

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 30 号 (通卷 38 号)

平成 27 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—2015—

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 30 号 (通卷 38 号)

平成 27 年度



国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 平成28年3月16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 27 年度神経研究所構成員 (表 2) | 4 |
| 4. 平成 27 年度神経研究所セミナー及び講演会 (表 3) | 10 |
| 5. 平成 27 年度神経研究所研究発表会 (第 37 回) | 12 |
| II. 研究業績 | |
| 1. 疾病研究第一部 | 17 |
| 2. 疾病研究第二部 | 38 |
| 3. 疾病研究第三部 | 50 |
| 4. 疾病研究第四部 | 61 |
| 5. 疾病研究第五部 | 71 |
| 6. 疾病研究第六部 | 77 |
| 7. 疾病研究第七部 | 82 |
| 8. 病態生化学研究部 | 86 |
| 9. 微細構造研究部 | 93 |
| 10. 免疫研究部 | 99 |
| 11. 神経薬理研究部 | 113 |
| 12. 遺伝子疾患治療研究部 | 119 |
| 13. モデル動物開発研究部 | 136 |
| 14. 実験動物管理室 | 143 |
| 15. 霊長類管理室 | 145 |
| 15. ラジオアイソトープ管理室 | 147 |
| III. 委員会 | 149 |
| 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 | 155 |
| 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 | 157 |
| 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 | 158 |
| 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・外来研究補助員に関する内規 | 159 |
| 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 | 160 |
| 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 | 162 |
| 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 | 163 |
| 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 | 164 |
| 3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得 | 165 |
| 4. 精神・神経疾患研究開発費取扱規程 | 166 |
| 5. 平成 27 年度精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員名簿 | 169 |
| 6. 平成 27 年度精神・神経疾患研究開発費研究事業 | 170 |

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県市川市にある国立精神衛生研究所と合併、国立がんセンターと国立循環器センターに続く第 3 の国立高度専門医療センターとして国立精神・神経センター (National Center of Neurology and Psychiatry: NCNP) に改組された。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。更に、平成 27 年 4 月からは国立研究開発法人化された。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ん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。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きたが、国立研究開発法人として新たに設定された 6 年間の中期目標の達成が求められる。神経研究所は病院、IBIC, TMC, MGC, CBT と施設横断的に連携・協力体制を強化し、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 8000㎡の本館、約 4000㎡の 2 号館、約 3000㎡の実験動物研究施設の 3 棟から成っていたが、平成 12 年度には約 1800㎡の中型実験動物研究施設が新築されるとともに、ゲノム解析センターが開設され、分子・細胞生物学的研究の基盤が拡大した。平成 15 年度からは実験動物研究施設および霊長類飼育研究施設の機能強化を目的とし、中型実験動物棟の増改築が行なわれ、総合実験動物棟として生まれ変わった。さらに、平成 16 年度には精神保健研究所の移転のため新しい研究所 3 号館が建設された。また小型実験動物棟の老朽化に伴い、一昨年度には遺伝子改変動物などを用いた前臨床研究を行なうための新小型実験動物棟が建設され、更に、PET、サイクロトロンが配置される実験動物画像解析施設も完成した。これにより精神・神経・筋・発達障害にかかわる疾患を様々な研究手法を用いた学際的な研究の遂行がこれまで以上に可能となり、世界に類をみないスケールの大きい研究所となっている。

3. 研究所の組織

神経研究所は所長 1 名、研究職 48 名から成り、14 部 36 室及び実験動物管理室、霊長類管理室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、平成 25 年度からは東京農工大学、平成 27 年度からは東邦大学理学部との連携大

学院制度が開始されている。

このように本研究所は若手研究者の教育の場ともなっており、国内のみならずアメリカ、ドイツ、フランス、中国、韓国、フィリピンなど諸外国からの留学生（研究員）も受け入れている。また、ジョンスホプキンス大学、マックスプランク研究所、ピエール・マリー・キューリー大学、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 Oxidative stress-dependent phosphorylation activates ZNRF1 to induce neuronal/axonal degeneration. *J. Cell Biol.* 2015 Nov 23;211(4):881-96. (疾病研究第五部)、優秀論文賞に Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the organismal level. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 May 12;112(19) E2497-E2506. (疾病研究第四部)、Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation. *Nat Commun.* 2015 Oct 5;6:8437. (免疫研究部) 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「非小胞輸送型オートファジーの機能の解明」(疾病研究第四部)、優秀口演発表賞に「Oxidative stress-dependent phosphorylation activates the E3 ubiquitin ligase ZNRF1 to induce neuronal apoptosis and axon degeneration」(疾病研究第五部) 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。

平成 28 年 3 月

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
所 長 武田 伸一

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27年度の計

| | 職名 | 神経研究所 |
|-----|-------|-------|
| 定員 | 所長 | 1 |
| | 部長 | 9 |
| | 管理室長 | 1 |
| | 室長 | 30 |
| | 研究員 | 0 |
| | 小計 | 41 |
| 非常勤 | 流動研究員 | 34 |
| | その他 | 97 |
| | 小計 | 131 |
| 合計 | | 172 |

3. 平成27年度 神経研究所構成員 (表2)

| 部 | 長 | 室 | 長 | 併任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研究費研究補助員 | 科研究費事務助手 | ○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 | 南 成祐 大矢 肇 石山 昭彦 Lee, Jongmok (28.3.1～) | 作田 亮一 平澤 重理 村上 信行 杉江 和馬 桑名 正隆 鈴木 重明 村上 てるみ 曾根 翠 (～28.3.31) 高橋 正紀 原 雄二 林 由起子 中森 雅之 | 西川 敦子 宮川 美保 (27.4.1～) 松田 知栄 (27.4.1～ 27.11.30) | 金子 加奈子 久瀨 友里子 小島 依子 (～27.8.31) ○吉田 里美 ○小田 あゆみ ○國本 博子 (～27.2.29) ○石川 桂子 (～27.12.14) ○中村 寿良 (28.1.4～) | 岩沢 和 ○小林 朝美 (～27.5.30) ○藤野 理美子 (27.5.1～) | ○センター研究補助員 センター研究助手 | ○石崎 律子 ○松山 望未 ○久野 かほる ○小川 恵 ○角野 千鶴 ○伏見 菜帆 (27.4.1～) ○宮崎 千賀子 (27.4.1～) ○荒井 麻美 (27.5.1～) | ○研究見習生 遠藤 ゆかり (～28.3.31) 源中 耕平 (～28.3.31) 杉浦 智子 (～28.3.31) 小穴 康介 (～28.3.31) Tanboon, Jantima (～28.3.31) Lee, Jongmok (～28.2.29) Shin, Je-Young (～27.9.28) Termglinchan, Thanee (～27.6.30) 大久保 真理子 (27.4.1～) 高山 和子 館澤 薫 大熊 彩 漆葉 章典 Zhu, Wenhua 浅田 (松田) 知栄 (27.12.15～) 栗野 宏之 | | | | |
| 疾病研究第二部 後藤 雄一(併任) | 伊藤 雅之 井上 健 | 稲垣 真澄 小牧 宏文 中川 栄二 肥田 昌子 齋藤 貴志 太田 英伸 竹下 総里 杉本 立夏 北村 真告 | 中田 和人 水口 雅 三牧 正和 松島 雄一 | 大森 哲子 北澤 彩子 横田 睦美 (～27.9.30) | 畠山 英之 李 珩 中村 祥子 (～27.9.30) 横田 睦美 (27.10.1～) ○川相 みずえ ○中村 葵子 ○代 紅梅 ○酒澤 絢子 ○武井 淳子 | ○中原 敦子 (～27.12.31) ○後藤 智子 (～27.12.31) | ○大科 京子 ○渡野 由枝 ○中村 美智代 | 赤松 智久 榎原 崇文 青天日 信 中川 真智子 白川 由佳 花井 彩江 小野 泰葉 水口 雄貴 和賀 央子 秋山 千枝子 渡邊 莊子 青木 良則 坂井 千香 (27.4.15～) 北見 欣一 (27.5.1～) 宮崎 美知代 (27.6.1～) 田中 美彦 (28.1.13～) | | | | | |

| 部 | 長 | 室長 | 併任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研究員 ○科研究補助員 | 科研究助手 ○科研究事務助手 | ○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 | 昭部 功太郎 太田 深秀 盤谷 和広 (27.4.1 ~) | 尾関 祐二 古田 都 千葉 秀一 (~28.3.31) 藤山 大明 沼川 忠広 安達 直樹 (27.5.1 ~) 佐藤 隆 (28.3.1 ~) | 三島 和夫 堀 弘明 | 相澤 惠美子 古賀 賢恵 小川 眞太郎 (27.4.1 ~) 小倉 淳 (27.4.1 ~) 堀田 千明 (~27.6.30) | 石田 一希 (27.4.1 ~) 吉村 文 (27.8.1 ~) ○大部 聡子 (~27.8.19) ○吉田 冬子 ○松尾 淳子 ○長島 杏那 (~28.3.31) ○朽木 友紀恵 ○飯島 賀美子 (27.10.1 ~) 石渡 小百合 (27.4.1 ~27.9.30) 若林 千里 (~28.1.31) | ○研究費研究助手 ○科研究事務助手 | ○センター研究補助員 センター研究助手 ○平石 萌子 | 五十嵐 慈子 | | 寺石 俊哉 (~28.3.31) Tikhonova Maria Alexandrovna (27.10.22 ~) 高麻 秀織 (27.11.1 ~28.3.31) | 二宮 碧 加藤 美恵 小川 麻美 秀瀬 真輔 緑川 哲哉 (~28.3.31) 堀内 隆裕 (~28.3.31) 五味 千帆 (~28.3.31) 丸本 裕子 (~28.3.31) 及川 里奈 (~28.3.31) 田中 祐樹 (~28.3.31) 小高 陽樹 (~28.3.31) Yoon Hyung Shin (27.4.1 ~) 芹澤 舞桜 (27.8.1 ~) 矢作 拓也 (27.8.1 ~) 平地 徹 (27.9.1 ~27.10.31) 立石 洋 (27.9.1 ~27.10.31) 石渡 小百合 (27.10.1 ~) 若林 千里 (28.2.1 ~) 小坂 颯 (28.3.1 ~) 増田 悠斗 (28.3.1 ~) 渡邊 彩歌 (28.3.1 ~) ○土本 瑠子 (27.11.1 ~) | ○研究見習生 山田 美佐 神松 文子 後藤 章子 古田 晶子 藤原 悠紀 石黒 太郎 川添 僚也 長谷 勝徳 大和 滋 武内 徹秀 ホビエル ヘレナ 明子 |
| 疾病研究第四部 和田 圭司(併任) | 関口 正幸 永井 森隆 (~27.12.31) 株田 智弘 | 金子 尚弘 佐竹 渉 永井 義隆 (28.1.1 ~) | 正彦 美穂 光彦 元 頌宣 智文 洋平 向井 哲也 安藤 勇二 齋藤 | 小田桐 紗織 高橋 昌幸 (~27.8.31) | 上山 盛夫 山田 大輔 皆川 栄子 如中 悠佑 (~27.5.31) 鈴木 マリ (~27.12.31) ○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○益子原 紘子 ○鈴木 恵里 | 村上 美和子 | ○和田 恵津子 志織 昌子 原 佳子 三田 幸子 | | ルーベンエルハミラン (27.7.15 ~27.8.13) | | | |

