いた MS 病態の多様性に関する基礎研究. 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. 平成26年度班会議. 小平, 2.25, 2015
- 7) 中村雅一, 荒木 学, 荒浪利昌, 林 幼偉, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 村田美穂, 三宅幸子, 山村隆: 多発性硬化症におけるプラズマプラスト介在性病態に関する研究. 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. 平成26年度班会議. 小平, 2.25, 2015
- 8) 佐藤和貴郎: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD) 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実用化研究事業. 多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験. 平成26年度班会議. 小平, 2.25, 2015

## 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。

- 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等実用化研究事業  
「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」  
(代表：山村隆，分担：大木伸司，佐藤和貴郎)
- 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金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」  
(代表：山村隆)
- 厚生労働省厚生労働科学研究委託費難治性疾患等実用化研究事業  
「二次進行型多発性硬化症に対する革新的な医薬品の開発を促進させる研究」(代表：山村隆，分担：大木伸司，佐藤和貴郎)
- 厚生労働省厚生労働科学研究委託費難治性疾患等実用化研究事業  
「神経難病治療薬 OCH-NCNP の炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験へ向けた製剤確保，治験プロトコール作成，治験相談の実施」(分担：山村隆)
- 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」  
(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  
「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」(主任：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  
「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」(分担：山村隆)
- 科学技術振興機構（JST）Bio Bank Japan（BBJ）との連携事業  
オーダーメイド医療の実現プログラム第3期ゲノム医療実現化プロジェクト関連研究  
「神経疾患・筋疾患・発達障害のバイオリソースを用いたゲノム解析に基づいた病因・病態・治療の研究」(分担：山村隆)
- 文部科学省（日本学術振興会）科学研究費助成事業（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」(代表：山村隆)
- 文部科学省（日本学術振興会）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  
「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」(代表：大木伸司)
- 文部科学省（日本学術振興会）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  
「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」  
(代表：林幼偉)
- 文部科学省（日本学術振興会）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  
「プラズマブラスト解析に基づく再発寛解型多発性硬化症の病態分類」(代表：中村雅一)
- 日本多発性硬化症協会調査研究助成金  
「腸管 T 細胞による多発性硬化症病態の制御機構の解明および治療への応用」(代表：門脇淳)

## 受賞（学会賞）

林 幼偉

第 43 回日本免疫学会ベストプレゼンター賞

VI. 特許出願状況

1) 発明の名称：GM-CSF 産生 T 細胞抑制剤，及び Th1/Th2 免疫バランス調整剤

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

発明者：能登大介，三宅幸子，山村 隆

出願番号：特願 2014-99587

出願日：平成 26 年 5 月 13 日

2) 発明の名称：NKT 細胞活性化に伴う選択的 IL-4 産生誘導活性の評価方法

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

発明者：能登大介，三宅幸子，山村 隆

出願番号：特願 2014-104272

出願日：平成 26 年 5 月 20 日

3) 発明の名称：再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者の治療予後予測方法，及び新規治療適応判断方法

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター，中外製薬株式会社

発明者：山村隆，中村雅一

出願番号：特願 2013-122845

出願日：平成 25 年 6 月 11 日

4) 発明の名称：進行型免疫性脱髄疾患治療剤

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

発明者：大木伸司，北條浩彦，山村隆

出願番号：特願 2014-135630

出願日：平成 26 年 7 月 1 日

5) 発明の名称：進行型免疫性脱髄疾患治療剤

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

発明者：大木伸司，山村隆

出願番号：特願 2015-6142

出願日：平成 27 年 1 月 15 日



# 11. 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, 平田結喜緒
(流動研究員)	福岡聖之, 豊福優希子
(研究助手)	木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子
(研究生)	小池伸, 高橋理貴

## 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。脳ではシスタチオンベータシンターゼ (CBS) が  $H_2S$  を生合成することと、 $H_2S$  が 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、1996 年に  $H_2S$  を神経伝達修飾物質として提案し、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。2004 年には、硫化水素が神経細胞を酸化ストレスから保護することを発見し、心臓や腎臓の虚血再還流障害からの保護の発見につながった。最近、D-cysteine から硫化水素を生産する新規生合成経路を発見し (Nature Commun. 2013)、さらに、硫化水素からできるポリサルファイドが、脳に存在し TRPA 1 チャンネルの活性化を行うことを示し、新規シグナル分子の可能性を提案した (FASEB B. 2013)。その後多くの研究者がこのポリサルファイド研究に参入し、ポリサルファイドが転写調節、癌抑制因子 PTEN 調節、Nrf2 核内移行制御による抗酸化関連遺伝子転写亢進、血圧調節などを制御するが報告されている (総説: Kimura H. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. 2015)。

### 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、国内外の学会での発表と国際誌へ報告 (印刷中) を行った。さらに、神経変性疾患に関与するマイクロ RNA の探索も行い疾患の発病に関連するマイクロ RNA 候補を見出した。

## III. 社会活動

1. 3<sup>rd</sup> International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine の大会長 (木村英雄)。

2. International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine の国際学会組織委員(木村英雄)
3. European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide の国際学会組織委員 (木村英雄)
4. The Open Journal of Nitric Oxide の Editorial Advisory Board Member (木村英雄)
5. 日本薬理学会学術評議員 (木村英雄).
6. NO学会評議員 (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)
10. 日本医科大学非常勤講師 (北條浩彦)

#### IV. 研究業績

##### 1. 刊行物

###### (1) 原 著

- 1) Koike S, Shibuya N, Kimura H, Ishii K, Ogasawara Y. Polysulfide promotes neuroblastoma cell differentiation by accelerating calcium influx. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459, 488-492, 2015.
- 2) Takahashi M. and Hohjoh H. (2014) A novel measurement of allele discrimination for assessment of allele-specific silencing by RNA interference. *Mol Biol Rep*, 41: 7115-7120.
- 3) Fukuoka M., Yoshida M., Eda A., Takahashi M., Hohjoh H. (2014) Gene silencing mediated by endogenous microRNAs under heat stress conditions in mammalian cells. *PLoS ONE*, 9: e103130.
- 4) Araki W., Minegishi S., Motoki K., Kume H., Hohjoh H., Araki YM., and Tamaoka A. (2014) Disease-associated mutations of TDP-43 promote turnover of the protein through the proteasomal pathway. *Mol Neurobiol*, 50: 1049-1058.

###### (2) 総 説

- 1) Kimura, H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 783-793, 2014.
- 2) Kimura, H. Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators. *Molecules* 19, 16146-16157, 2014.
- 3) Kimura, H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. *Nitric Oxide: Biol. Chem.*, 41, 4-10, 2014.
- 4) Kimura, H. Signaling of hydrogen sulfide and polysulfides. (Forum Editorial) *Antioxid. Redox Signal.* 22, 347-349, 2015.
- 5) Kimura, H. Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfide. *Antioxid. Redox Signal.* 22, 362-376, 2015.
- 6) Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 91, 131-159, 2015.
- 7) 木村英雄：硫化水素 (H<sub>2</sub>S) とポリサルファイド (H<sub>2</sub>S<sub>n</sub>) の生理機能. *アミノ酸研究* 8, 199-213, 2014.

(3) 著 書

- 1) 北條浩彦: RNA 干渉 (RNAi). 医学のあゆみ 249: 389, 2014.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

- 1) Kimura, H. Hydrogen sulfide: overview of its production and function. Experimental Biology (EB) 2014, San Diego, USA, April 30, 2014. 招待講演
- 2) Kimura, H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfides. International Symposium on: Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide in Health and Disease. Naples, Italy, May 16, 2014. 招待講演
- 3) Kimura, H. H<sub>2</sub>S and beyond. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto, Japan, June 4, 2014. 大会長
- 4) Kimura, H. Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. A joint Meeting of 8<sup>th</sup> International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide and 6<sup>th</sup> International Meeting on the Role of Nitrite and Nitrate in Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Cleveland, USA, June 16, 2014. 招待講演
- 5) Kimura, H. The pharmacology of H<sub>2</sub>S. 17<sup>th</sup> World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014), Cape Town, South Africa, July 17, 2014. 招待講演
- 6) Kimura, H. Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. International Symposium. Gasotransmitters: Physiology and pathophysiology. Kazan, Russia, September 23, 2014. 招待講演
- 7) 北條浩彦. 「デジタル PCR を利用した新しい研究の可能性」ライフテクノロジーズ・オンラインセミナー, ライフテクノロジーズジャパン株式会社本社, 港区芝浦, 東京, 5.29.2014.

(2) 国際学会

- 1) Norihiro Shibuya, Shin Koike, Makiko Tanaka, Mari Ishigami-Yuasa, Yuka Kimura, Yuki Ogasawara, Kiyoshi Fukui, Noriyuki Nagahara, Hideo Kimura: A novel pathway for the production of the hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014.
- 2) Yuka Kimura, Yoshinori Mikami, Kimiko Osumi, Mamiko Tsugane, Jun-ichiro Oka, Hideo Kimura. Polysulfides are possible H<sub>2</sub>S-derived signaling molecules in rat brain. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014
- 3) Shin Koike, Yuki Ogasawara, Norihiro Shibuya, Kazuyuki Ishii, Hideo Kimura: Polysulfide exerts protective effect against cytotoxicity through Nrf2 signaling in neuronal cells. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014
- 4) Yuki Ogasawara, Shin Koike, Norihiro Shibuya, Kazuyuki Ishii, Hideo Kimura: Bound sulfur exerts protective effect against cytotoxicity through Nrf2 signaling in neuronal cells. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.6, 2014