| 部 長 | 室 長 | 兼任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研費研究員 ○科研費研究補助員 | 科研費研究助手 ○科研費事務助手 | ○センター研究補助員 センター研究助手 | 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 |
|----------------------|------------------------|-------|--|-------------------------|--|---------------------|------------------------|----------|-------|---------------|--|
| | | | | | 株田 千華 ○中村 泰子 ○赤川 裕美 (27.5.1～) | | | | | | 紺谷 千穂 鈴木 聡史 Conitu Yvionca Raluca 相澤 修 藤掛 伸宏 後藤 玲央 早田 咲伸 孫 英傑 金井 雅裕 滝澤 歩武 (~27.12.31) 山本 あかね 畑中 悠佑 (27.6.1～) 高橋 昌幸 (27.9.1～) 加藤 理枝子 (27.9.15～) 鈴木 マリ (28.1.1～) 富永 藍 (28.1.26～) ○安藤 祐子 ○赤木 希衣 ○溝口 由丸 (27.6.9～27.11.30) ○染谷 拓郎 (27.9.28～27.11.20) |
| 疾病研究第五部 荒木 敏之 | 長野 清一 若月 修二 | 高橋 祐二 | 辻野 精一 渡邊 将平 | 徳永 賢治 加門 正義 氏家 悠佳 | 高橋 陽子 ○古野 暁子 | 柴田 恵 | ○島崎 由美子 深井 幸子 | | | | 齋藤 文典 川岸 理紗 植松 有里佳 ○佐藤 ふみ |
| 疾病研究第六部 山村 隆 (兼任) | 荒木 亘 井上 高良 大木 伸司 | | | 田之頭 大輔 平賀 孔 | 井上 由紀子 ○浅見 淳子 | | | | | | 荒木 由美子 磯田 直美 山本 詞子 (27.7.1～) |
| 疾病研究第七部 本田 学 | 花川 隆 (兼任) 山下 祐一 | 加藤 孝一 | 宇川 義一 片桐 祥雅 花島 律子 宮本 順 八木 瑠子 田中 悠志 森口 央基 | 上野 修 | | 土屋 由里子 | | 赤迫 こずえ | | | 北 佳保里 宿里 充穂 田中 智子 笠原 和美 上原 一将 堀 祐樹 倉重 宏樹 |

| 部 長 | 室 長 | 兼任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研費研究員 ○科研費研究補助員 | 科研費研究助手 ○科研費事務助手 | ○センター研究補助員 センター研究助手 | センター事務助手 | 訪問研究員 | 外来研究員 ○補助員 | 研究生 ○研究員見習生 |
|-------------------|--------------------------------------|--------------|---|--|--|--------------------------|------------------------|----------|-------|--|--|
| 病態生化学研究部 星野 幹雄 | 辻村 啓太 田谷 真一郎 林 崇 堀 啓 | | 河合 徳枝 仁科 工三 吉村 奈津江 井澤 淳 小泉 圭 幕内 充 阿部 十也 前川 督雄 (27.9.1～) | 有村 奈和子 大輪 智雄 江草 早紀 | 早瀬 ヨネ子 | 酒匂 潤子 菅野 幸江 坂本 亜沙美 | 高山 明美 | | | | 高澤 英嗣 緒方 洋輔 押山 千秋 伊原 尚樹 (27.4.30～) 松本 結 (28.1.4～) 菅井 智昭 (28.2.23～) ○金 南彦 (27.4.14～) ○金子 悠也 (27.10.27～) |
| 微細構造研究部 一戸 紀孝 | 藤井 秀太 鈴木 航 須藤 文和 (～28.1.31) | | 谷 利樹 川合 伸幸 肥後 剛康 小柴 満美子 阿部 央 黒谷 亨 | 佐々木 哲也 宮川 尚久 松田 真悟 | 中垣 慶子 佐柳 友規 安江 みゆき (27.10.1～) 坂野 拓 (～27.11.13) ○鈴木 貴子 (～27.9.30) | 真鍋 朋子 | 境 和久 土屋 明子 | 桑島 靖子 | | 三村 喬生 | 中沖 明子 益子 宏美 ○速水 琢 (27.10.27～) 安江 みゆき (～27.9.30) |
| 免疫研究部 山村 隆 | 大木 伸司 佐藤 和真郎 | 林 幼偉 荒木 学 | 佐藤 準一 田川 朝子 宮本 勝一 高橋 和也 尾上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子 千蕨 麻子 | 佐賀 亮子 門脇 淳 (27.8.1～) 能登 大介 (～27.7.31) 張 盛陽 (～27.10.31) | 水野 美歩 山口 広美 任海 千春 小澤 智子 中村 雅一 (～27.12.31) Benjamin, E. Raveney 張 盛陽 (27.11.1～) 門脇 淳 (～27.7.31) | | | | | ○古澤 雅子 ○石田 直子 ○竹尾 明子 ○寺本 昌子 (27.7.1～) ○古藤 千春 (27.10.1～) 中島 直子 (～27.5.31) 斎藤 寿江 (～27.4.30) 坂村 麻紀 (27.7.1～27.8.31) 平川 泰子 (～27.12.31) | 松岡 貴子 池口 亮太郎 木村 公俊 能登 大介 (27.8.1～) 小野 敏彦 (27.10.1～) 中村 雅一 (28.1.1～) |

| 部 | 長 | 室 | 長 | 兼任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研費研究員 ○科研費研究補助員 | 科研費研究助手 ○科研費事務助手 | ○センター研究補助員 センター研究助手 | 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 ○研究生 |
|-----------------------------|-------------------------|---------------|---|--|---|--|---------------------------|----------------------------------|---|---|---|---------------|---------------------|
| 遺伝子疾患治療 研究部 武田 伸一(兼任) | 今村 道博 鈴木 友子 青木 吉嗣 | 森 まどか 木村 円 | 石井 亜紀子 亀谷 修平 中村 明則 深田 崇一朗 横田 俊文 尾方 克久 廣實 真弓 越後庄 裕介 古庄 知己 小林 正典 岡田 尚巳 永田 哲也 鈴木 嘉晴 (27.8.1～) | 倉岡 慶季 Janek HYZEWICZ (～27.8.31) 成田 麻子 (27.10.1～) 谷端 淳 (～27.10.31) 宮武 正太 (27.11.1～) | 湯野 栄子 齊藤 崇 畑田 智 Janek HYZEWICZ (27.9.1～) 成田 麻子 (～27.9.30) 谷端 淳 (27.11.1～) 滝澤 歩武 (28.1.1～) | ○清水 基子 ○海老澤 洋子 ○藤本 真美 (28.1.1～) | ○中川 良子 ○森 智子 | Urs T.Ruegg (27.5.20～27.5.26) | 田中 克尚 渡辺 直樹 中川 慎一郎 中山 学 戸根 悠一郎 ○星野 久美 ○鈴木 良次 (～27.7.31) ○若松 俊史 (27.8.1～) | 有村 純暢 木村 公一 林地 のぞみ 弓削田 直子 三好 貞徳 江口 貴大 積田 奈々 喜納 裕典 岡田 浩典 笠原 優子 伊藤 尚基 細川 元晴 Teiva BEYLIER (28.1.4～) 木本 和希 (27.7.6～27.8.1) 七井 栄太郎 (27.7.6～27.8.1) | 小杉 亮人 佐藤 健太 秋元 望 Puentes Martinez Sandra Milena Sidikejiang Wupuer 窪田 慎治 (28.2.8～) | | |
| 神経薬理研究部 木村 英雄 | 北條 浩彦 滋谷 典広 | | 花岡 健二郎 平田 結喜緒 小池 伸 高橋 理貴 | 福岡 聖之 豊福 優希子 宮本 亮 | ○大島 淑子 (～27.8.31) | | ○木村 由佳 小林 さゆり 厚原 陵子 | | | | | | |
| モデル動物開発 研究部 岡 和彦 | 梅田 達也 大屋 知徹 | | 古江 秀昌 歌 大介 萩原 直道 中島 剛 井澤 淳 五味 裕章 武井 智彦 高山 祐介 藤原 祐治 井上 謙一 高田 昌彦 七戸 秀夫 伊藤 翔 青木 朋子 富岡 郁夫 高原 大輔 (27.9.1～) | Joachim Contais 佐々木 千香 Roland Philipp | 尾張 健介 小泉 昌司 野上 尚武 戸松 彩花 ○中谷 研寒 ○工藤 もまこ | | 田村 成表 三村 京子 | | | | | | |
| 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 | | | | | | |

| 部 長 | 室 長 | 併任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研費研究補助員 ○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 ○研究生 |
|---------|---|-------|-------|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|--------------------|-------|---------------|---------------------|
| 実験動物管理室 | 玉井 淑賢 (～27.12.31) 荒木 敏之 (28.1.1～28.1.31) 山本 和弘 (28.2.1～) | | | 吉村 文 (～27.7.31) | 山本 和弘 (～28.1.31) | | 伊達 真由美 干場 明希子 | | | | |
| 盛長新管理室 | 関 和彦 (幹) (～27.4.15) 齋藤 亮一 (27.4.16～) | | | | | | 岡村 幸江 | 平野 綾子 (27.4.1～) | | | |
| 所長室 | 馬場 公恵、須藤 文和 (28.2.1～) | | | | | | | | | | |

4. 平成27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 |
|-----------------------------|---|---|---------------------------------|
| H27.4.24 17:00～ 18:00 | Professor Brian Dean メルボルン大学精神医学講座教授 | Progress Toward Clinically Useful Biomarkers in Psychiatry 精神医学の臨床的に役に立つバイオマーカー開発に至る道筋 | 疾病研究第三部 部長 功刀 浩 室長 服部 功太郎 |
| H27.5.19 13:30～ 15:00 | Henry L. Paulson, MD, PhD University of Michigan Health System | Ubiquitin pathways in neurodegenerative diseases | 疾病研究第四部 室長 永井 義隆 |
| H27.6.10 9:00～ 18:00 | Richard Ransohoff (クレバランドクリニック) Christopher Linington (グラスゴー大学教授) Francisco J. Quintana (ハーバード医科大学准教授) Sammy Bedoui (メルボルン大学研究員) Voon Wee Yong (カルガリー大学教授) Bruno Gran (ノッチンガム大学教授) 鈴木 一博 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター准教授) 山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科教授) 七田 崇 (慶應義塾大学医学部講師) 中原 仁 (慶應義塾大学医学部助教) 錫村 明生 (偕行会城西病院神経疾患センターセンター長) 三宅 幸子 (順天堂大学医学部免疫学講座教授) 藤原 一男 (東北大学大学院医学系研究科教授) 新野 正明 (北海道医療センター臨床研究部部長) 村上 正晃 (北海道大学遺伝子病制御研究所教授) | NCNP 神経免疫国際シンポジウム | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.6.9 16:00～ 17:00 | クリストファー リニントン教授 グラスゴー大学 | 多発性硬化症における自己抗体の意義 | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.7.1 18:15～ 19:15 | シルバ・マルコヴィッチ・ブリーズ准教授 ノースカロライナ州立大学 | 多発性硬化症の患者検体を用いた免疫学的解析 | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.7.22 17:00～ 18:30 | Chris W. Turck 教授・木村昌由美先生 マックス・プランク精神医学研究所 | ストレス脆弱性マーカーとしての睡眠：動物モデルからの検証 | 疾病研究第3部 部長 功刀 浩 |
| H27.7.22 17:30～ 18:30 | オグレ・プトフスキー博士 ハーバード大学医学部 神経疾患センター | ミクログリアの疾患における分子的・機能的なシグネチャーの同定 | 免疫研究部 部長 山村 隆 |

4. 平成 27 年度 神経研究所セミナー及び講演会 (表 3)

| | | | |
|-------------------------------|--|--|-----------------------|
| H27.9.9 16:00～ 17:00 | Kanneboyina Nagaraju 博士 チルドレンナショナルメディカルセン ター | 筋ジストロフィー病態における toll like receptor の役割 | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H27.10.16 15:40～ 16:30 | Ferenc Gallyas 教授 ペイチ医科大学 | ポリADPリボースポリメラーゼ阻 害剤の変性性神経疾患への応用可能 性 | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.10.16 16:30～ 17:20 | ジョルト イレシュ 教授 | オミックスアプローチによる多発性 硬化症のトランスレーショナルリ サーチ | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.11.10. 16:30～ 17:30 | 加藤 洋一 准教授 | 繊毛形成を制御する新規分子：先天 異常の分子機構の解明へ | 疾病研究第 2 部 室長 伊藤 雅之 |
| H28.3.23 13:30～ 15:15 | David Reiss 司法精神科医 | 英国の司法精神医療の現状と今後の 課題 | 司法精神医学研究部 室長 河野稔明 |
| H28.3.16 17:00～ 18:00 | Osborne Almeida 先生 | Insights into determinants of mental healthspan | 精神研究所 所長 中込 和幸 |

○国際セミナー 13 件(講師 27名)

| 年月日 | 講師・所属 | 演題 | 担当 |
|--------------------------------------|---|--|------------------|
| H27.8.25 ～8.26 16:00～ 17:00 | 田中 義正先生 長崎大学 医歯薬学総合研究科 分子標的医学研究センター | アカデミア創薬と探索医療：PD1 と $\gamma\delta$ T 細胞 | 免疫研究部 部長 山村 隆 |
| H27.9.10 17:00～ 18:30 | 菅野 康太先生 麻布大学 獣医学部 伴侶動物学研究室 | マウス超音波音声コミュニケーション 解析 | 病態生化学研究部 |
| H27.9.15 17:00～ 18:30 | 川内 健史博士 先端医療センター研究所 慶應義塾大学 医学部生理学教室 | 増殖停止した神経細胞における細胞 周期関連分子の新機能 | 病態生化学研究部 |
| H27.10.30 17:00～ 18:30 | 下郡 智美博士 理化学研究所 脳科学総合研究セン ター | Early life experience change dendrite patterning and neuronal connectivity | 病態生化学研究部 |
| H27.10.21 16:00～ 17:00 | 篠原 恭介准教授 東京農工大学工学部生命工学科 | 体の中の流れを作る繊毛とその運動 を支える構造について | 遺伝子疾患治療研究部 |
| H27.11.19 17:00～ 18:30 | 掛川 渉博士 慶應義塾大学医学部生理学教室 | 分泌性補体ファミリー分子を介する小脳 シナプス回路形成・機能制御 | 病態生化学研究部 |
| H28.2.5 15:00～ 16:00 | 稲田 全規准教授 | 炎症から癌転移におけるプロスラグ ランジン E の役割 | 遺伝子疾患治療研究部 |
| H28.2.5 16:00～ 17:30 | 南 雅文教授 | 痛みによる負情動生成の神経機構 - 慢性疼痛とうつ病の接点 - | 疾病研究第 4 部 |

○所内セミナー 8 件 (講師 8 名)

平成 27 年度 (第 37 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

1 日目 平成 28 年 3 月 15 日 (火)

13:00 ~ 13:05 開会の辞

13:05 ~ 13:10 趣旨説明、事務連絡、審査方法・賞の説明

座長

13:10 ~ 13:30 1. 横田 陸美 (疾病研究第二部)

山村先生

13:30 ~ 13:50 2. 木村 由佳 (神経薬理研究部)

13:50 ~ 14:10 3. 井上 (上野) 由紀子 (疾病研究第六部 2)

14:10 ~ 14:30 4. 田谷 真一郎 (病態生化学研究部)

後藤先生

14:30 ~ 14:50 5. 若月 修二 (疾病研究第五部)

14:50 ~ 15:10 6. Ben Raveney (免疫研究部)

休憩

15:20 ~ 15:40 7. 濱中 耕平 (疾病研究第一部)

星野先生

15:40 ~ 16:00 8. 伊藤 尚基 (遺伝子疾患治療研究部)

16:00 ~ 16:20 9. 松坂 恭成 (RI 研究施設)

16:20 ~ 16:40 10. 山田 大輔 (疾病研究第四部)

木村先生

16:40 ~ 17:00 11. 佐々木 哲也 (微細構造研究部)

17:00 ~ 17:20 12. 戸松 彩花 (モデル動物開発研究部)

休憩

17:30 ~ 17:50 13. 長野 清一 (疾病研究第五部)

本田先生

17:50 ~ 18:10 14. 門脇 淳 (免疫研究部)

2 日目 平成 28 年 3 月 16 日 (水)

8:30 ~ 8:50 15. 田ノ頭 大輔 (疾病研究第六部 1)

一戸先生

8:50 ~ 9:10 16. 藤原 悠紀 (疾病研究第四部)

9:10 ~ 9:30 17. 斎藤 崇 (遺伝子疾患治療研究部)

関 先生

9:30 ~ 9:50 18. Wenhua ZHU (疾病研究第一部)

集合写真撮影

10:15 ~ 10:35 19. 小川 真太郎 (疾病研究第三部)

荒木先生

10:35 ~ 10:55 20. 太田 深秀 (動物画像解析施設)

10:55 ~ 11:15 21. 松田 真悟 (微細構造研究部)

功刀先生

11:15 ~ 11:35 22. 山下 祐一 (疾病研究第七部)

休憩

11:45 ~ 12:25 特別講演 服部 正平先生

山村先生

12:25 ~ 12:45 表彰式・閉会の辞 武田所長

《1日目 平成28年3月15日》

13:00～13:05 開会の辞 国立精神・神経医療研究センター 理事長 樋口輝彦

13:05～13:10 趣旨説明、事務連絡、審査方法・賞の説明
免疫研究部 山村 隆

13:10～13:30 横田 睦美 (疾病研究第二部)

ミトコンドリア機能異常は細胞初期化／分化を強く阻害する

13:30～13:50 木村 由佳 (神経薬理研究部)

Identification of H₂S₃ and H₂S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the brain

13:50～14:10 井上(上野) 由紀子 (疾病研究第六部2)

CRISPR/Cas9 ゲノム編集による遺伝子改変マウスの作出
－ 所内共同研究技術基盤の確立 －

14:10～14:30 田谷 真一郎 (病態生化学研究部)

てんかん発症脆弱性因子 DSCAML1 変異体の解析

14:30～14:50 若月 修二 (疾病研究第五部)

Oxidative stress-dependent phosphorylation activates the E3 ubiquitin ligase ZNRF1 to induce neuronal apoptosis and axon degeneration

14:50～15:10 Ben Raveney (免疫研究部)

Identification of Eomes-expressing T helper cells as an essential pathogenic factor in chronic neuroinflammation

15:10～15:20 休憩

15:20～15:40 濱中 耕平 (疾病研究第一部)
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症の遺伝学的研究

15:40 ~ 16:00 伊藤 尚基 (遺伝子疾患治療研究部)

より未分化な筋衛星細胞集団の解析に基づいた骨格筋前駆細胞誘導法の開発

16:00 ~ 16:20 松坂 恭成 (RI 研究施設)

筋特異的マイクロ RNAs の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) モデルマウスにおける筋再生および脳神経細胞における機能解析

16:20 ~ 16:40 山田 大輔 (疾病研究第四部)

情動を制御する生体システムの理解を目指した研究
～薬物・食物から脳-他臓器連関まで～

16:40 ~ 17:00 佐々木 哲也 (微細構造研究部)

バルプロ酸投与自閉症様モデルマーマーモセットの遺伝子発現解析

17:00 ~ 17:20 戸松 彩花 (モデル動物開発研究部)

ヒトの手指運動の独立性に関わる脳活動

17:20 ~ 17:30 休憩

17:30 ~ 17:50 長野 清一 (疾病研究第五部)

TDP-43 はリボソーム蛋白質 mRNA を軸索内に輸送する

17:50 ~ 18:10 門脇 淳 (免疫研究部)

Gut environment favors the generation of myelin reactive T cells with unique regulatory functions

《2日目 平成 28 年 3 月 16 日》

8:30 ~ 8:50 田ノ頭 大輔 (疾病研究第六部 1)

アミロイドβオリゴマーによる神経細胞毒性の可逆性

8:50 ~ 9:10 藤原 悠紀 (疾病研究第四部)

非小胞輸送型オートファジーの機能の解明

9:10 ~ 9:30 斎藤 崇 (遺伝子疾患治療研究部)

Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ薬の早期探索的臨床試験

9:30 ~ 9:50 Wenhua ZHU (疾病研究第一部)

Next-generation sequencing revealed copy number variations in GNE myopathy

9:50 ~ 10:15 集合写真撮影

10:15 ~ 10:35 小川 眞太郎 (疾病研究第三部)

うつ病におけるアミノ酸関連分子の解析

10:35 ~ 10:55 太田 深秀 (動物画像解析施設)

動物用 PET を用いた疾患モデル動物の研究

10:55 ~ 11:15 松田 真悟 (微細構造研究部)

恐怖消去トレーニングに伴う神経活性変動の性差

11:15 ~ 11:35 山下 祐一 (疾病研究第七部)

音響情報をもちいた精神・神経疾患に対する非薬物療法の開発に向けた基礎的および臨床的検討

11:35 ~ 11:45 休憩

11:45 ~ 12:25 特別講演 服部 正平先生
(早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科・教授)

ヒト腸内マイクロバイオームの生態と機能

12:25 ~ 12:45 表彰式 神経研究所長 武田伸一
閉会の辞

【ポスターセッション】 研究活動報告

- ・ 疾病研究第一部
- ・ 疾病研究第二部
- ・ 疾病研究第三部
- ・ 疾病研究第四部
- ・ 疾病研究第五部
- ・ 疾病研究第六部
- ・ 疾病研究第七部
- ・ 病態生化学研究部
- ・ 微細構造研究部
- ・ 遺伝子疾患治療研究部
- ・ 免疫研究部
- ・ 神経薬理研究部
- ・ モデル動物開発研究部
- ・ 霊長類動物研究施設
- ・ 小型動物研究施設
- ・ RI 研究施設
- ・ 動物画像解析施設