- 5) Hitomi Ogawa, Yukari Hatakeyama, Kenji Takahashi, Makoto Tominaga, Hideo Kimura, Toshio Ohta. Nociceptive action of hydrogen sulfide through the activation of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1). Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.6, 2014
  - 6) Kazuhito Shimamoto, Kenjiro Hanaoka, Kiyoshi Sasakura, Yukihiro Tsuchiya, Yasuo Watanabe, Hideo Kimura, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano. Inhibitor screening for 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) and cystathionine gamma lyase (CSE). Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014
  - 7) Furuya H, Arahata H, Watanabe A, Ohyagi Y, Hohjoh H, Maeda N, Iwaki T, and Fujii N. Long-term clinical outcome of SCA8 in Japanese. 8<sup>th</sup> International Conference on Unstable Microsatellites and Human Disease, Guanacaste, Costa Rica, Jan. 17, 2015.
  - 8) Takahashi M, Nakamura Y, and Hohjoh H. Application of atypical RNAi for human diseases. Joint Australia and Japan RNA (jajRNA) meeting, Sydney, Australia, Nov. 3, 2014.
  - 9) Fukuoka M, Yoshida M, Eda A, Takahashi M, and Hohjoh H. Gene silencing mediated by endogenous miRNAs under heat stress conditions in mammalian cells. 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct.20, 2014.
  - 10) Takahashi M, Fukuoka M, and Hohjoh H. Early drug responses that are followed by an acquired drug resistance in non-small cell lung cancer cells exposed to gefitinib. 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct.19, 2014.
- (3) 一般学会
- 1) 木村英雄. システインから生合成される硫化水素(H<sub>2</sub>S)とその代謝産物ポリサルファイドの機能. 第68回日本栄養・食糧学会大会, 札幌, May 31, 2014. 招待講演.
  - 2) 木村英雄. 生理活性物質としての硫化水素(H<sub>2</sub>S)とポリサルファイド(H<sub>2</sub>S<sub>n</sub>). 第18回アミノ酸セミナー:基礎と臨床を結ぶ会. 東京, July 4, 2014. 招待講演.
  - 3) 木村英雄, 三上義礼, 渋谷典広, 木村由佳, 小笠原裕樹, 永原則之, 山田雅弘. 硫化水素の合成調節と視神経における役割. 第37回日本神経科学大会, 横浜, Sep. 11, 2014.
  - 4) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅(石上)磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 永原則之, 木村英雄. 生理活性物質硫化水素の新規生産経路. 第37回日本神経科学大会, 横浜, Sep. 11, 2014.
  - 5) Yuka Kimura, Yoshinori Mikami, Kimiko Osumi, Mamiko Tsugane, Jun-ichiro Oka. Polysulfides derived from H<sub>2</sub>S are possible signaling molecules that activate TRPA1 channels in rat brain. 第87回日本生化学会大会, 京都, Oct. 16, 2014.
  - 6) Hideo Kimura, Norihiro Shibuya, Yoshinori Mikami, Yuka Kimura, Yuki Ogasawara, Noriyuki Nagahara, Jun-ichiro Oka, Shin Koike, Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. 第87回日本生化学会大会, 京都, Oct. 18, 2014.
  - 7) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅(石上)磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 永原則之, 木村英雄. D-システインからの生理活性物質硫化水素の生産. 第87回日本生化学会大会, 京都,

Oct. 18, 2014.

- 8) Hideo Kimura, Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. 第 88 回日本薬理学会年会. シンポジウム, 名古屋, March 19, 2015.
- 9) 木村由佳, 三上義礼, 大隅貴美子, 津金麻実子, 岡淳一郎, 木村英雄. 活性型の硫化水素であるポリサルファイドは, ラット脳で TRPA1 チャンネルを活性化する. 第 88 回日本薬理学会年会. 名古屋, March 19, 2015.
- 10) 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, 木村英雄. D-システインからの生理活性物質硫水素の生産. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, March 19, 2015.
- 11) 島本一史, 花岡健二郎, 土屋幸弘, 渡邊泰男, 渋谷典広, 木村英雄, 岡部隆義, 長野哲雄, 浦野泰照: 硫化水素産生酵素 cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) の阻害剤探索. 日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会, 大阪, 6.11, 2014.
- 12) 島本一史, 花岡健二郎, 土屋幸弘, 渡邊泰男, 渋谷典広, 木村英雄, 岡部隆義, 長野哲雄, 浦野泰照: 硫化水素産生酵素 cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) の阻害剤探索. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 神戸, 11.26, 2014.
- 13) Kimura, H. Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. 第 88 回日本薬理学会年会 シンポジウム, 名古屋, 3. 19, 2015.
- 14) 木村由佳, 三上義礼, 大隅貴美子, 津金麻実子, 岡淳一郎, 木村英雄. 活性型の硫化水素であるポリサルファイドはラット脳で TRPA 1 チャンネルを活性化する. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 19, 2015.
- 15) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅 (石上) 磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 永原則之, 木村英雄. マウスにおける生理活性物質 H<sub>2</sub>S の産生経路. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 19, 2015.
- 16) 畠山由香里, 高橋賢次, 富永真琴, 木村英雄, 太田利男. ポリスルファイドは侵害受容性 TRPA 1 チャンネルの活性化を介して炎症性疼痛を惹起する. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 20, 2015.
- 17) 福岡聖之, 吉田満史子, 枝亜希子, 高橋理貴, 北條浩彦. (2014) 「熱ストレス下におけるマイクロ RNA の遺伝子発現制御に関する解析」 第 37 回日本分子生物学会大会, 横浜, 11.26.2014.
- 18) 北條浩彦, 高橋理貴, 枝亜希子, 福島達伸. (2014) 「老化モデルマウスおよび正常加齢マウスにおける miR-29 の発現上昇とそれに伴うコラーゲンタイプ IV の発現低下」 第 59 回日本人類遺伝学会大会, 東京, 11.21.2014.

(4) その他:

北條浩彦 「疾患原因遺伝子特異的 RNAi ノックダウンを用いた副作用のない治療法の開発 - 肺癌, 神経変性疾患への応用 -」 高知大学老年病・神経内科セミナー, 高知大学老年病・循環器・神経内科講座, 高知, 4.11.2014.

特許

米国特許

発明者: 北條浩彦, 高橋理貴

発明の名称: 「優性アレル発現抑制剤」

出願人：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

特許番号：US 8,946,185 B2

登録日：2015年3月3日

日本国特許

発明者：北條浩彦，高橋理貴

発明の名称：「長鎖繰返し配列を含有する遺伝子又は遺伝子産物の選択又は優先的回収方法」

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

特許番号：5716217

登録日：2015年3月27日

#### 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 基盤研究 (C) 木村英雄 (研究代表)

厚生労働科学研究委託事業 難治性疾患実用化研究事業

「難治性神経変性疾患に対する神経シナプス形成を促進させるマイクロRNAの補充による新規治療法の開発と確立」

北條浩彦 (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)

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C) 木村由佳 (研究代表)

## 12. 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。本研究部の最も大きな課題は、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。特に、アンチセンス・モルフォリノを用いたエクソン・スキッピングについて、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開発を進めてきたが、今年度の画期的な成果として、25 年夏からセンター病院で医師主導試験として開始した早期探索型臨床試験を、26 年秋、無事に終了したことを挙げるができる。

本年度の当研究部における研究体制は以下のとおりである。平成 26 年 10 月 31 日をもって室長の永田が退任し、11 月 1 日、東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野の特任講師に就任した。信州大学と東京農工大学からの学生並びに日本新薬および大鵬薬品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 (併任)
(室 長)	今村道博, 鈴木友子, 永田哲也 (～ 26.10.31)
(併 任 研 究 員)	森 まどか, 木村 円
(客 員 研 究 員)	石井亜紀子, 尾方克久, 亀谷修平, 中村昭則, 廣實真弓, 深田宗一郎, 湯浅勝敏, 横田俊文, 越後谷裕介, 古庄知己, 小林正典, 青木吉嗣, 岡田尚巳, 永田哲也 (26.11.1 ～)
(流 動 研 究 員)	Janek HYZEWICZ, 伊藤尚基, 谷端 淳
(科 研 費 研 究 員)	倉岡睦季, 齊藤 崇, 成田麻子, 湯野栄子, 千代智子, 岡田浩典 (～ 26.8.31), 喜納裕美 (～ 26.8.31), 笠原優子 (～ 26.9.30), 増田 智 (～ 26.11.30)
(科 研 費 研 究 補 助 員)	小川理恵 (～ 26.10.31)
(外 来 研 究 員)	田中克尚, 田山 学, 中川慎一郎, 渡辺直樹, 亀井孝幸 (26.8.1 ～), 平山 円 (26.12.1 ～), 増田 智 (26.12.1 ～), 戸根悠一郎 (27.1.14 ～)
(外 来 研 究 補 助 員)	鈴木良次
(センター研究補助員)	中川良子, 森 智子
(センター研究助手)	阿部千佳, 和氣優子
(科 研 費 事 務 助 手)	清水基子, 海老澤洋子 (26.11.11 ～)
(研 究 生)	木村公一, 林地のぞみ, 弓削田直子, 有村純暢, 福田正裕, 増田千明, 三好貞徳, 江口貴大, 積田奈々, 馬 艶霞 (26.7.15 ～), 岡田浩典 (26.9.1 ～), 喜納裕美 (26.9.1 ～), 笠原優子 (26.10.1 ～), 細川元靖 (27.3.1 ～)
	(以上, 研究生), 中村麻里恵 (26.7.7～26.8.8), 平林 瞭 (26.7.7～26.8.8)
	(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センター病院で行なったエクソン 53 スキップ早期探索型臨床試験を無事終了できたことが特筆される。本医師主導治験の結果を受けて、日本新薬による次相試験を行なうべく準備を進めている。

一方で、IL-10 欠損筋ジストロフィーマウスを用いて遺伝的炎症素因が病態に深く関与することを明らかにした論文を Human Molecular Genetics 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、筋ジストロフィーマウスを用いた免疫寛容誘導療法に関する研究を Molecular Therapy 誌に発表した。

## (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した上で、移植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 細胞研究に分担機関として加わることができたが、25 年度には、「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。この採択に伴ってクラスター研究棟に整備された iPS 細胞ラボを、本格的に運用し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の呼吸開始前の横隔膜では、オステオポンチンの発現が増加していることを Scientific Report 誌に昨年度発表したが、今年度は筋ジストロフィー犬血清におけるオステオポンチン値の時間的推移を明らかにすることができた。筋再生との関連が予想される。