ポスターセッション；3/15（火）19:45～20:15

於；八王子セミナーハウス 講堂内

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のものが多く、我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作製したものを含む）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, Jongmok LEE |
| (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, 林由起子, 原 雄二, 平澤理恵, 村上てるみ, 村上信行 |
| (流動研究員) | 西川敦子, 松田知栄 (~ 27.11.30), 宮川美保 |
| (科研費研究員) | 金子加奈子, 久禮友里子, 小島依子 (~ 27.8.31) |
| (科研費研究補助員) | 石川桂子 (~ 27.12.14), 小田あゆみ, 国本博子 (~ 28.2.29), 中村寿良 (28.1.4 ~), 吉田里美 |
| (科研費研究助手) | 岩沢 和 |
| (科研費事務助手) | 藤野恵美子 (27.5.1 ~), 小林朝美 (~ 27.6.30) |
| (外来研究補助員) | 小川 恵, 久野かほる, 荒井麻美 (27.5.11 ~), 石崎律子, 角野千鶴, 伏見菜帆, 松山望未, 宮崎千賀子 |
| (研究生) | 栗野宏之, 漆葉章典, 遠藤ゆかり, 小穴康介, 大久保真理子, 大熊 彩, 杉浦智子, 高山和子, 館澤 薫, 濱中耕平, 松田知栄 (27.12.15 ~), Je-Young SHIN (~ 27.9.28), Jantima TANBOON, Thanet TERMGLINCHAN (~ 27.6.30), 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、GNE ミオパチー患者細胞ではシアル化が低下していること、この低シアル化は GNE 代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。さらに、世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的に GNE ミオパチーの症状を再現するモデルマウスの作製に成功し、シアル酸欠乏が DMRV の原因であること、さらには、シアル酸投与が GNE ミオパチー治療に有用であることを示してきた。この結果に基づき、東北大学病院において第 1 相試験が行われるに至った。また米国・イスラエルにおいては第 II 相試験が行われ、その効果が示された。この結果を受け、2016 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

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。AMED 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。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、サザンブ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 を日本で初めて見いだした。60% の患者では、既報告の *SMCHDI* 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、更なる解析を行っている。

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、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 年間で 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・シークエンス解析を行っている。さらに上記の次世代シークエ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。

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) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, Kimura E, Goto J, Yonemoto N, Aoki M, Nishino I, Oya Y, Murata M: Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy. Muscle Nerve. 53(3): 394-401, Mar, 2016 [Epub Jan 2016]
- 2) Hamanaka K, Inami I, Wada T, Mitsuhashi S, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Muscle from a 20-week-old myotubular myopathy fetus is not myotubular. Neuromuscul Disord. 26(3): 234-235, Mar, 2016 [Epub Dec 2015]
- 3) Liang WC, Chou PC, Hung CC, Su YN, Kan TM, Chen WZ, Hayashi YK, Nishino I, Jong YJ: Probable high prevalence of limb-girdle muscular dystrophy type 2D in Taiwan. J Neurol Sci. 362 (2016): 304-308, Mar, 2016 [Epub Feb 2016]
- 4) Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, Adachi H, Adams CM, Adams PD, Adeli K, Adihetty PJ, Adler SG, Agam G, Agarwal R,

Aghi MK, Agnello M, Agostinis P, Aguilar PV, Aguirre-Ghiso J, Airoidi EM, Ait-Si-Ali S, Akematsu T, Akporiaye ET, Al-Rubeai M, Albaiceta GM, Albanese C, Albani D, Albert ML, Aldudo J, Algül H, Alirezai M, Alloza I, Almasan A, Almonte-Beceril M, Alnemri ES, Alonso C, Altan-Bonnet N, Altieri DC, Alvarez S, Alvarez-Erviti L, Alves S, Amadoro G, Amano A, Amantini C, Ambrosio S, Amelio I, Amer AO, Amessou M, Amon A, An Z, Anania FA, Andersen SU, Andley UP, Andreadi CK, Andrieu-Abadie N, Anel A, Ann DK, Anoopkumar-Dukie S, Antonioli M, Aoki H, Apostolova N, Aquila S, Aquilano K, Araki K, Arama E, Aranda A, Araya J, Arcaro A, Arias E, Arimoto H, Ariosa AR, Armstrong JL, Arnould T, Arsov I, Asanuma K, Askanas V, Asselin E, Atarashi R, Atherton SS, Atkin JD, Attardi LD, Auburger P, Auburger G, Aurelian L, Autelli R, Avagliano L, Avantaggiati ML, Avrahami L, Awale S, Azad N, Bachetti T, Backer JM, Bae DH, Bae JS, Bae ON, Bae SH, Baehrecke EH, Baek SH, Baghdiguian S, Bagniewska-Zadworna A, Bai H, Bai J, Bai XY, Bailly Y, Balaji KN, Balduini W, Ballabio A, Balzan R, Banerjee R, Bánhegyi G, Bao H, Barbeau B, Barrachina MD, Barreiro E, Bartel B, Bartolomé A, Bassham DC, Bassi MT, Bast RC Jr, Basu A, Batista MT, Batoko H, Battino M, Bauckman K, Baumgarner BL, Bayer KU, Beale R, Beaulieu JF, Beck GR Jr, Becker C, Beckham JD, Bédard PA, Bednarski PJ, Begley TJ, Behl C, Behrends C, Behrens GM, Behrns KE, Bejarano E, Belaid A, Belleudi F, Bénard G, Berchem G, Bergamaschi D, Bergami M, Berkhout B, Berliocchi L, Bernard A, Bernard M, Bernassola F, Bertolotti A, Bess AS, Besteiro S, Bettuzzi S, Bhalla S, Bhattacharyya S, Bhutia SK, Biagosch C, Bianchi MW, Biard-Piechaczyk M, Billes V, Bincoletto C, Bingol B, Bird SW, Bitoun M, Bjedov I, Blackstone C, Blanc L, Blanco GA, Blomhoff HK, Boada-Romero E, Böckler S, Boes M, Boesze-Battaglia K, Boise LH, Bolino A, Boman A, Bonaldo P, Bordi M, Bosch J, Botana LM, Botti J, Bou G, Bouché M, Bouchecareilh M, Boucher MJ, Boulton ME, Bouret SG, Boya P, Boyer-Guittaut M, Bozhkov PV, Brady N, Braga VM, Brancolini C, Braus GH, Bravo-San Pedro JM, Brennan LA, Bresnick EH, Brest P, Bridges D, Bringer MA, Brini M, Brito GC, Brodin B, Brookes PS, Brown EJ, Brown K, Broxmeyer HE, Bruhat A, Brum PC, Brumell JH, Brunetti-Pierri N, Bryson-Richardson RJ, Buch S, Buchan AM, Budak H, Bulavin DV, Bultman SJ, Bultynck G, Bumbasirevic V, Burelle Y, Burke RE, Burmeister M, Bütikofer P, Caberlotto L, Cadwell K, Cahova M, Cai D, Cai J, Cai Q, Calatayud S, Camougrand N, Campanella M, Campbell GR, Campbell M, Campello S, Candau R, Caniggia I, Cantoni L, Cao L, Caplan AB, Caraglia M, Cardinali C, Cardoso SM, Carew JS, Carleton LA, Carlin CR, Carloni S, Carlsson SR, Carmona-Gutierrez D, Carneiro LA, Carnevali O, Carra S, Carrier A, Carroll B, Casas C, Casas J, Cassinelli G, Castets P, Castro-Obregon S, Cavallini G, Ceccherini I, Cecconi F, Cederbaum AI, Ceña V, Cenci S, Cerella C, Cervia D, Cetrullo S, Chaachouay H, Chae HJ, Chagin AS, Chai CY, Chakrabarti G, Chamilos G, Chan EY, Chan MT, Chandra D, Chandra P, Chang CP, Chang RC, Chang TY, Chatham JC, Chatterjee S, Chauhan S, Che Y, Cheetham ME, Cheluvappa R, Chen CJ, Chen G, Chen GC, Chen G, Chen H, Chen JW, Chen JK, Chen M, Chen M, Chen P, Chen Q, Chen Q, Chen SD, Chen S, Chen SS, Chen W, Chen WJ, Chen WQ, Chen W, Chen X, Chen YH, Chen YG, Chen Y, Chen Y, Chen Y, Chen YJ, Chen YQ, Chen Y, Chen Z, Chen Z, Cheng A, Cheng CH, Cheng H, Cheong H, Cherry S, Chesney J, Cheung CH, Chevet E, Chi

HC, Chi SG, Chiacchiera F, Chiang HL, Chiarelli R, Chiariello M, Chieppa M, Chin LS, Chiong M, Chiu GN, Cho DH, Cho SG, Cho WC, Cho YY, Cho YS, Choi AM, Choi EJ, Choi EK, Choi J, Choi ME, Choi SI, Chou TF, Chouaib S, Choubey D, Choubey V, Chow KC, Chowdhury K, Chu CT, Chuang TH, Chun T, Chung H, Chung T, Chung YL, Chwae YJ, Cianfanelli V, Ciarcia R, Ciecchomska IA, Ciriolo MR, Cirone M, Claerhout S, Clague MJ, Clària J, Clarke PG, Clarke R, Clementi E, Cleyrat C, Cnop M, Coccia EM, Cocco T, Codogno P, Coers J, Cohen EE, Colecchia D, Coletto L, Coll NS, Colucci-Guyon E, Comincini S, Condello M, Cook KL, Coombs GH, Cooper CD, Cooper JM, Coppens I, Corasaniti MT, Corazzari M, Corbalan R, Corcelle-Termeau E, Cordero MD, Corral-Ramos C, Corti O, Cossarizza A, Costelli P, Costes S, Cotman SL, Coto-Montes A, Cottet S, Couve E, Covey LR, Cowart LA, Cox JS, Coxon FP, Coyne CB, Cragg MS, Craven RJ, Crepaldi T, Crespo JL, Criollo A, Crippa V, Cruz MT, Cuervo AM, Cuezva JM, Cui T, Cutillas PR, Czaja MJ, Czyzyk-Krzeska MF, Dagda RK, Dahmen U, Dai C, Dai W, Dai Y, Dalby KN, Dalla Valle L, Dalmaso G, D'Amelio M, Damme M, Darfeuille-Michaud A, Dargemont C, Darley-Usmar VM, Dasarathy S, Dasgupta B, Dash S, Dass CR, Davey HM, Davids LM, Dávila D, Davis RJ, Dawson TM, Dawson VL, Daza P, de Belleruche J, de Figueiredo P, de Figueiredo RC, de la Fuente J, De Martino L, De Matteis A, De Meyer GR, De Milito A, De Santi M, de Souza W, De Tata V, De Zio D, Debnath J, Dechant R, Decuypere JP, Deegan S, Dehay B, Del Bello B, Del Re DP, Delage-Mourroux R, Delbridge LM, Deldicque L, Delorme-Axford E, Deng Y, Dengjel J, Denizot M, Dent P, Der CJ, Deretic V, Derrien B, Deutsch E, Devarenne TP, Devenish RJ, Di Bartolomeo S, Di Daniele N, Di Domenico F, Di Nardo A, Di Paola S, Di Pietro A, Di Renzo L, DiAntonio A, Díaz-Araya G, Díaz-Laviada I, Diaz-Meco MT, Diaz-Nido J, Dickey CA, Dickson RC, Diederich M, Digard P, Dikic I, Dinesh-Kumar SP, Ding C, Ding WX, Ding Z, Dini L, Distler JH, Diwan A, Djavaheri-Mergny M, Dmytruk K, Dobson RC, Doetsch V, Dokladny K, Dokudovskaya S, Donadelli M, Dong XC, Dong X, Dong Z, Donohue TM Jr, Doran KS, D'Orazi G, Dorn GW 2nd, Dosenko V, Dridi S, Drucker L, Du J, Du LL, Du L, du Toit A, Dua P, Duan L, Duann P, Dubey VK, Duchen MR, Duchosal MA, Duez H, Dugail I, Dumit VI, Duncan MC, Dunlop EA, Dunn WA Jr, Dupont N, Dupuis L, Durán RV, Durcan TM, Duvezin-Caubet S, Duvvuri U, Eapen V, Ebrahimi-Fakhari D, Echard A, Eckhart L, Edelstein CL, Edinger AL, Eichinger L, Eisenberg T, Eisenberg-Lerner A, Eissa NT, El-Deiry WS, El-Khoury V, Elazar Z, Eldar-Finkelmann H, Elliott CJ, Emanuele E, Emmenegger U, Engedal N, Engelbrecht AM, Engelender S, Enserink JM, Erdmann R, Erenpreisa J, Eri R, Eriksen JL, Erman A, Escalante R, Eskelinen EL, Espert L, Esteban-Martínez L, Evans TJ, Fabri M, Fabrias G, Fabrizi C, Facchiano A, Færgeman NJ, Faggioni A, Fairlie WD, Fan C, Fan D, Fan J, Fang S, Fanto M, Fanzani A, Farkas T, Faure M, Favier FB, Fearnhead H, Federici M, Fei E, Felizardo TC, Feng H, Feng Y, Feng Y, Ferguson TA, Fernández ÁF, Fernandez-Barrena MG, Fernandez-Checa JC, Fernández-López A, Fernandez-Zapico ME, Feron O, Ferraro E, Ferreira-Halder CV, Fesus L, Feuer R, Fiesel FC, Filippi-Chiela EC, Filomeni G, Fimia GM, Fingert JH, Finkbeiner S, Finkel T, Fiorito F, Fisher PB, Flajolet M, Flamigni F, Florey O, Florio S, Floto RA, Folini M, Follo C, Fon EA, Fornai F, Fortunato F, Fraldi A, Franco R, Francois A, François A, Frankel LB,