## 3. DMDにおける低負荷運動トレーニング

DMD モデルである mdx マウスを対象に、低負荷運動トレーニングは、骨格筋におけるエネルギー代謝および筋収縮に関連したタンパク質のカルボニル化を抑制して発現レベルを増加させることを明らかにし、Free Radical Biology and Medicine 誌に発表した。DMD を対象にした低負荷運動トレーニングの意義を初めて実証することができたので、本成果の臨床への応用を期したい。

## III. 社会的活動

研究領域および一般社会に対して、国内外で以下のような活動を進めた。

### 1. 筋ジストロフィー研究に関する貢献

- (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」班を継続して運営した（2年目）。
- (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 51 回大会に出席し講演を行った他、埼玉県、東北ブロック、岐阜県における各筋ジストロフィー協会大会で記念講演あるいは講演を行ない、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

PNAS, Molecular Therapy, American Journal of Pathology (AJP) 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、フランス国立研究機構 (ANR)、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 (PPMD)、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の筋分科会のメンバーを勤めた他, J. Neuromuscular Diseases と AJP の Associate editor を勤めた。

### 3. 日本筋学会の設立

これまで日本の筋研究のかなりの部分は, 厚生労働省委託費更には国立精神・神経医療研究センターの研究開発費による筋ジストロフィー研究班が担ってきたと言える。しかし, 年々研究費が削減され, intramural grant として運営することが求められ広く国内に班員を求めることは難しくなっている。一方で, 筋ジストロフィー研究の進展に伴い, カヘキシアやサルコペニア等に伴う筋萎縮の研究が注目され, 代謝性疾患や運動器障害にも光が当たるようになり, 整形外科等を含めた, 他分野との交流も求められている。そこで, 筋疾患解明の基礎となる研究を更に促進し, 若手研究者を育成し他研究分野との交流を目的として, 日本筋学会が平成 27 年 1 月 9 日成立し, 武田伸一が初代の理事長に就任した。

### 4. 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。Oxford 大学とセンターとは新たに笹川財団トラベルグラントを共同で取得することができ, 両施設の連携基盤が強化された。一方, ピエール・マリー・キュリー大学との連携に関しては, 平成 27 年にパリで開催予定のワークショップの準備を進め, 日本学術振興会から開催費用(二国間交流事業 共同研究・セミナー) を獲得することができた。

## IV. 研究業績

### 1. 刊行物

#### (1) 原 著

- 1) Yokota T, Miyagoe-Suzuki Y, Ikemoto T, Matsuda R, Takeda S:  $\alpha$ 1-Syntrophin deficient mice exhibit impaired muscle force recovery after osmotic shock. *Muscle Nerve* 49: 728-735, 2014
- 2) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nishiyama A, Okada H, Takeda S, Okada T: Dystrophic mdx mice develop severe cardiac and respiratory dysfunction following genetic ablation of the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Hum Mol Genet* 23: 3990-4000, 2014
- 3) Hathout Y, Marathi RL, Rayavarapu S, Zhang A, Brown KJ, Seol H, Gordish-Dressman H, Cirak S, Bello L, Nagaraju K, Partridge T, Hoffman EP, Takeda S, Mah JK, Henricson E, McDonald C: Discovery of serum protein biomarkers in the mdx mouse model and cross-species comparison to Duchenne muscular dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 23: 6458-6469, 2014
- 4) Matsuzaka Y, Kishi S, Aoki Y, Komaki H, Oya Y, Takeda S, Hashido K: Three novel serum biomarkers, miR-1, miR-133a, and miR-206 for Limb-girdle muscular dystrophy, Facioscapulohumeral muscular dystrophy, and Becker muscular dystrophy. *Environ Health Prev Med* 19: 452-458, 2014
- 5) Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida

- N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y: Neuromuscular disease. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science* 345: 1505-1508, 2014
- 6) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E: Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 9: 150, 2014
- 7) Masaki Y, Inde T, Nagata T, Tanihata J, Kanamori T, Seio K, Takeda S, Sekine M: Enhancement of exon skipping in mdx52 mice by 2'-O-methyl-2-thioribothymidine incorporation into phosphorothioate oligonucleotides. *Med Chem Commun* 6: 630-633, 2014
- 8) Ogawa R, Ma Y, Yamaguchi M, Ito T, Watanabe Y, Ohtani T, Murakami S, Uchida S, De Gaspari P, Uezumi A, Nakamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Hashimoto N, Braun T, Tanaka T, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S: Doublecortin marks a new population of transiently amplifying muscle progenitor cells and is required for myofiber maturation during skeletal muscle regeneration. *Development* 142: 51-61, 2015
- 9) Hayashita-Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S: Intra-amniotic rAAV-mediated microdystrophin gene transfer improves canine X-linked muscular dystrophy and may induce immune tolerance. *Mol Ther* 23: 627-637, 2015
- 10) Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Low intensity training of mdx mice reduces carbonylation and increases expression levels of proteins involved in energy metabolism and muscle contraction. *Free Radic Biol Med* 82: 122-136, 2015
- 11) Ohtsuka Y, Kanagawa M, Yu CC, Ito C, Chiyo T, Kobayashi K, Okada T, Takeda S, Toda T: Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci Rep* 5: 8316, 2015
- 12) Echigoya Y, Aoki Y, Miskew B, Panesar D, Touznic A, Nagata T, Tanihata J, Nakamura A, Nagaraju K, Yokota T: Long-term efficacy of systemic multiexon skipping targeting dystrophin exons 45-55 with a cocktail of vivo-morpholinos in mdx52 mice. *Mol Ther Nucleic Acids* 4 :e225, 2015
- 13) Nakamura K, Fujii W, Tsuboi M, Tanihata J, Teramoto N, Takeuchi S, Naito K, Yamanouchi K, Nishihara M: Generation of muscular dystrophy model rats with a CRISPR/Cas system. *Sci Rep* 4: 5635, 2014

## (2) 著 書

## (3) 総 説

- 1) 齊藤 崇, 武田伸一:第7章 各疾患における遺伝子治療, 遺伝子診断の現状と今後有望な開発ターゲットの考察 第18節 Duchenne型筋ジストロフィーに対するアンチセンス医薬品を用いたエクソン・スキップ療法. 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発, 387-390, 2014
- 2) 鈴木麻衣子, 永田哲也, 武田伸一: 医薬品関連・薬事戦略相談を受けて. *PHARMSTAGE*, 14:

19-23, 2014

- 3) 成田麻子, 武田伸一: ヒト多能性幹細胞を用いた Duchenne 型筋ジストロフィーの細胞移植治療法の開発, 週刊医学のあゆみ, 251: 513-518, 2014
- 4) 永田哲也, 武田伸一: 筋ジストロフィー DMD へのエクソン・スキップ療法. 難病と在宅ケア, 20: 43-46, 2014
- 5) 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 Ca<sup>2+</sup>シグナルが筋肥大を促進する. 日本生理人類学会誌, 19: 179-183, 2014
- 6) Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Okada T: Cell therapeutic approaches using multipotent mesenchymal stromal cells for muscular dystrophy. Inflammation and Regeneration, 34: 198-205, 2014
- 7) 鈴木友子, 武田伸一: 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患治療研究. 遺伝子医学 MOOK, 27: 77-81, 2015
- 8) Kimura E, Nakamura H, Mitsuhashi S, Takeuchi F, Mori-Yoshimura M, Shimizu R, Komaki H, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Takeda S: The infrastructure for the clinical research of muscular dystrophies: Remudy and MDCTN. Rinsho Shinkeigaku. 54: 1069-1070, 2014
- 9) Watanabe Y, Miyagoe-Suzuki Y: Possibility of small-molecule-based pharmacotherapy for sarcopenia. J Phys Fitness Sports Med, 4: 73-82, 2015

## 2. 学会発表

### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: Gene Therapy in DMD, Updates and Future Prospects. 13th Annual Asean Oceanian Myology Center (AOMC) and 20th Philippine Neurological Association (PNA) Midyear convention, Makati City, Philippines, 5.16, 2014
- 2) 木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内美実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21, 2014
- 3) 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ誘導療法. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.23, 2014
- 4) Takeda S: Molecular mechanism of muscle hypertrophy; our current attempt to do exon skipping clinical trial. Seminar at The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA, 5.27, 2014
- 5) Takeda S: Making skeletal muscle from induced Pluripotent Stem (iPS) cells. Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells FASEB, Steamboat Springs, Colorado, USA, 7.24, 2014
- 6) Takeda S: The molecular mechanisms of skeletal muscle hypertrophy and atrophy -nNOS is a physiological regulator of muscle mass-. 11th Meeting of Bone Biology Forum, Fuji Institute of Education and Training, 8.22, 2014
- 7) 武田伸一: MD の遺伝子治療の現状と未来. The third International Conference of DMD Rehabilitation and Treatment 2014 年 第 3 回 筋ジストロフィー (DMD) リハと治療国際セミナー, 武警総病院, 北京, 中国, 8.24, 2014
- 8) 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京, 9.8, 2014

- 9) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する新たな治療へ『筋ジストロフィー医療 50 周年記念シンポジウム「筋ジストロフィー医療の転換点をむかえて」』。第 68 回国立病院総合医学会，神奈川，11.15, 2014
- 10) 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を目指して。日本 DDS 学会創立 30 周年記念シンポジウム，遺伝子医療・核酸医薬品と DDS，東京，12.15, 2014
- 11) Takeda S: Novel therapeutic approach to dystrophinopathy. 14th Asean Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2015, Bangkok, Thailand, 3.3, 2015
- 12) 鈴木友子：難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発「シンポジウム 骨・軟骨・筋肉の再生医療と幹細胞生物学」。第 14 回日本再生医療学会総会，神奈川，3.20, 2015

## (2) 国際学会

- 1) Saito T, Nagata T, Masuda S, Tanihata J, Ohata M, Tamaura A, Kanazawa M, Minami N, Goto K, Hayashi Y, Iwasawa K, Tatezawa K, Fukuda K, Mizutani T, Shimizu R, Suzuki M, Yamaguchi K, Tachimori H, Nishino I, Goto Y, Komaki H, Takeda S: Assessment of the Dystrophin Gene Exon 53 Skipping Using DMD Patient-Derived Fibroblasts for Exploratory Clinical Trial of Antisense Drug NS-065/NCNP-01. American society of gene & cell therapy 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2014
- 2) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Masuda C, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Okada T: Induction of Local OPMD Histopathology in Common Marmoset By rAAV1 and 8-Mediated Transduction. American society of gene & cell therapy 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2014
- 3) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Okada H, Takeda S, Okada T: Skeletal Muscle Engraftment of Mesenchymal Stromal Cells Is Augmented By IL-10. American society of gene & cell therapy 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.22, 2014
- 4) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada H, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Immune Tolerance Induction in Canine X-Linked Muscular Dystrophy With rAAV9-Microdystrophin Transduction. American society of gene & cell therapy 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.23, 2014
- 5) Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S. DMD/BMD patient registry in Japan: Remudy. 13th International Congress on Neuromuscular Diseases ICNMD, Nice, France, 7.7, 2014
- 6) Urs Ruegg, Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Activation of calcium signalling by nNOS and TRPV1 as key triggers of skeletal muscle hypertrophy. WCP 2014 17<sup>th</sup> World Congress of Basic & Clinical Pharmacology. poster presentation, Cape Town, South Africa, 7.13, 2014
- 7) Narita A, Suzuki R, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Induction of skeletal muscle from induced pluripotent stem (iPS) cells by sphere-based culture. 2014 FASEB Science Research Conferences Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells, Colorado, USA, 7.25, 2014
- 8) Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Proteomic analysis shows that low intensity training reduces the carbonylation level and increases the expression of energy metabolism and muscle contraction proteins in mdx skeletal

- muscle. 43th European Muscle Conference, Salzburg, Austria, 9.11, 2014
- 9) Tanihata J, Nagata T, Saito T, Ito N, Aoki Y, Nakamura A, Takeda S: Truncated dystrophin with exon 45–55 deletion induced muscle atrophy and fiber type change through the hyper-nitrosylation of the ryanodine receptor type-1 and constant release of  $Ca^{2+}$  to the cytosol. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 10.8, 2014
  - 10) Takeuchi F, Nakamura H, Mitsunashi S, Mori-Yoshimura M, Hayashi Y.K, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Kimura E: National registry of Japanese dystrophinopathy patients: Remudy, 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 10.9, 2014
  - 11) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E: Nationwide Patient registry of GNE myopathy in Japan. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 10.9, 2014
  - 12) Imamura M, Takeda S: Differences in Degradation and Distribution of Mutated WWP1 E3 Ubiquitin Protein Ligase between Chicken and Mouse Skeletal Muscles. The 2014 ascb/ifcb meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 12.8, 2014
  - 13) Nakamura K, Fujii W, Tsuboi M, Tanihata J, Teramoto N, Takeuchi S, Naito K, Yamanouchi K, Nishihara M: Generation of Dystrophin mutated rats with a CRISPR/Cas system as a new animal model of muscular dystrophy. 2014 FASEB Science Research Conferences (Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells, Colorado, USA, 7.25, 2014
- (3) 一般学会
- 1) 森まどか, 林由起子, 村田美穂, 西野一三, 武田伸一, 木村 円: GNE ミオパチー患者登録事業. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21, 2014
  - 2) 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬の早期探索的臨床試験. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.24, 2014
  - 3) Janek Hyzewicz, 谷端 淳, 倉岡陸季, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: Low intensity endurance training restores the expression of troponin T and myosin binding protein C Fast type isoforms in gastrocnemius of mdx mice. 第 35 回日本炎症・再生医学会, 沖縄, 7.2, 2014
  - 4) 笠原優子, 喜納裕美, 千代智子, 岡田浩典, 武田伸一, 岡田尚巳: IL-10 強制発現による機能強化型 MSCs の作製と生存解析. 第 35 回日本炎症・再生医学会, 沖縄, 7.2, 2014
  - 5) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Masuda C, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Okada T: rAAV1 and 8-mediated induction of local opmd histopathology in common marmoset. The 20th Annual meeting of JSGT, Tokyo, 8.6, 2014
  - 6) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S: Immune tolerance induction of canine X-linked muscular dystrophy with fetal rAAV-microdystrophin transduction. The 20th Annual meeting of JSGT, Tokyo, 8.6, 2014
  - 7) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: Effective microdystrophin expression in non-human primate muscle with AAV typ 2/8/9 vectors following immune suppression. The 20th Annual meeting of JSGT, Tokyo, 8.6, 2014

- 8) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Tsumita N, Chiyo T, Okada H, Takeda S, Okada T: Engraftment of mesenchymal stromal cells is effectively associated by IL-10 in skeletal muscle. The 20th Annual meeting of JSST, Tokyo, 8.7, 2014
- 9) 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型 dystrophin は RyR1 をノトロシル化し, 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させる. 第 69 回日本体力医学会大会, 長崎, 9.20, 2014
- 10) 竹内美実, 小牧宏文, 中村治雅, 米本直裕, 木村 円, 武田伸一: 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の実態調査. 第 41 回日本小児臨床薬理学会, 大阪, 10.3, 2014
- 11) 松坂恭成, 岸 宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 谷端 淳, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA およびエクソソームマーカータンパク質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. 第 37 回日本分子生物学会年会, 神奈川, 11.26, 2014
- 12) 石井佳菜, 鈴木喜晴, 馬淵 洋, 木倉直美, 伊藤尚基, 武田伸一, 赤澤智宏: 筋サテライト細胞の培養系における Teneurin-4 の未分解時機構の解析. 第 37 回日本分子生物学会年会, 神奈川, 11.27, 2014
- 13) Narita A, Suzuki R, Suzuki M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Derivation of transplantable myogenic cells from human induced pluripotent stem cells (iPS) cells using a sphere-based culture method. The 18<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Osaka, Japan, 1.15-17, 2015
- 14) 鈴木良次, 成田麻子, 鈴木正寿, 鈴木友子, 武田伸一: sphere 法を用いたヒト iPS 細胞からの骨格筋系譜幹細胞の誘導. 第 14 回日本再生医療学会, 神奈川, 3.20, 2015
- 15) 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一, 福田恵一: 筋衛生細胞に対する顆粒球コロニー刺激因子の作用解明. 第 14 回日本再生医療学会総会, 横浜, 神奈川, 3.20, 2015
- 16) 中村克行, 藤井 渉, 坪井誠也, 谷端 淳, 寺本奈保美, 竹内志帆, 内藤邦彦, 山内啓太郎, 西原真杉: CRISPR/Cas 法を用いた筋ジストロフィーモデルラットの作出. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 9.9, 2014
- 17) 伊藤尚基:  $Ca^{2+}$  シグナルによって誘起される mTOR の活性化が骨格筋肥大を促進する. 第 17 回骨代謝研究会, 東京, 11.29, 2014

#### (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) 概要. 平成 26 年度国立精神・神経医療研究センター新採用者オリエンテーション, 東京, 4.1, 2014
- 2) 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. 東京大学教養学部全学自由研究ゼミナール「生命科学の現在」, 国立精神・神経医療研究センター, 東京, 5.7, 2014
- 3) 鈴木友子, 武田伸一: 研究班報告 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. 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 51 回全国大会, 東京, 5.17, 2014
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィー治療最前線 (遺伝子治療と幹細胞療法). 国際医療福祉大学大学院公開講座乃木坂スクール, 2014 年度 前期 開講コース, #05 脳と心の世界 - 神経変性疾患と心の疾患と治療 -, 東京, 6.4, 2014
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新しい治療の時代へ. 岐阜県筋ジストロフィー協会大会, 岐阜, 6.15, 2014
- 6) 成田麻子, 鈴木良次, 鈴木友子: 「ヒト iPS 細胞から誘導した骨格筋のデモンストレーション」

世界脳週間 2014 レクチャー&ラボツアー「脳の科学の最前線」, 国立精神・神経医療研究センター, 東京, 7.19, 2014

- 7) 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験. 第 3 回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ, 東京, 7.26, 2014
- 8) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発に向けて. 日本筋ジストロフィー協会 平成 26 年度 東北ブロック青森大会, 青森, 9.14, 2014
- 9) 武田伸一: ここまで来た難治性筋疾患の治療法. 平成 26 年度 愛知県医師会治験講演会, 名古屋, 愛知, 9.23, 2014
- 10) 武田伸一: 骨格筋生物学研究の進歩. 生物科学特別講義Ⅳ, 北里大学理学部, 神奈川, 10.24, 2014
- 11) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療. 東邦大学薬学部 第 33 回生命科学シンポジウム, 千葉, 10.29, 2014
- 12) 武田伸一: 筋ジストロフィーの新しい治療法の現状. 第 6 回東海神経筋疾患懇話会, 愛知, 10.31, 2014
- 13) 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 中村昭則, 武田伸一: Exon45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンは nNOS の局在を変化させ RyR1 をニトロシル化し, 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させる. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 14) 倉岡陸季, 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<sub>1</sub> を用いた血清オステオポンチンの解析. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 15) 松坂恭成, 岸 宗一郎, 谷端 淳, 小牧宏文, 大矢 寧, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 筋疾患における血清 microRNAs の新規バイオマーカーとしての有用性および筋細胞における microRNAs の機能解析. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 16) 竹内美実, 小牧宏文, 中村治雅, 米本直裕, 木村 円, 武田伸一: DMD に対するステロイド治療 - 日本の実態と傾向 -. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 17) 鄭 一, 呉 士文, 木村 円, 武田伸一: 中国の DMD 研究の現状. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 18) 成田麻子, 鈴木良次, 鈴木正寿, 鈴木友子, 武田伸一: sphere 法を用いたヒト iPS 細胞からの骨格筋幹・前駆細胞の分化誘導. 第 9 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 神奈川, 11.1, 2014
- 19) 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～技術開発個別課題のネットワーク創出のための研究発表会～, 東京, 11.10, 2014
- 20) 成田麻子, 鈴木良次, 鈴木友子, 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発技術開発個別課題. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム平成 26 年度公開シンポジウム, 東京, 1.21, 2015
- 21) 武田伸一: 筋萎縮と筋肥大の新たな分子機構 -nNOS/NO の役割. 愛媛大学プロテオサイエンスセンター PROS セミナー&大学院特別講義, 愛媛, 2.5, 2015
- 22) 武田伸一: 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンターにおける医師主導治験の実際. 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治験体制の確立に向けて—, 愛知, 2.14, 2015