Fraser ID, Frey N, Freyssenet DG, Frezza C, Friedman SL, Frigo DE, Fu D, Fuentes JM, Fueyo J, Fujitani Y, Fujiwara Y, Fujiya M, Fukuda M, Fulda S, Fusco C, Gabryel B, Gaestel M, Gailly P, Gajewska M, Galadari S, Galili G, Galindo I, Galindo MF, Galliciotti G, Galluzzi L, Galluzzi L, Galy V, Gammoh N, Gandy S, Ganesan AK, Ganesan S, Ganley IG, Gannagé M, Gao FB, Gao F, Gao JX, García Nannig L, García Vescovi E, García-Macia M, Garcia-Ruiz C, Garg AD, Garg PK, Gargini R, Gassen NC, Gatica D, Gatti E, Gavard J, Gavathiotis E, Ge L, Ge P, Ge S, Gean PW, Gelmetti V, Genazzani AA, Geng J, Genschik P, Gerner L, Gestwicki JE, Gewirtz DA, Ghavami S, Ghigo E, Ghosh D, Giammarioli AM, Giampieri F, Giampietri C, Giatromanolaki A, Gibbings DJ, Gibellini L, Gibson SB, Ginet V, Giordano A, Giorgini F, Giovannetti E, Girardin SE, Gispert S, Giuliano S, Gladson CL, Glavic A, Gleave M, Godefroy N, Gogal RM Jr, Gokulan K, Goldman GH, Goletti D, Goligorsky MS, Gomes AV, Gomes LC, Gomez H, Gomez-Manzano C, Gómez-Sánchez R, Gonçalves DA, Goncu E, Gong Q, Gongora C, Gonzalez CB, Gonzalez-Alegre P, Gonzalez-Cabo P, González-Polo RA, Goping IS, Gorbea C, Gorbunov NV, Goring DR, Gorman AM, Gorski SM, Goruppi S, Goto-Yamada S, Gotor C, Gottlieb RA, Gozes I, Gozuacik D, Graba Y, Graef M, Granato GE, Grant GD, Grant S, Gravina GL, Green DR, Greenhough A, Greenwood MT, Grimaldi B, Gros F, Grose C, Groulx JF, Gruber F, Grumati P, Grune T, Guan JL, Guan KL, Guerra B, Guillen C, Gulshan K, Gunst J, Guo C, Guo L, Guo M, Guo W, Guo XG, Gust AA, Gustafsson ÅB, Gutierrez E, Gutierrez MG, Gwak HS, Haas A, Haber JE, Hadano S, Hagedorn M, Hahn DR, Halayko AJ, Hamacher-Brady A, Hamada K, Hamai A, Hamann A, Hamasaki M, Hamer I, Hamid Q, Hammond EM, Han F, Han W, Handa JT, Hanover JA, Hansen M, Harada M, Harhaji-Trajkovic L, Harper JW, Harrath AH, Harris AL, Harris J, Hasler U, Hasselblatt P, Hasui K, Hawley RG, Hawley TS, He C, He CY, He F, He G, He RR, He XH, He YW, He YY, Heath JK, Hébert MJ, Heinzen RA, Helgason GV, Hensel M, Henske EP, Her C, Herman PK, Hernández A, Hernandez C, Hernández-Tiedra S, Hetz C, Hiesinger PR, Higaki K, Hilfiker S, Hill BG, Hill JA, Hill WD, Hino K, Hofius D, Hofman P, Höglinger GU, Höhfeld J, Holz MK, Hong Y, Hood DA, Hoozemans JJ, Hoppe T, Hsu C, Hsu CY, Hsu LC, Hu D, Hu G, Hu HM, Hu H, Hu MC, Hu YC, Hu ZW, Hua F, Hua Y, Huang C, Huang HL, Huang KH, Huang KY, Huang S, Huang S, Huang WP, Huang YR, Huang Y, Huang Y, Huber TB, Huebbe P, Huh WK, Hulmi JJ, Hur GM, Hurley JH, Husak Z, Hussain SN, Hussain S, Hwang JJ, Hwang S, Hwang TI, Ichihara A, Imai Y, Imbriano C, Inomata M, Into T, Iovane V, Iovanna JL, Iozzo RV, Ip NY, Irazoqui JE, Iribarren P, Isaka Y, Isakovic AJ, Ischiropoulos H, Isenberg JS, Ishaq M, Ishida H, Ishii I, Ishmael JE, Isidoro C, Isobe KI, Isono E, Issazadeh-Navikas S, Itahana K, Itakura E, Ivanov AI, Iyer AK, Izquierdo JM, Izumi Y, Izzo V, Jäättelä M, Jaber N, Jackson DJ, Jackson WT, Jacob TG, Jacques TS, Jagannath C, Jain A, Jana NR, Jang BK, Jani A, Janji B, Jannig PR, Jansson PJ, Jean S, Jendrach M, Jeon JH, Jessen N, Jeung EB, Jia K, Jia L, Jiang H, Jiang H, Jiang L, Jiang T, Jiang X, Jiang X, Jiang X, Jiang Y, Jiang Y, Jiménez A, Jin C, Jin H, Jin L, Jin M, Jin S, Jinwal UK, Jo EK, Johansen T, Johnson DE, Johnson GV, Johnson JD, Jonasch E, Jones C, Joosten LA, Jordan J, Joseph AM, Joseph B, Joubert AM, Ju D, Ju J, Juan HF, Juenemann K, Juhász G, Jung HS, Jung JU, Jung YK, Jungbluth H, Justice MJ, Jutten B,

Kaakoush NO, Kaarniranta K, Kaasik A, Kabuta T, Kaeffer B, Kågedal K, Kahana A, Kajimura S, Kakhlon O, Kalia M, Kalvakolanu DV, Kamada Y, Kambas K, Kaminsky VO, Kampinga HH, Kandouz M, Kang C, Kang R, Kang TC, Kanki T, Kanneganti TD, Kanno H, Kanthasamy AG, Kantorow M, Kaparakis-Liaskos M, Kapuy O, Karantza V, Karim MR, Karmakar P, Kaser A, Kaushik S, Kawula T, Kaynar AM, Ke PY, Ke ZJ, Kehrl JH, Keller KE, Kemper JK, Kenworthy AK, Kepp O, Kern A, Kesari S, Kessel D, Ketteler R, Kettelhut ID, Khambu B, Khan MM, Khandelwal VK, Khare S, Kiang JG, Kiger AA, Kihara A, Kim AL, Kim CH, Kim DR, Kim DH, Kim EK, Kim HY, Kim HR, Kim JS, Kim JH, Kim JC, Kim JH, Kim KW, Kim MD, Kim MM, Kim PK, Kim SW, Kim SY, Kim YS, Kim Y, Kimchi A, Kimmelman AC, Kimura T, King JS, Kirkegaard K, Kirkin V, Kirshenbaum LA, Kishi S, Kitajima Y, Kitamoto K, Kitaoka Y, Kitazato K, Kley RA, Klimecki WT, Klinkenberg M, Klucken J, Knævelsrud H, Knecht E, Knuppertz L, Ko JL, Kobayashi S, Koch JC, Koechlin-Ramonatxo C, Koenig U, Koh YH, Köhler K, Kohlwein SD, Koike M, Komatsu M, Kominami E, Kong D, Kong HJ, Konstantakou EG, Kopp BT, Korcsmaros T, Korhonen L, Korolchuk VI, Koshkina NV, Kou Y, Koukourakis MI, Koumenis C, Kovács AL, Kovács T, Kovacs WJ, Koya D, Kraft C, Krainc D, Kramer H, Kravic-Stevovic T, Krek W, Kretz-Remy C, Krick R, Krishnamurthy M, Kriston-Vizi J, Kroemer G, Kruer MC, Kruger R, Ktistakis NT, Kuchitsu K, Kuhn C, Kumar AP, Kumar A, Kumar A, Kumar D, Kumar D, Kumar R, Kumar S, Kundu M, Kung HJ, Kuno A, Kuo SH, Kuret J, Kurz T, Kwok T, Kwon TK, Kwon YT, Kyrmizi I, La Spada AR, Lafont F, Lahm T, Lakkaraju A, Lam T, Lamark T, Lancel S, Landowski TH, Lane DJ, Lane JD, Lanzi C, Lapaquette P, Lapierre LR, Laporte J, Laukkarinen J, Laurie GW, Lavandero S, Lavie L, LaVoie MJ, Law BY, Law HK, Law KB, Layfield R, Lazo PA, Le Cam L, Le Roch KG, Le Stunff H, Leardkamolkarn V, Lecuit M, Lee BH, Lee CH, Lee EF, Lee GM, Lee HJ, Lee H, Lee JK, Lee J, Lee JH, Lee JH, Lee M, Lee MS, Lee PJ, Lee SW, Lee SJ, Lee SJ, Lee SY, Lee SH, Lee SS, Lee SJ, Lee S, Lee YR, Lee YJ, Lee YH, Leeuwenburgh C, Lefort S, Legouis R, Lei J, Lei QY, Leib DA, Leibowitz G, Lekli I, Lemaire SD, Lemasters JJ, Lemberg MK, Lemoine A, Leng S, Lenz G, Lenzi P, Lerman LO, Lettieri Barbato D, Leu JI, Leung HY, Levine B, Lewis PA, Lezoualc'h F, Li C, Li F, Li FJ, Li J, Li K, Li L, Li M, Li M, Li Q, Li R, Li S, Li W, Li W, Li X, Li Y, Lian J, Liang C, Liang Q, Liao Y, Liberal J, Liberski PP, Lie P, Lieberman AP, Lim HJ, Lim KL, Lim K, Lima RT, Lin CS, Lin CF, Lin F, Lin F, Lin FC, Lin K, Lin KH, Lin PH, Lin T, Lin WW, Lin YS, Lin Y, Linden R, Lindholm D, Lindqvist LM, Lingor P, Linkermann A, Liotta LA, Lipinski MM, Lira VA, Lisanti MP, Liton PB, Liu B, Liu C, Liu CF, Liu F, Liu HJ, Liu J, Liu JJ, Liu JL, Liu K, Liu L, Liu L, Liu Q, Liu RY, Liu S, Liu S, Liu W, Liu XD, Liu X, Liu XH, Liu X, Liu X, Liu X, Liu Y, Liu Y, Liu Z, Liu Z, Liuzzi JP, Lizard G, Ljujic M, Lodhi IJ, Logue SE, Lokeshwar BL, Long YC, Lonial S, Loos B, López-Otín C, López-Vicario C, Lorente M, Lorenzi PL, Lőrincz P, Los M, Lotze MT, Lovat PE, Lu B, Lu B, Lu J, Lu Q, Lu SM, Lu S, Lu Y, Luciano F, Luckhart S, Lucocq JM, Ludovico P, Lugea A, Lukacs NW, Lum JJ, Lund AH, Luo H, Luo J, Luo S, Luparello C, Lyons T, Ma J, Ma Y, Ma Y, Ma Z, Machado J, Machado-Santelli GM, Macian F, MacIntosh GC, MacKeigan JP, Macleod KF, MacMicking JD, MacMillan-Crow LA, Madeo F, Madesh M, Madrigal-Matute J, Maeda A,