- 23) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療の将来像。埼玉県筋ジストロフィー協会創立 50 周年記念講演，埼玉，3.7, 2015
- 24) 鈴木友子：「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事業 再生医療の実現化ハイウェイ 第 36 回プロジェクトマネージャー会議，東京，10.24, 2014

### 3. 班会議発表

- 1) 竹内美実，小牧宏文，中村治雅，柏原康祐，米本直裕，木村 円，武田伸一：DMD に対するステロイド治療 - 日本の実態と傾向 - . 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 26-7 「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」（主任研究者：木村 円）平成 26 年度班会議，東京，11.28, 2014
- 2) 三橋里美，林 由紀子，米本直裕，村田美穂，西野一三，武田伸一，木村 円：GNE ミオパチー登録事業。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 26-7 「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」（主任研究者：木村 円）平成 26 年度班会議，東京，11.28, 2014
- 3) 清水玲子，太幡真紀，立森久照，木村 円，玉浦明美，武田伸一，小牧宏文：NS-065/NCNP-01 早期探索的臨床試験の被験者および家族に対する治験参加についての意識調査。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 26-6 「筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備」（主任研究者：小牧宏文）平成 26 年度班会議，東京，11.28, 2014
- 4) 中村治雅，木村 円，武田伸一：筋ジストロフィーレジストリ Remudy の展開。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）「孤発性 ALS 患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明，治療法開発研究」（研究代表者：祖父江 元）平成 26 年度ワークショップ，東京，11.28, 2014
- 5) 関根光雄，正木慶昭，印出健志，山本恵士，石井陽大，岡庭夏己，山田剛史，永田哲也，谷端 淳，金森功吏，大窪章寛，清尾康志，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 - チオカルボニル修飾アンチセンス核酸によるエキソンスキッピング効果の向上 - . 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」（主任研究者：武田伸一）平成 26 年度班会議，東京，12.3, 2014
- 6) 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 遺伝子ホットスポットにおける稀少スプライシング産物の解析。国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」（主任研究者：武田伸一）平成 26 年度班会議，東京，12.3, 2014
- 7) 横田俊文，越後谷裕介，Bo Bao, Francesco Muntoni, Vincent Mouly, William Duddy, 武田伸一：新規予測ツールを用いた DMD エクソン 51 に対するモルフォリノ配列の再検討。国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」（主任研究者：武田伸一）平成 26 年度班会議，東京，12.3, 2014
- 8) 武田伸一，齊藤 崇，永田哲也，増田 智，鈴木麻衣子，中村治雅，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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」（主任研究者：武田伸一）平成 26 年度班会議，東京，12.3, 2014



- 9) 武田伸一, 谷端 淳, 永田哲也, 齊藤 崇, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 中村昭則: Exon45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンは nNOS の局在を変化させ RyR1 をニトロシル化し, 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させる. 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 10) 関口正幸, 小田桐沙織, 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動とシナプス関連タンパク質発現 mdx マウスと mdx52 マウスの比較. 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 11) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端 淳, 小牧宏文, 大矢 寧, 武田伸一: 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. 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 12) 二川 健, 越智ありさ, 真板綾子, 安倍知己, 内田貴之, 平坂勝也, 川合暢彦, 田中栄二, 赤間一仁, 近藤茂忠, 武田伸一: ユビキチンリガーゼ Cbl-b 阻害ペプチド (Cblin: Cbl-b inhibitory peptide) による廃用性筋萎縮治療の試み. 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 13) 田中廣壽, 清水宣明, 丸山崇子, 松宮 遼, 吉川賢忠, 伊藤尚基, Stefan Berger, Gunther Schuetz, 武田伸一: 骨格筋量制御の分子機構解明—生体のエネルギーフロー調節における骨格筋の役割—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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 14) 武田伸一, 倉岡陸季, 木村 円, 永田哲也, 岡田尚巳, 今村道博: デュシェンヌ型筋ジストロフィー・イヌモデル(CXMD<sub>1</sub>)を用いた血清オステオポンチンの解析. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.3, 2014
- 15) 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—DMD モデルマウス mdx における顆粒球コロニー刺激因子の作用解明—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 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.4, 2014
- 16) 深田宗一朗, Ma Yuran, 大谷拓史, 村上 聡, 中村美紀, 上住聡芳, 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—筋幹細胞維持・再生機構の移植技術への応用—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 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.4, 2014
- 17) 上住聡芳, 深田宗一朗, 上住 円, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 骨格筋に内在する間葉系前駆細胞の役割. 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 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.4, 2014
- 18) 武田伸一, 笠原優子, 喜納裕美, 倉岡陸季, 増田千明, 積田奈々, 千代智子, 岡田浩典, 梅澤明弘,

- 立花克彦, 今川 究, 岡田尚巳: 骨髄間質細胞を用いた DMD に対する細胞移植治療法の検討. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」(主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.4, 2014
- 19) 武田伸一, 齊藤 崇, 永田哲也, 増田 智, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 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平成 26 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, 東京, 1.9, 2015
- 20) 関口正幸, 小田桐沙織, 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの行動とシナプス関連タンパク質発現 mdx マウスと mdx52 マウスの比較. 国立精神・神経医療研究センター平成 26 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, 東京, 1.9, 2015
- 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 26 年度班会議, 東京, 11.28, 2014
- 22) 今村道博: 筋ジストロフィーニワトリの原因遺伝子にコードされる変異型 WWP1 の発現と局在について. 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 26-8 「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療開発研究」(主任研究者: 西野一三) 平成 26 年度班会議, 東京, 12.5, 2014

#### 4. 特許

- 1) 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」  
国際出願日: 2014 年 5 月 21 日, 国際出願番号 PCT/JP2014/063448
- 2) 武田伸一, 永田哲也他: 「アンチセンス核酸 (エクソン 44)」  
出願日: 2014 年 6 月 17 日, 特願 2014-124157
- 3) 武田伸一, 永田哲也他: 「アンチセンス核酸 (エクソン 51)」  
国際出願日: 2015 年 3 月 11 日, 国際出願番号 PCT/JP2015/057180
- 4) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端 淳: 「筋細胞損傷抑制剤」  
出願日: 2014 年 11 月 6 日, 特願 2014-226518
- 5) 岡田尚巳, 笠原優子, 今川 究: 「歯髄由来多能性幹細胞を含有する筋ジストロフィー治療剤」  
出願日: 2014 年 11 月 14 日, 出願番号: 2014-231379

#### V. 競争的研究費獲得状況

研究費種目名 研究課題名 研究代表者または分担者氏名

・精神・神経疾患研究開発費

研究課題名 「筋ジストロフィーモデル動物を用いた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)

・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 武田伸一)

・厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業 (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)
- ・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「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療薬の臨床試験に資するバイオマーカーの探索 (H26-難治等(難)-一般-001)」(研究代表者 武田伸一)
  - ・厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業(横断的政策研究分野))
 

研究課題名「難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究 (H26-難治等(難)-一般-086)」(研究分担者 武田伸一)
  - ・厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野))
 

研究課題名「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究 (H26-難神経・筋-一般-004)」(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)(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「細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の制御による筋肥大促進機構の解明/新規筋委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(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「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(学術研究助成基金助成金)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)若手研究(B)
 

研究課題名「機能強化型間葉系間質細胞を用いた細胞移植治療法開発の基盤研究 (26860273)」(研究代表者 笠原優子)

## プレスリリース

2014年11月25日

NCNP と日立ソリューションズが「Remudy WEB 患者情報登録システム」の運用を開始

2015年3月23日

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療剤 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験の終了のお知らせ

## 13. 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。後者については、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)	梅田達也, 大屋知徹 (5.1 ~)
(研究員)	富岡郁夫 (霊長類管理室・~ 11.30)
(流動研究員)	戸松彩花, 大屋知徹 (~ 4.30), Joachim Confais, Puentes Martinez Sandra Milena (5.7 ~ 10.30), 中林 円 (霊長類管理室), 羽柴典子 (霊長類管理室・~ 10.31)
(科研費研究員)	佐々木千香, Sidikejiang Wupuer (~ 12.31), 藤田尚子 (~ 1.31), 尾張健介 (8.18 ~), Roland Philipp (10.1 ~), Puentes Martinez Sandra Milena (~ 5.6)
(科研費研究補助員)	尾張健介 (5.7 ~ 8.17), 中谷輝実 (6.1 ~), 工藤もゑこ (12.1 ~)
(センター研究助手)	三村京子, 平野綾子, 池田幸子 (~ 8.31), 大谷暢子 (~ 9.30), 田村成実 (8.11 ~), 野口麻里 (霊長類管理室・~ 4.18), 岡村幸江 (霊長類管理室・5.19 ~)
(客員研究員)	古江秀昌, 歌 大介, 中島 剛, 荻原直道, 井澤 淳, 牛場潤一, 五味裕章, 武井智彦, 高山 修, 石橋英俊, 七戸秀夫, 伊藤翔, 藤原祐介, 高田昌彦, 井上謙一, 駒井章治, 青木朋子 (7.1 ~), 富岡郁夫 (12.1 ~)
(研究生)	小杉亮人, 佐藤健太, 秋元望 (7.1 ~), Puentes Martinez Sandra Milena (11.1 ~), Sidikejiang Wupuer (1.1 ~), 野上尚武 (3.1 ~)
(センター研究補助員)	石川愛里紗 (霊長類管理室・7.1 ~), 羽柴典子 (霊長類管理室・11.1 ~)