Maeda T, Maegawa G, Maellaro E, Maes H, Magariños M, Maiese K, Maiti TK, Maiuri L, Maiuri MC, Maki CG, Malli R, Malorni W, Maloyan A, Mami-Chouaib F, Man N, Mancias JD, Mandelkew EM, Mandell MA, Manfredi AA, Manié SN, Manzoni C, Mao K, Mao Z, Mao ZW, Marambaud P, Marconi AM, Marelja Z, Marfe G, Margeta M, Margittai E, Mari M, Mariani FV, Marin C, Marinelli S, Mariño G, Markovic I, Marquez R, Martelli AM, Martens S, Martin KR, Martin SJ, Martin S, Martin-Acebes MA, Martín-Sanz P, Martinand-Mari C, Martinet W, Martinez J, Martinez-Lopez N, Martinez-Outschoorn U, Martinez-Velázquez M, Martinez-Vicente M, Martins WK, Mashima H, Mastrianni JA, Matarese G, Matarrese P, Mateo R, Matoba S, Matsumoto N, Matsushita T, Matsuura A, Matsuzawa T, Mattson MP, Matus S, Maugeri N, Mauvezin C, Mayer A, Maysinger D, Mazzolini GD, McBrayer MK, McCall K, McCormick C, McInerney GM, McIver SC, McKenna S, McMahon JJ, McNeish IA, Mechta-Grigoriou F, Medema JP, Medina DL, Megyeri K, Mehrpour M, Mehta JL, Mei Y, Meier UC, Meijer AJ, Meléndez A, Melino G, Melino S, de Melo EJ, Mena MA, Meneghini MD, Menendez JA, Menezes R, Meng L, Meng LH, Meng S, Menghini R, Menko AS, Menna-Barreto RF, Menon MB, Meraz-Ríos MA, Merla G, Merlini L, Merlot AM, Meryk A, Meschini S, Meyer JN, Mi MT, Miao CY, Micale L, Michaeli S, Michiels C, Migliaccio AR, Mihailidou AS, Mijaljica D, Mikoshiba K, Milan E, Miller-Fleming L, Mills GB, Mills IG, Minakaki G, Minassian BA, Ming XF, Minibayeva F, Minina EA, Mintern JD, Minucci S, Miranda-Vizuete A, Mitchell CH, Miyamoto S, Miyazawa K, Mizushima N, Mnich K, Mograbi B, Mohseni S, Moita LF, Molinari M, Molinari M, Møller AB, Mollereau B, Mollinedo F, Mongillo M, Monick MM, Montagnaro S, Montell C, Moore DJ, Moore MN, Mora-Rodriguez R, Moreira PI, Morel E, Morelli MB, Moreno S, Morgan MJ, Moris A, Moriyasu Y, Morrison JL, Morrison LA, Morselli E, Moscat J, Moseley PL, Mostowy S, Motori E, Mottet D, Mottram JC, Moussa CE, Mpakou VE, Mukhtar H, Mulcahy Levy JM, Muller S, Muñoz-Moreno R, Muñoz-Pinedo C, Münz C, Murphy ME, Murray JT, Murthy A, Mysorekar IU, Nabi IR, Nabissi M, Nader GA, Nagahara Y, Nagai Y, Nagata K, Nagelkerke A, Nagy P, Naidu SR, Nair S, Nakano H, Nakatogawa H, Nanjundan M, Napolitano G, Naqvi NI, Nardacci R, Narendra DP, Narita M, Nascimbeni AC, Natarajan R, Navegantes LC, Nawrocki ST, Nazarko TY, Nazarko VY, Neill T, Neri LM, Netea MG, Netea-Maier RT, Neves BM, Ney PA, Nezis IP, Nguyen HT, Nguyen HP, Nicot AS, Nilsen H, Nilsson P, Nishimura M, Nishino I, Niso-Santano M, Niu H, Nixon RA, Njar VC, Noda T, Noegel AA, Nolte EM, Norberg E, Norga KK, Noureini SK, Notomi S, Notterpek L, Nowikovsky K, Nukina N, Nürnberger T, O'Donnell VB, O'Donovan T, O'Dwyer PJ, Oehme I, Oeste CL, Ogawa M, Ogretmen B, Ogura Y, Oh YJ, Ohmuraya M, Ohshima T, Ojha R, Okamoto K, Okazaki T, Oliver FJ, Ollinger K, Olsson S, Orban DP, Ordonez P, Orhon I, Orosz L, O'Rourke EJ, Orozco H, Ortega AL, Ortona E, Osellame LD, Oshima J, Oshima S, Osiewacz HD, Otomo T, Otsu K, Ou JJ, Outeiro TF, Ouyang DY, Ouyang H, Overholtzer M, Ozbun MA, Ozdinler PH, Ozpolat B, Pacelli C, Paganetti P, Page G, Pages G, Pagnini U, Pajak B, Pak SC, Pakos-Zebrucka K, Pakpour N, Palková Z, Palladino F, Pallauf K, Pallet N, Palmieri M, Paludan SR, Palumbo C, Palumbo S, Pampliega O, Pan H, Pan W, Panaretakis T, Pandey A, Pantazopoulou A, Papackova Z, Papademetrio DL, Papassideri I, Papini A, Parajuli N,

Pardo J, Parekh VV, Parenti G, Park JI, Park J, Park OK, Parker R, Parlato R, Parys JB, Parzych KR, Pasquet JM, Pasquier B, Pasumarthi KB, Patschan D, Patterson C, Patingre S, Pattison S, Pause A, Pavenstädt H, Pavone F, Pedrozo Z, Peña FJ, Peñalva MA, Pende M, Peng J, Penna F, Penninger JM, Pensalfini A, Pepe S, Pereira GJ, Pereira PC, Pérez-de la Cruz V, Pérez-Pérez ME, Pérez-Rodríguez D, Pérez-Sala D, Perier C, Perl A, Perlmutter DH, Perrotta I, Pervaiz S, Pesonen M, Pessin JE, Peters GJ, Petersen M, Petrache I, Petrof BJ, Petrovski G, Phang JM, Piacentini M, Pierdominici M, Pierre P, Pierrefite-Carle V, Pietrocola F, Pimentel-Muñoz FX, Pinar M, Pineda B, Pinkas-Kramarski R, Pinti M, Pinton P, Piperdi B, Piret JM, Plataniias LC, Platta HW, Plowey ED, Pöggeler S, Poirot M, Polčić P, Poletti A, Poon AH, Popelka H, Popova B, Poprawa I, Poulouse SM, Poulton J, Powers SK, Powers T, Pozuelo-Rubio M, Prak K, Prange R, Prescott M, Priault M, Prince S, Proia RL, Proikas-Cezanne T, Prokisch H, Promponas VJ, Przyklenk K, Puertollano R, Pugazhenthii S, Puglielli L, Pujol A, Puyal J, Pyeon D, Qi X, Qian WB, Qin ZH, Qiu Y, Qu Z, Quadrilatero J, Quinn F, Raben N, Rabinowich H, Radogna F, Ragusa MJ, Rahmani M, Raina K, Ramanadham S, Ramesh R, Rami A, Randall-Demllo S, Randow F, Rao H, Rao VA, Rasmussen BB, Rasse TM, Ratovitski EA, Rautou PE, Ray SK, Razani B, Reed BH, Reggiori F, Rehm M, Reichert AS, Rein T, Reiner DJ, Reits E, Ren J, Ren X, Renna M, Reusch JE, Revuelta JL, Reyes L, Rezaie AR, Richards RI, Richardson DR, Richetta C, Riehle MA, Rihn BH, Rikihisa Y, Riley BE, Rimbach G, Rippo MR, Ritis K, Rizzi F, Rizzo E, Roach PJ, Robbins J, Roberge M, Roca G, Roccheri MC, Rocha S, Rodrigues CM, Rodríguez CI, de Cordoba SR, Rodríguez-Muela N, Roelofs J, Rogov VV, Rohn TT, Rohrer B, Romanelli D, Romani L, Romano PS, Roncero MI, Rosa JL, Rosello A, Rosen KV, Rosenstiel P, Rost-Roszkowska M, Roth KA, Roué G, Rouis M, Rouschop KM, Ruan DT, Ruano D, Rubinsztein DC, Rucker EB 3rd, Rudich A, Rudolf E, Rudolf R, Ruegg MA, Ruiz-Roldan C, Ruparelia AA, Rusmini P, Russ DW, Russo GL, Russo G, Russo R, Rusten TE, Ryabovol V, Ryan KM, Ryter SW, Sabatini DM, Sacher M, Sachse C, Sack MN, Sadoshima J, Saftig P, Sagi-Eisenberg R, Sahni S, Saikumar P, Saito T, Saitoh T, Sakakura K, Sakoh-Nakatogawa M, Sakuraba Y, Salazar-Roa M, Salomoni P, Saluja AK, Salvaterra PM, Salvioli R, Samali A, Sanchez AM, Sánchez-Alcázar JA, Sanchez-Prieto R, Sandri M, Sanjuan MA, Santaguida S, Santambrogio L, Santoni G, Dos Santos CN, Saran S, Sardiello M, Sargent G, Sarkar P, Sarkar S, Sarrias MR, Sarwal MM, Sasakawa C, Sasaki M, Sass M, Sato K, Sato M, Satriano J, Savaraj N, Saveljeva S, Schaefer L, Schaible UE, Scharl M, Schatzl HM, Schekman R, Scheper W, Schiavi A, Schipper HM, Schmeisser H, Schmidt J, Schmitz I, Schneider BE, Schneider EM, Schneider JL, Schon EA, Schönenberger MJ, Schönthal AH, Schorderet DF, Schröder B, Schuck S, Schulze RJ, Schwarten M, Schwarz TL, Sciarretta S, Scotto K, Scovassi AI, Scream RA, Screen M, Seca H, Sedej S, Segatori L, Segev N, Seglen PO, Seguí-Simarro JM, Segura-Aguilar J, Seki E, Sell C, Selliez I, Semenkovich CF, Semenza GL, Sen U, Serra AL, Serrano-Puebla A, Sesaki H, Setoguchi T, Settembre C, Shacka JJ, Shajahan-Haq AN, Shapiro IM, Sharma S, She H, Shen CJ, Shen CC, Shen HM, Shen S, Shen W, Sheng R, Sheng X, Sheng ZH, Shepherd TG, Shi J, Shi Q, Shi Q, Shi Y, Shibutani S, Shibuya K, Shidoji Y, Shieh JJ, Shih CM, Shimada Y, Shimizu S, Shin DW, Shinohara