### II. 研究活動および研究紹介

#### 1) 脳梗塞モデルマーモセット作出に関する研究

本研究では、高いスループットでの創薬研究や治療研究に適した霊長類であるマーモセットを対象に脳梗塞モデルの確立を目指している。本年度の成果としては、前脈絡叢動脈の虚血モデルを完成させ、原著論文を発表した。また、同モデルを用いて、梗塞前後の皮質活動変化の評価やリハビリテーション研究に向けて、マーモセット脳動脈構造についてさらに例数を増やして、その個体差を検討した。(担当:Puentes)

#### 2) 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

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マーモセットの作出に挑戦した。これまでに作出した動物では、恒常的に導入遺伝子が発現するシステム (CMV プロモーター) で進行性の症状が認められている。今年度は、発症モデル動物のライン化を目標に、この発症個体凍結精子を用いた顕微受精卵をレシピエントへ移植した。1頭のレシピエントで妊娠が認められ、結果として流産であったが、胎盤サンプルを用いた解析により、次世代へも導入遺伝子が伝達していることが明らかとなった。今後も発症モデル動物のライン化を行うため、受精卵作製および、胚移植実験を継続する。

また、昨年度までに人為的に導入遺伝子の発現制御が可能なポリグルタミン病モデルマーマーモセット (TET-On システム) の作出に成功している。今年度は、このトランスジェニック動物 (♂) の精子を用いた体外受精により、受精卵を作製後胚移植を行い、F1 動物の作出を行った。現在、1頭の F1 を取得し、解析を行っているところである。(担当: 尾張・野上)

### 3) 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手指運動制御の際の筋シナジー制御に関わっている可能性を提案した。つまり、任意タイプの把握運動時の筋活動制御に関わる脊髄介在ニューロンは、他のタイプの把握時にもその際の筋活動制御の要素として使われていることを、追加実験によって証明した。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)

### 4) 随意運動の制御における脊髄反射系の役割

ヒトの随意運動の発現・制御において脊髄反射経路がどのように貢献しているのか、電気生理学的な手法を用いて調べる。脊髄反射系を構成する神経細胞群については過去 1 世紀にわたって膨大な研究成果が残されてきた一方、それらの随意運動制御への寄与メカニズムは直接証明されていない。本研究では、まず運動課題遂行中のサルの脊髄に電極を挿入して、末梢神経から単シナプス性に入力を受ける脊髄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% の脊髄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と考えられるので、この結果は予想外のものである。しかし一方で、10%程度ニューロンが支配筋の伸張時に強い活動を示した。これらのニューロンは運動準備期に活動変化を示す一方で受動運動期に活動変化が無いという特徴も併せ持っており、大多数の脊髄介在ニューロンとは異なる活動特徴を示した。このことは、脊髄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を示す。現在この結果の追試を行い、データ量を増やして結

論を強固にするよう努めている。結論として、脊髄介在ニューロンは、上位中枢と末梢感覚両方からの入力を受けて活動しているが、その入力のバランスによって、随意運動を行う際に異なる役割を果たす複数の機能グループが存在すると考えられる。(担当：戸松)

#### 5) 随意運動時に下行路入力は脊髄神経回路をどのように制御するか

随意運動の制御において、大脳皮質や皮質下領域から脊髄に下行する複数の経路間の機能分担様式の詳細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。これまでマカクザルから赤核脊髄路細胞の起始核である赤核巨大細胞群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、大まか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協調的な筋活動に貢献していることを明らかにしてきたが、本年度は大細胞性赤核への薬理的ブロックによる可逆的不活化によって上肢運動がどのように変化するかを検討した結果、大細胞性赤核が不活化されて尚運動遂行に障害が起こらないことを観察した。このことから、運動遂行に関わる複数の下行路はそれぞれ異なる方法で筋活動生成に貢献しているが、大脳皮質由来の下行路が他の下行路の障害に関わらず随意運動の生成を行える最も重要な下行路であることを改めて補強する知見を得た。(担当：大屋)

#### 6) 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髄反射系は、ヒトを含めた霊長類の中枢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、実際にOptogeneticsの手法を用いて、末梢神経活動を人為的に制御できることを証明した。さらに、同方法が特定の種類の感覚神経の活動を選択的に制御する事が可能であることを証明した。(担当：Wupuer)

#### 7) Premotor 神経システムの解剖学的同定

随意運動の制御において、運動ニューロンは、大脳皮質や皮質下領域から脊髄に下行する複数の経路からの入力や末梢神経からの感覚入力を受ける。これらの経路がそれぞれどの程度運動ニューロンに対して影響を与えうるのか不明である。近年、組換え狂犬病ウイルスを用いて1シナプスだけを介したシナプス前神経細胞をラベルする手法が開発され、げっ歯類で運動ニューロンに入力を送る premotor neuron が同定されている。しかしながら、先行研究では幼若時でしか成功しておらず、成熟動物での premotor neuron の同定はなされていない。そこで、アデノ随伴ウイルスでトリ白血球ウイルス受容体(TVA)と狂犬病Gタンパク質をラット上肢筋(三頭筋)に注入する事で、頸髄運動ニューロンに特異的に発現させ、TVAのリガンドEnvAでコートされた組換え狂犬病ウイルスを脊髄に注入した。TVA-EnvA間の特異的結合を利用する事で、組換え狂犬病ウイルスを運動ニュー

ロンに特異的に感染させた。その結果、いまだ成功例が報告されていない成熟ラットにおいて、premotor neuron を効率的にラベルすることに成功した。更に、大脳皮質から脊髓胸髄まで網羅的に premotor neuron の分布を観察・定量解析したところ、延髄網様体や頸髄から胸髄にかけての脊髓、後根神経節において premotor neuron が検出された。一方、脊髓に軸索を投射している大脳皮質や赤核には premotor neuron は検出されず、これらの領域の神経細胞は三頭筋の運動ニューロンとは直接シナプス結合を形成していなかった。以上、新規 premotor neuron ラベル法を用いて、運動ニューロンへの入力様式を明らかにした。(担当：梅田)

#### 8) 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 野の機能を明らかとする。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。H26 年度は、上記実験結果をまとめ論文作成を行なった。近日中に投稿予定である(担当：山田)

#### 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 completed, and an additional eye-tracking system was implemented to measure where the monkey is looking in real time. The training of a second monkey is currently under way. The experimental equipment needed for such an experiment (new electrophysiological recording system) has been used to record additional data for another project, and is currently used to test a new method of spinal recording. After completion of this test period, the same method will be applied to the main monkey of this project. As a side project, I also analyzed neuronal data previously recorded by my co-workers, and am currently writing a paper describing these results. (担当：Confais)

#### 10) Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system

In the second half of the last fiscal year we started to set up a new project. By establishing a tendon transfer model in the macaque monkey we want to study the cortical and subcortical (including spinal) mechanisms underlying the plastic changes after a tendon cross-union of two forearm muscles. We currently establish the surgical and rehabilitation procedures and further document the behavioral adaptations to the changed body. A first monkey was trained to grasp different objects in the experimental set-up. EMG recordings of different hand and arm muscles were performed in order to obtain the naturally occurring muscle activity during such a task. We then conducted the surgical procedure in which one muscle was transferred to the other muscles. After the surgery we asked the monkey to perform different grasping tasks (mainly food items) while recording the EMG (successfully). (担当：Philipp)



#### 11) 把握運動時の筋共活動の制御機構：fMRI を用いた研究

多数の指筋が関与する把握動作の制御は、個々の筋活動の線形和として実現しているのか、またはそれ以外の制御メカニズムが存在するのか。この点を調べるため、ヒトを対象とした fMRI 研究を行っている。本年度の成果としては、記録系が確立し、予備実験がほぼ終了した。(担当：戸松)

### 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。

- ・早稲田大学での講義 (関・梅田・大屋)
- ・横浜市立大学での講義・実習 (梅田)

### IV. 研究業績

#### 1. 刊行物

##### (1) 原 著

- 1) Tatsuya Umeda, Hidenori Watanabe, Masa-aki Sato, Mitsuo Kawato, Tadashi Isa, and Yukio Nishimura : Decoding of the spike timing of primary afferents during voluntary arm movements in monkeys. *Front. Neuroscience*, 8 : 97, 2014
- 2) Puentes S, Seki K. Internal capsule stroke in the common marmoset: *Neuroscience* 284 400-411, 2015
- 3) Kazuhiko Seki, Hiroaki Yaguchi, Tomohiko Takei, David Kowalski, Takafumi Suzuki and Kunihiko Mabuchi: Modulation of spinal motor output by initial arm postures in anesthetized Monkeys. *The Journal of Neuroscience*: in press

##### (2) 著 書

##### (3) 総 説

- 1) 大屋知徹・関和彦 中脳赤核と運動機能—系統発生的観点から— Red Nucleus and Its Motor Function –A Phylogenetic Perspective– *Spinal Surgery* 28(3) 258-263, 2014
- 2) Umeda, T. \*, Isa, T., Nishimura, Y. (\*: corresponding author)  
“Proprioceptive information coded by populational sensory afferents.”  
*J. Phys. Fitness. Sports. Med.* 3: 477-482, 2014

##### (4) 特許・出願

##### (5) その他

#### 2. 学会発表

##### (1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 戸松彩花, 定方哲史: 正常な脳と病気の脳—小脳神経活動から神経疾患まで—, 東海大学/INCF Japan Node 小脳プラットフォーム合同神経科学ミニシンポジウム(第5回東海大学テニユアトラック制度シンポジウム・ミニシンポジウム) 若手研究者による小脳研究の最前線—From

genes to behavior—, 東海大学高輪校舎, 2015.0110

- 2) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: 運動駆動細胞群の筋シナジー創出機構, 平成 26 年度生理学研究所研究会「行動システム脳科学の新展開」, 生理学研究所, 2015.0109-10

## (2) 国際学会

- 1) H. Yaguchi, D. Kowalski, T. Takei and K. Seki: Posture dependency of the twitch responses induced by intraspinal microstimulation to the primate spinal cord, Society for Neuroscience 2014, Washington D.C., 11.15-19
- 2) K. Seki: Subcortical control of voluntary movement, 18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2 nd CU-NIPS Symposium “Frontier in Neuroscience Research”, December 22-23, 2014
- 3) T. Umeda: Glycinergic inhibition of the ipsilateral cortical excitation to forelimb motoneurons in monkeys, 18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2 nd CU-NIPS Symposium “Frontier in Neuroscience Research”, Bangkok, Thailand, December 22-23, 2014

## (3) 一般学会

- 1) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: 赤核の回路と機能における推察, 第 8 回 Motor Control 研究会, つくば, 8.7-8.9, 2014
- 2) 萩原直道, 斉藤剛, 武井智彦, 関和彦: 3 次元筋骨格モデルに基づくニホンザル精密把握動作の逆動力学解析, Inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque based on a three-dimensional musculoskeletal model. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 9.11-9.13, 2014
- 3) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: 異なる下行路系から生み出される筋投射構造と筋シナジーへの収斂, 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 9.11-9.13, 2014
- 4) 梅田達也, 小林憲太, 小林美樹, 高橋俊貴, 船越健悟: アデノ随伴ウイルスベクターを用いた運動ニューロンへの遺伝子導入, 第 37 回日本神経科学大会, 横浜, 9.11-9.13, 2014

## (4) その他

- 1) 富岡郁夫, 石橋英俊, 本橋秀之, 高山修, 斉藤裕子, 皆川栄子, ポピエルヘレナ明子, プエンテスサンドラ, 山本和弘, 野口悟, 米川貴博, 田中洋子, 藤田尚子, 鈴木ひかる, 菊池寿枝, 相澤修, 尾張健介, 中谷輝実, 長野清一, 山田大輔, 西野一三, 一戸紀孝, 和田圭司, 高坂新一, 永井義隆, 関和彦: ポリグルタミン病マームセットの作出 NCNP 研究所発表会, 小平, 3.5-6, 2015
- 2) 梅田達也, 小林憲太, 船越健悟: ウイルスベクターを用いた運動ニューロンへの遺伝子導入 NCNP 研究所発表会, 小平, 3.5-6, 2015
- 3) 尾張健介, 藤田尚子, 中谷輝実, 富岡郁夫, 関和彦: CRISPR/Cas9 System によるコモンマームセット標的遺伝子改変 NCNP 研究所発表会, 小平, 3.5-6, 2015

## 3. 班会議発表

- 1) 関和彦, Sidikejiang Wupuer, 徳田崇, 太田淳: 体性感覚を操作する, さきがけ「脳情報の解読と制御」第 12 回領域会議, 掛川, 10.10-12

## V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 精神・神経疾患研究開発費 霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究（ポリグルタミン病モデルマーマセットの個体管理と行動評価） 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（A）） 随随意運動の制御における脊髄介在ニューロン系の役割 研究代表者 関和彦
- 4) 文部科学省科学研究費補助金（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
- 5) 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
- 6) 厚生労働省科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業） 神経変性疾患に対する革新的創薬研究のための新たな霊長類モデルの確立（研究総括, マーマセットの行動解析） 研究代表者 関和彦
- 7) 新学術領域研究（研究領域提案型） 計画研究 身体変化への脳適応機構の解明 研究代表者 関和彦
- 8) 国家課題対応型研究開発推進事業 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 脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレクタブル脳・行動指標の開発（脳梗塞マーマセットモデルの作製と解析） 研究分担者 関和彦 梅田達也
- 9) 学術研究助成基金助成金（若手研究（B）） 大脳皮質の複数の運動関連領域による脊髄運動性神経回路の制御機構の説明 研究代表者 梅田達也
- 10) 学術研究助成基金助成金（若手研究（B）） 遺伝子発現誘導可能な神経変性疾患モデル霊長類家系作出と疾患バイオマーカーの開発 研究代表者 富岡郁夫
- 11) 精神・神経疾患研究開発費 霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究（ポリグルタミン病モデルマーマセットのライン化）（研究代表者 関和彦） 研究分担者 富岡郁夫
- 12) 厚生労働省科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業） 神経変性疾患に対する革新的創薬研究のための新たな霊長類モデルの確立（研究総括, マーマセットの行動解析）（研究代表者 関和彦） 研究分担者 富岡郁夫
- 13) 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
- 14) 公益財団法人武田科学振興財団 2014 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) 学術研究助成基金助成金（若手研究（B）） 多チャンネル神経活動同時記録による大脳皮質-脊髄関連機構の解明 研究代表者 武井智彦

## 14. 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・総合実験動物棟3階エリア、および動物用PET棟（以下、小型実験動物研究施設と総称する）の管理・運用実務に従事している。また小型実験動物研究施設の管理・運用実務に関連し、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の使用及び保管に関する基準、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律などの小型実験動物に関わる法規・法令等への対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本事項等のガイドラインに基づき、所内規則等の改訂等について小型動物委員会及び小型実験動物倫理問題検討委員会と協働した活動を行っている。加えて、実験動物に関連する研究活動では科研費研究員の山本和弘が神経変性疾患の1つであるポルグルタミン病の疾患モデルマーマセット開発に従事した。また、流動研究員の吉村文が遺伝子改変ラットを使ったエクソソーム解析に従事した。

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, 干場明希子

### 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。作業内容は、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マウス凍結胚作製作業、小型棟で飼育している系統マウスを総合棟SPFエリアに移動するための体外受精および胚移植作業、微生物感染が発生したエリアで飼育していた系統マウスのクリーンアップ作業、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であり、各研究部より委託を受け実施した。
- 3) 研究面：山本科研費研究員は平成26年度、精神・神経疾患研究開発費「霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究」の協力研究者として、研究に従事した。吉村流動研究員は国立がん研究センター研究所との共同研究として、エクソソームに関連するトランスジェニックラットを作製し、その解析を行った。さらに、疾病研究第三部との共同研究として、神経細胞におけるエクソソーム及びmicroRNAの研究を行った。

### Ⅲ. 社会的活動

- 1) 平成 26 年度：山本流動研究員が，精神・神経疾患研究開発費「霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究」の協力研究者として，研究に従事した。

### Ⅳ. 研究業績

#### 学会発表

##### 一般学会

- 1) Aya Yoshimura, Tadahiro Numakawa, Haruki Odaka, Yoshitaka Tamai, Takumi Era, Hiroshi Kunugi : The effect of IL-6 on expression of microRNAs in rat embryonic neural stem cells during their differentiation. 熊本医学・生物科学国際シンポジウム「幹細胞制御と臓器再建」, 熊本, 9.4, 2014
- 2) 吉村 文, 沼川忠広, 中島進吾, 安達直樹, 川又理樹, 落谷孝広, 功刀浩, 玉井淑貴 : Possible of CD63 in synaptic function of rat cortical neurons. 第 57 回日本神経学会大会 第 36 回日本生物学的精神医学会合同年回, 奈良, 9.29, 2014

### Ⅴ. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「エクソソームを蛍光標識したトランスジェニッククラットの開発と脳での解析」(研究代表者 吉村文)

## 15. 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、松坂恭成が引き続き流動研究員として採用され筋疾患における microRNA の機能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。

10 月 3 日に実施された 3 年毎の定期検査・定期確認の対策を行い, 特段の指摘事項無く合格した。

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, 放出されたエクソソームの生理的な役割の解明, 新たなバイオマーカーの同定等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- $\gamma$  activation. *Neurochem Res.* 2014 Apr;39(4):785-92. doi: 10.1007/s11064-014-1270-x. Epub 2014 Mar 6.
- 2) Numakawa T, Nakajima S, Yamamoto N, Ooshima Y, Odaka H, Hashido K, Adachi N, Kunugi H. Basic fibroblast growth factor induces miR-134 upregulation in astrocyte for cell maturation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Jan 2;456(1):465-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.11.108. Epub 2014 Dec 4.
- 3) Matsuzaka Y, Kishi S, Aoki Y, Komaki H, Oya Y, Takeda S, Hashido K. Three novel serum biomarkers, miR-1, miR-133a, and miR-206 for Limb-girdle muscular dystrophy, Facioscapulohumeral muscular dystrophy, and Becker muscular dystrophy. *Environ Health Prev Med.* 2014 Nov;19(6):452-8. doi: 10.1007/s12199-014-0405-7. Epub 2014 Aug 24.

##### (3) 総説

- 1) Matsuzaka Y, Hashido K, Roles of miR-1, miR-133a, and miR-206 in calcium, oxidative

stress, and NO signaling involved in muscle diseases. RNA & DISEASE, 2015; 2: e558. doi: 10.14800/rd.558.

## 2. 学会発表

### (3) 一般学会

- 1) 松坂恭成, 岸 宗一郎, 小牧宏文, 大矢 寧, 谷端 淳, 青木吉嗣, 武田伸一, 橋戸和夫: 血清 microRNA およびエクソソームマーカータンパク質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. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜, 11.26, 2014

## 3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端 淳, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一: 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, 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーモデル動物を用いた新たな治療法の開発」班 (主任研究者: 武田伸一) 平成 26 年度研究班会議. 東京, 12.3, 2014

## 4. その他

### (1) 特許出願

特願 2014-226518 (発明の名称: 筋細胞損傷抑制剤), 11.6, 2014

## V. 競争的研究費獲得状況

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託事業 障害者対策総合研究事業 (障害者対策総合研究開発事業 (神経・筋疾患分野)) デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療薬の臨床開発に資するバイオマーカーの探索 (H26-神経・筋-一般-001) 主任研究者一括計上, 2900 万円 (研究代表者: 武田伸一, 分担研究者: 橋戸和夫)

(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26年10月24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27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、斎藤美紀子、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26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、動物画像解析施設において、動物用PETに続いてMRIの設置が進められた。

（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実験動物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研究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27年3月17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予防接種免除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26年度中に実施された研究課題は6題であり、3年を経過した3題については実験終了報告書が提出された。併せて平成27年度の申請状況についても報告された。平成27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、今村道博と武田である。非常に重要な施設であり、本年度も国内外からの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27年2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3題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である総長へ具申し承認を受けた。なお、平成26年10月24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27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、斎藤美紀子、今村道博と和田である。