ML, Shintani M, Shintani T, Shioi T, Shirabe K, Shiri-Sverdlov R, Shirihai O, Shore GC, Shu CW, Shukla D, Sibirny AA, Sica V, Sigurdson CJ, Sigurdsson EM, Sijwali PS, Sikorska B, Silveira WA, Silvente-Poirot S, Silverman GA, Simak J, Simmet T, Simon AK, Simon HU, Simone C, Simons M, Simonsen A, Singh R, Singh SV, Singh SK, Sinha D, Sinha S, Sinicrope FA, Sirko A, Sirohi K, Sishi BJ, Sittler A, Siu PM, Sivridis E, Skwarska A, Slack R, Slaninová I, Slavov N, Smaili SS, Smalley KS, Smith DR, Soenen SJ, Soleimanpour SA, Solhaug A, Somasundaram K, Son JH, Sonawane A, Song C, Song F, Song HK, Song JX, Song W, Soo KY, Sood AK, Soong TW, Soontornniyomkij V, Sorice M, Sotgia F, Soto-Pantoja DR, Sotthibundhu A, Sousa MJ, Spaink HP, Span PN, Spang A, Sparks JD, Speck PG, Spector SA, Spies CD, Springer W, Clair DS, Stacchiotti A, Staels B, Stang MT, Starczynowski DT, Starokadomskyy P, Steegborn C, Steele JW, Stefanis L, Steffan J, Stelrecht CM, Stenmark H, Stepkowski TM, Stern ST, Stevens C, Stockwell BR, Stoka V, Storchova Z, Stork B, Stratoulis V, Stravopodis DJ, Strnad P, Strohecker AM, Ström AL, Stromhaug P, Stulik J, Su YX, Su Z, Subauste CS, Subramaniam S, Sue CM, Suh SW, Sui X, Sukseree S, Sulzer D, Sun FL, Sun J, Sun J, Sun SY, Sun Y, Sun Y, Sun Y, Sundaramoorthy V, Sung J, Suzuki H, Suzuki K, Suzuki N, Suzuki T, Suzuki YJ, Swanson MS, Swanton C, Swärd K, Swarup G, Sweeney ST, Sylvester PW, Szatmari Z, Szegezdi E, Szlosarek PW, Taegtmeier H, Tafani M, Taillebourg E, Tait SW, Takacs-Vellai K, Takahashi Y, Takáts S, Takemura G, Takigawa N, Talbot NJ, Tamagno E, Tamburini J, Tan CP, Tan L, Tan ML, Tan M, Tan YJ, Tanaka K, Tanaka M, Tang D, Tang D, Tang G, Tanida I, Tanji K, Tannous BA, Tapia JA, Tasset-Cuevas I, Tatar M, Tavassoly I, Tavernarakis N, Taylor A, Taylor GS, Taylor GA, Taylor JP, Taylor MJ, Tchétina EV, Tee AR, Teixeira-Clerc F, Telang S, Tencomnao T, Teng BB, Teng RJ, Terro F, Tettamanti G, Theiss AL, Theron AE, Thomas KJ, Thomé MP, Thomes PG, Thorburn A, Thorner J, Thum T, Thumm M, Thurston TL, Tian L, Till A, Ting JP, Titorenko VI, Toker L, Toldo S, Tooze SA, Topisirovic I, Torgersen ML, Torosantucci L, Torriglia A, Torrisi MR, Tournier C, Towns R, Trajkovic V, Travassos LH, Triola G, Tripathi DN, Trisciuoglio D, Troncoso R, Trougakos IP, Truttmann AC, Tsai KJ, Tschan MP, Tseng YH, Tsukuba T, Tsung A, Tsvetkov AS, Tu S, Tuan HY, Tucci M, Tumbarello DA, Turk B, Turk V, Turner RF, Tveita AA, Tyagi SC, Ubukata M, Uchiyama Y, Udelnow A, Ueno T, Umekawa M, Umemiya-Shirafuji R, Underwood BR, Ungermann C, Ureshino RP, Ushioda R, Uversky VN, Uzcátegui NL, Vaccari T, Vaccaro ML, Váchová L, Vakifahmetoglu-Norberg H, Valdor R, Valente EM, Vallette F, Valverde AM, Van den Berghe G, Van Den Bosch L, van den Brink GR, van der Goot FG, van der Klei IJ, van der Laan LJ, van Doorn WG, van Egmond M, van Golen KL, Van Kaer L, van Lookeren Campagne M, Vandenabeele P, Vandenberghe W, Vanhorebeek I, Varela-Nieto I, Vasconcelos MH, Vasko R, Vavvas DG, Vega-Naredo I, Velasco G, Velentzas AD, Velentzas PD, Vellai T, Vellenga E, Vendelbo MH, Venkatachalam K, Ventura N, Ventura S, Veras PS, Verdier M, Vertessy BG, Viale A, Vidal M, Vieira H, Vierstra RD, Vigneswaran N, Vij N, Vila M, Villar M, Villar VH, Villarroya J, Vindis C, Viola G, Viscomi MT, Vitale G, Vogl DT, Voitsekhovskaja OV, von Haefen C, von Schwarzenberg K, Voth DE, Vouret-Craviari V, Vuori K, Vyas JM, Waeber C, Walker CL,

- Walker MJ, Walter J, Wan L, Wan X, Wang B, Wang C, Wang CY, Wang C, Wang C, Wang C, Wang D, Wang F, Wang F, Wang G, Wang HJ, Wang H, Wang HG, Wang H, Wang HD, Wang J, Wang J, Wang M, Wang MQ, Wang PY, Wang P, Wang RC, Wang S, Wang TF, Wang X, Wang XJ, Wang XW, Wang X, Wang X, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Wang YJ, Wang Y, Wang Y, Wang YT, Wang Y, Wang ZN, Wappner P, Ward C, Ward DM, Warnes G, Watada H, Watanabe Y, Watase K, Weaver TE, Weekes CD, Wei J, Weide T, Wehl CC, Weindl G, Weis SN, Wen L, Wen X, Wen Y, Westermann B, Weyand CM, White AR, White E, Whitton JL, Whitworth AJ, Wiels J, Wild F, Wildenberg ME, Wileman T, Wilkinson DS, Wilkinson S, Willbold D, Williams C, Williams K, Williamson PR, Winklhofer KF, Witkin SS, Wohlgemuth SE, Wollert T, Wolvetang EJ, Wong E, Wong GW, Wong RW, Wong VK, Woodcock EA, Wright KL, Wu C, Wu D, Wu GS, Wu J, Wu J, Wu M, Wu M, Wu S, Wu WK, Wu Y, Wu Z, Xavier CP, Xavier RJ, Xia GX, Xia T, Xia W, Xia Y, Xiao H, Xiao J, Xiao S, Xiao W, Xie CM, Xie Z, Xie Z, Xilouri M, Xiong Y, Xu C, Xu C, Xu F, Xu H, Xu H, Xu J, Xu J, Xu J, Xu L, Xu X, Xu Y, Xu Y, Xu ZX, Xu Z, Xue Y, Yamada T, Yamamoto A, Yamanaka K, Yamashina S, Yamashiro S, Yan B, Yan B, Yan X, Yan Z, Yanagi Y, Yang DS, Yang JM, Yang L, Yang M, Yang PM, Yang P, Yang Q, Yang W, Yang WY, Yang X, Yang Y, Yang Y, Yang Z, Yang Z, Yao MC, Yao PJ, Yao X, Yao Z, Yao Z, Yasui LS, Ye M, Yedvobnick B, Yeganeh B, Yeh ES, Yeyati PL, Yi F, Yi L, Yin XM, Yip CK, Yoo YM, Yoo YH, Yoon SY, Yoshida KI, Yoshimori T, Young KH, Yu H, Yu JJ, Yu JT, Yu J, Yu L, Yu WH, Yu XF, Yu Z, Yuan J, Yuan ZM, Yue BY, Yue J, Yue Z, Zacks DN, Zacksenhaus E, Zaffaroni N, Zaglia T, Zakeri Z, Zecchini V, Zeng J, Zeng M, Zeng Q, Zervos AS, Zhang DD, Zhang F, Zhang G, Zhang GC, Zhang H, Zhang H, Zhang H, Zhang H, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang JP, Zhang L, Zhang L, Zhang L, Zhang L, Zhang MY, Zhang X, Zhang XD, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao WL, Zhao X, Zhao YG, Zhao Y, Zhao Y, Zhao YX, Zhao Z, Zhao ZJ, Zheng D, Zheng XL, Zheng X, Zhivotovsky B, Zhong Q, Zhou GZ, Zhou G, Zhou H, Zhou SF, Zhou XJ, Zhu H, Zhu H, Zhu WG, Zhu W, Zhu XF, Zhu Y, Zhuang SM, Zhuang X, Ziparo E, Zois CE, Zoladek T, Zong WX, Zorzano A, Zughailer SM: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 12(1): 1-222, Jan, 2016
- 5) Matsuda C, Kiyosue K, Nishino I, Hayashi YK: Dysferlinopathy Fibroblasts Are Defective in Plasma Membrane Repair. *PLoS Curr*. Online 7, Oct, 2015
 - 6) Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, Nishino I: Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology*. 86(3): 211-217, Jan, 2016 [Epub Dec 2015]
 - 7) Endo Y, Dong M, Noguchi S, Ogawa M, Hayashi YK, Kuru S, Sugiyama K, Nagai S, Ozasa S, Nonaka I, Nishino I: Milder forms of muscular dystrophy associated with *POMGN2* mutations. *Neurol Genet*. 1(4): e33, eCollection, Dec, 2015
 - 8) Kawase K, Nishino I, Sugimoto M, Togawa T, Sugiura T, Kouwaki M, Kibe T, Koyama N, Yokochi K: Nemaline myopathy with *KLHL40* mutation presenting as congenital totally locked-in state. *Brain Dev*. 37(9): 887-890, Oct, 2015 [Epub Feb 2014]
 - 9) Zhao Y, Ogawa H, Yonekura SI, Mitsuhashi H, Mitsuhashi S, Nishino I, Toyoshima C,