(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。本年度は年に2回の新規・継続申請及び随時提出の修正申請について審議を行った。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。本年度の委員は、神経研究所部長から3名（関、功刀、本田）、霊長類管理部より1名（梅田）、事務部門より1名（斎藤）、霊長類に関する外部有識者1名、獣医師の資格を持つもの1名（佐々木千香）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、8回の委員会を開催した。各エリアにおける大型備品を含めた必要物品の調達、霊長類研究施設ガイドブックの改訂、感染実験の運用方法などについて決議を行なつた。本年度の委員は、霊長類研究施設利用研究部代表者（井上疾病研究第二部室長、功刀疾病研究第三部部長、関口疾病研究第四室長、一戸微細構造研究部長、笠原遺伝子疾患治療研究部研究員、梅田モデル動物開発研究部室長）、管理部代表者（羽柴研究員）、委員長（関部長）であつた。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

RI委員会

登録人数：101人（昨年度：100人）ほとんど増減はなかった。

使用RI量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約29%減少している。これは主としてサイクロトロンによる<sup>11</sup>Cの製造・使用量が減少した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定期検査・定期確認が平成26年10月3日に行われ、合格した。

変更申請等：本年度は変更申請等を行われなかったが、12月1日付けでIBICの加藤室長を放射線取扱主任者に選任し、橋戸室長と合わせて2名体制となっている。

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25年度	平成26年度	増減
<sup>32</sup> P	77.5	137.0	59.5
<sup>3</sup> H	204.1	119.9	-84.2
<sup>35</sup> S	782.6	0.0	-782.6
<sup>14</sup> C	0.0	0.0	0.0
<sup>51</sup> Cr	0.0	0.0	0.0
<sup>125</sup> I	0.0	0.4	0.4
<sup>45</sup> Ca	0.0	0.0	0.0
<sup>33</sup> P	0.0	0.0	0.0
<sup>11</sup> C	1117219.0	430510.0	-686709.0
<sup>18</sup> F	399754.7	670812.0	271057.3
年間総使用量	1518037.9	1101579.3	-416458.6

放射線業務従事者数

平成25年度	100人	(年度末人数)
平成26年度	101人	(年度末人数)

(RI委員会委員長 功刀 浩・RI管理室長 橋戸 和夫)

## 電顕委員会

電顕委員会は、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。25 年度に 1 年間だけ、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、この体制は元の体制となった。26 年度は、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けるように、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、実験依頼に応えた事となった。これまで電顕の要請のないラボからの要請もあり、新しい時代をつくりつつある。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

## 感染実験安全委員会

平成 26 年度に申請のあった病原体は、EB ウィルスおよび弱毒性狂犬病ウィルスであり、申請が承認された (5 件)。また、平成 27 年度の申請された課題は (ともに継続) 5 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 26 年度については、平成 26 年 9 月 3 日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。平成 26 年度申請され承認を受けた課題は 40 (うち継続 38, 新規 2) 件である。平成 27 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、長野清一、井上高良、水谷哲也 (東京農工大学農学部附属国際家畜感染症防疫研究教育センター) 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

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った。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 月に教育研修棟 1 階の図書館がオープンし、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、一元的な管理が行われるようになった。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計画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。次期センター情報ネットワークシステムの策定、IT 資産管理システムの導入、メールアカウントおよびメーリングリストの整理、業務用パソコンの一括調達等の実施に協力した。また情報セキュリティ自己点検を実施し、前年度よりもセキュリティ意識の改善がみられた。

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 年からコバルト、インジウム、エチルベンゼン、そして 26 年にはクロロホルム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サイクロトロンが多目的利用、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 (Positron Emission Computed Tomography) による、遺伝子情報の最終的な表現形である生体内関連反応の in vivo での画像化などを行うために、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動物画像解析施設の管理・運用実務に従事している。

今年度においても、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、放射化物の保管管理、PET 検査の全 raw data 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。今年度は動物画像解析施設の屋上防水・外壁塗装及びチラー更新工事などがあり、PET 検査の日程調整などの環境整備を行った。また 2014 年 10 月に小動物用 MRI が施設内に搬入された。このため MRI 用の電源確保の工事や MRI の冷却装置などの施設整備を行った他、当 MRI の電波管理局への申請を行った。

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、加藤孝一、功刀浩、関和彦、玉井淑貴、花川隆、MRI 担当委員として大屋知徹、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増田千明が担当した。

今年度には動物画像解析施設を使用して疾病研究第 3 部、疾病研究第 7 部、遺伝子疾患治療研究部、モデル動物部の 4 研究部が研究を行った。

以上

(動物画像研究推進委員会委員長 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、募集要綱を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

### 3 流動研究員の要件

修士以上の学位を取得したものとす。

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

### 4 選 考

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

### 5 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究機関（課題）毎の定数内において総長が任命する。

任用期間は1年以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基づき、さらに1ヶ年以内の延長を認めることができる。

原則として、総計3年以内とする。

### 6 身 分

非常勤職員とする。

### 7 服 務

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

## 2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

### 1 目 的

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

### 2 資 格

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

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

### 3 選 考

(1) 神経研究所部長会議で選考を行い，総長にその結果を報告する。

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

### 4 定数，承認及び承認期間

(1) 研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし，総長が承認する。

(2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

### 5 身 分

推薦する機関長の所属とする。

### 6 給 与

研究生及び研究見習生には，センターから一切の給与を支給しない。

### 7 責任と義務

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

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

### 8 辞 退

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

### 9 承認の取消

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

## 10 弁 済

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

## 附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

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

### 附 則

この内規は、平成22年4月1日より施行する。



### 3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 勤務心得

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

#### 4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規程

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

##### （目的）

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

##### （研究の対象範囲等）

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

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

##### （精神・神経疾患研究開発費評価委員会）

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

2 評価委員会の組織、運営等に関し必要な事項は別に定める。

##### （精神・神経疾患研究開発費告発窓口）

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

2 告発窓口の運営等に関し必要な事項は別に定める。

##### （研究班）

第5条 研究開発費による研究課題は研究班を単位として行う。

- 2 研究班は、研究開発費による研究課題を総括する主任研究者、分担する分担研究者並びに主任研究者に協力して研究を行う研究協力者で編成する。
- 3 主任研究者はセンターの常時勤務を要する職員及び役員とする。分担研究者は必要と認められる場合には、センターの常時勤務を要する職員及び役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。

(研究成果及び特許権等の取扱い)

第10条 この研究事業における特許権等の取扱いについては、次の各号に示すとおりとする。

一 センターに所属する研究者の場合

国立精神・神経医療研究センター職務発明規程（平成22年規程第79号）の定めるところとする。

二 第一号以外の場合

この研究事業を行った結果、発明等（発明、考案、意匠）の創作が得られ、かつ特許権等の知的財産権を得た場合には、総長に報告しなければならない。なお、取得した特許権等の権利の行使は、精神・神経疾患研究開発費委託契約書の定めるところとする。

(研究成果の公表)

第10条の2 この研究事業の成果を発表または公開若しくは公表（以下、公表等という。）する場合は、遅滞なく総長に通知しなければならない。ただし公表等をする場合には、精神・神経疾患研究開発費委託契約の定めるところとし、また、当該研究成果がこの研究開発費による成果である旨を明記しなければならない。

(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
- 4 平成26年4月1日一部改正
- 5 平成26年8月5日一部改正

5. 平成26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
楠 進	近畿大学医学部神経内科 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
佐藤美幸	厚生労働省医政局医療経営支援課長
田原克志	厚生労働省健康局疾病対策課長
富澤一郎	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26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)
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 副院長 中込 和幸	28,000	平成27年 3月	10
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	21,000	"	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	16,000	"	7
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	17,000	"	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	25,000	"	13
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	17,000	"	11
24-8	精神・神経疾患等のバイオリソース・レポジトリーの診療及び研究における有効活用に関する研究	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	16,000	"	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	25,000	"	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	23,000	"	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	20,000	"	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 小児神経診療部 医長 中川 栄二	15,000	"	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	12,000	"	18
25-5	筋ジストロフィーモデル動物を用いた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	43,000	"	18

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)
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	19,000	平成28年 3月	8
25-7	神経・精神疾患の研究資源蓄積・活用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 臨床検査部 医長 齊藤 祐子	30,000	平成27年 3月	23
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	11,000	〃	3
26-1	自閉症スペクトラム障害の最適予後のための早期介入に関する研究	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	12,000	平成29年 3月	6
26-2	睡眠医療プラットフォームPASMを用いて実施する臨床研究ネットワーク、運用システム、リソース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	17,000	〃	12
26-3	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	14,000	平成27年 3月	8
26-4	心身症・摂食障害の研究ネットワーク拠点整備と治療プログラムの開発	精神保健研究所 心身医学研究部 室長 安藤 哲也	10,000	平成29年 3月	8
26-5	精神科デイケアから地域への早期移行に関する支援モデル構築と評価	精神保健研究所 社会復帰研究部 部長 伊藤 順一郎	15,000	〃	5
26-6	筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備	病院 小児神経診療部 医長 小牧 宏文	52,000	〃	21
26-7	国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究	TMC 早期・探索的臨床試験室 室長 木村 円	37,000	〃	17
26-8	筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療開発研究	神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野 一三	50,000	〃	19
26-9	霊長類・げっ歯類自閉症様モデル動物による自閉症の生物学的メカニズム検討と、診断・治療へのアプローチ	神経研究所 微細構造研究部 部長 一戸 紀孝	15,000	〃	7
26-10	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
26-11	霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究	神経研究所 モデル動物開発研究部 部長 関 和彦	23,000	〃	3
(30) 研究課題			629,000		307

---

(独)国立<sup>精神</sup><sub>神経</sub>医療研究センター神経研究所年報  
第29号 (通号37号) 平成26年度

発行 平成27年3月31日  
発行者 高坂新一  
編集者 木村英雄  
印刷 ナカバヤシ株式会社

---

(独)国立<sup>精神</sup><sub>神経</sub>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

---