- Ishiura S: Functional analysis of SERCA1b, a highly expressed SERCA1 variant in myotonic dystrophy type 1 muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1852(10): 2042-2047, Oct, 2015 [Epub Jul 2015]
- 10) Tanboon J, Viravan S, Hayashi YK, Nishino I, Sangruchi T: 2 Month-Old Male with Hypotonia. *Brain Pathol*. 25(5): 651-652, Sep, 2015
 - 11) Izumi R, Warita H, Niihori T, Takahashi T, Tateyama M, Suzuki N, Nishiyama A, Shiota M, Funayama R, Nakayama K, Mitsuhashi S, Nishino I, Aoki Y, Aoki M: Isolated inclusion body myopathy caused by a multisystem proteinopathy-linked *hnrNP1* mutation. *Neurol Genet*. 1(3): e23, eCollection, Sep, 2015
 - 12) Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto YI: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA (Trp). *Acta Neuropathol Commun*. 3(1): 52, Aug, 2015
 - 13) Liang WC, Zhu WH, Mitsuhashi S, Noguchi S, Sacher M, Ogawa M, Shin HH, Jong YJ, Nishino I: Congenital muscular dystrophy with fatty liver and infantile-onset cataract caused by TRAPPC11 mutations: broadening of the phenotype. *Skeletal Muscle*. 5:29,eCollection, Aug, 2015
 - 14) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev*. 37(7): 719-724, Aug 2015 [Epub Nov 2014]
 - 15) Toyooka K, Kubo K, Fujimura H, Sakoda S, Tominaga K, Nishino I: Family with centronuclear myopathy as a result of a novel p.R369G DNMT2 mutation. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 3(4): 161-162, Jul, 2015 [Epub Mar 2015]
 - 16) Kida H, Sano K, Yorita A, Miura S, Ayabe M, Hayashi YK, Nishino I, Taniwaki T: First Japanese case of muscular dystrophy caused by a mutation in the anoctamin 5 gene. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 3(4): 150-152, Jul, 2015 [Epub Mar 2015]
 - 17) Kawasaki Y, Naba I, Azuma S, Yaka K, Moriya M, Nakano M, Nishino I, Tatsumi C: Case of dynamin 2 mutation-related sporadic centronuclear myopathy with peripheral neuropathy. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 3(4): 131-133, Jul, 2015 [Epub Jan 2015]
 - 18) Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsuhashi S, Yamamura T, Nishino I: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. *Neurology*. 85(3): 293-294, Jul 2015 [Epub Jul 2015]
 - 19) Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of Lysosomal Storage Disease Associated with Midbrain Pathology in the Central Nervous System of *Lamp-2*-Deficient Mice. *Am J Pathol*. 185(6): 1713-1723, Jun, 2015
 - 20) Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I: Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 10(1): 61, May 2015 [Epub May 2015]

- 21) Uruha A, Hayashi YK, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kanai M, Murata M, Kawamura M, Ogata K, Matsumura T, Suzuki S, Takahashi Y, Kondo T, Kawarabayashi T, Ishii Y, Kokubun N, Yokoi S, Yasuda R, Kira JI, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Necklace cytoplasmic bodies in hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 86(5): 483-489, May, 2015 [Epub Sep 2014]
- 22) Munteanu I, Ramachandran N, Ruggieri A, Awaya T, Nishino I, Minassian BA: Congenital autophagic vacuolar myopathy is allelic to X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neurology*. 84(16): 1714-1716, Apr, 2015 [Epub Mar 2015]
- 23) Puppo F, Dionnet E, Gaillard MC, Gaildrat P, Castro C, Vovan C, Karine B, Bernard R, Attarian S, Goto K, Nishino I, Hayashi YK, Magdinier F, Krahn M, Helmbacher F, Bartoli M, Levy N: Identification of variants in the 4q35 gene FAT1 in patients with a Facioscapulohumeral dystrophy (FSHD)-like phenotype. *Hum Mutat*. 36(4): 443-453, Apr, 2015 [Epub Jan 2015]
- 24) 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]
- 25) 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]
- 26) 森まどか, 西野一三: シアル酸補充療法－ GNE ミオパチー (縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー) 治療への試み. *Brain Nerve*. 67(9): 1115-1123, Sep, 2015

(2) 著書

- 1) Nishimura H, Noguchi S: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Strategy in GNE Myopathy. *Translational Research in Muscular Dystrophy* (Ed. Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Mori-Yoshimura M), Springer Japan, Tokyo, pp63-75, Feb, 2016
- 2) 西野一三: 筋生検. *臨床神経内科学* (編集: 平山恵造, 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹). 南山堂, 東京, pp831-839, Feb, 2016
- 3) 漆葉章典, 鈴木重明, 西野一三: HMERF (hereditary myopathy with early respiratory failure). *Annual Review 2016 神経* (編集: 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆), 中外医学社, 東京, pp228-233, Jan, 2016
- 4) 西川敦子, 西野一三: Pompe 病の臨床. *Annual Review 2016 神経* (編集: 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆), 中外医学社, 東京, pp200-205, Jan, 2016
- 5) 大久保真理子, 西野一三: 筋疾患の診断手順と遺伝子検査. *続・イメージからせまる小児神経疾患－症例から学ぶ 診断・治療プロセス－* (監修: 後藤知英, 林 雅晴, 画像監修: 豊田圭子, 編集: 日本小児神経学会), 診断と治療社, 東京, pp15-18, Nov, 2015

(3) 総説

- 1) 三橋里美: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. *Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date*. 34(3): 328-329, Mar, 2016
- 2) 壘中征哉: 筋ジストロフィーとは. *Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date*. 34(3): 264-265, Mar, 2016

- 3) 石山昭彦：筋生検－実際と判読のポイント. Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date. 34(3): 302-305, Mar, 2016
- 4) 大矢 寧：鑑別診断のポイント. Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date. 34(3): 309-312, Mar, 2016
- 5) 林由起子：肢帯型筋ジストロフィー. Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date. 34(3): 323-327, Mar, 2016
- 6) 南 成祐：眼咽頭型筋ジストロフィー. Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date. 34(3): 330-331, Mar, 2016
- 7) 宮川美保, 西野一三：骨格筋の構造と分子構成. Clinical Neuroscience 筋ジストロフィー up to date. 34(3): 270-272, Mar, 2016
- 8) 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. 臨床評価. 43(2): 540-544, Jan, 2016
- 9) 長田 治, 岩崎 章, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一：高度のミトコンドリア DNA A3243G 変異率と臨床経過との関連が示唆された MELAS の 1 例. 神経内科. 83(6): 520-524, Dec, 2015
- 10) 森まどか, 西野一三：縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対するシアル酸補充療法. 神経内科. 83(4): 289-293, Oct, 2015
- 11) 西野一三：筋疾患の治療の進歩. 神経治療学. 32(4): 487-490, Jul, 2015
- 12) 高山和子, 西野一三：Lipin 欠損症. 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 127-129, Jul, 2015
- 13) 漆葉章典, 西野一三：Neutral lipid storage disease with myopathy (NLSDM). 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 135-136, Jul, 2015
- 14) 漆葉章典, 西野一三：Neutral lipid storage disease with ichthyosis (NLSDI; Chanarin – Dorfman syndrome). 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 137-138, Jul, 2015
- 15) 西川敦子, 西野一三：MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy). 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 208-211, Jul, 2015
- 16) 西村洋昭, 西野一三：NARP (neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa) 症候群. 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 212-213, Jul, 2015
- 17) 遠藤ゆかり, 西野一三：乳酸アシドーシスを伴う遺伝性ミオパチー. 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 240-242, Jul, 2015
- 18) 濱中耕平, 西野一三：Myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia (MLASA). 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 243-245, Jul, 2015
- 19) 遠藤ゆかり, 西野一三：乳児型／先天性自己貧食空胞ミオパチー. 骨格筋症候群（第 2 版）－その他の神経筋疾患を含めて－別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (33): 262-264, Jul, 2015
- 20) 漆葉章典, 西野一三：多発筋炎. Medical Practice. 32(6): 951-956, Jun, 2015

- 21) 埜中征哉, 辻野精一, 三橋里美, 西野一三: 日本における Pompe 病の現状と臨床病理学的特徴. 神経内科. 82(5): 537-545, May, 2015
- 22) 漆葉章典, 森まどか, 水澤英洋: 脛骨筋ジストロフィー. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 61-63, May, 2015
- 23) 米川貴博, 西野一三: X連鎖性ミオチューブラーミオパチー. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 447-450, May, 2015
- 24) 高山和子, 西野一三: 中心核ミオパチー. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 443-446, May, 2015
- 25) 高山和子, 西野一三: 先天性筋線維タイプ不均等症. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 451-453, May, 2015
- 26) 西村洋昭, 西野一三: 還元小体ミオパチー. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 454-456, May, 2015
- 27) 遠藤ゆかり, 西野一三: 細管集合体ミオパチー. 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 458-459, May, 2015
- 28) 漆葉章典: 早期呼吸不全を伴う遺伝性ミオパチー (HMERF). 骨格筋症候群 (第2版) - その他の神経筋疾患を含めて - 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ. (32): 460-463, May, 2015

(4) その他

- 1) 西野一三, 執筆者計 1,263 人: 南山堂医学大辞典 第20版. 南山堂, 東京, Apr, 2015

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: GNE myopathy - mechanism and therapy. 5th International Congress of Myology, Lyon, France (Lyon Convention Centre), 3.16, 2016(3.14-3.18)
- 2) Nishino I: Inclusion body myositis - Current status. 5th International Congress of Myology, Lyon, France (Lyon Convention Centre), 3.16, 2016(3.14-3.18)
- 3) Noguchi S: Sialic acid therapy in GNE myopathy: Lessons from other HIBMs. 215th ENMC International Workshop, Amsterdam, The Netherlands (NH Marquette Hotel), 11.14, 2015(11.13-11.15)
- 4) Noguchi S: Clinical and molecular aspects: Asian cohort. 215th ENMC International Workshop, Amsterdam, The Netherlands (NH Marquette Hotel), 11.13, 2015(11.13-11.15)
- 5) Nishino I: Next generation sequencing analysis on hereditary muscle diseases. 11th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, Hanoi, Vietnam (Sheraton Hanoi Hotel), 9.18, 2015(9.16-9.18)
- 6) Nishino I: KGS analysis in hereditary muscle disease. 10th Japanese-French Workshop, Paris, France (Institute of Myology), 7.2, 2015(7.2-7.4)
- 7) Noguchi S: Two events in the pathogenesis of congenital muscular dystrophy with collagen VI deficiency. 10th Japanese-French Workshop, Paris, France (Institute of Myology), 7.2, 2015(7.2-7.4)
- 8) Mitsuhashi S: Genetic analysis of Japanese FSHD patients (short talk). 10th Japanese-French Workshop, Paris, France (Institute of Myology), 7.2, 2015(7.2-7.4)

- 9) 野口 悟：GNE ミオパチー：シアル酸合成低下が引き起こす遺伝性筋疾患. 第 38 回日本分子生物学会年会／第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸 (神戸ポートアイランド), 12.2, 2015(12.1-12/4)
- 10) 西野一三：ORAI1 遺伝子優性変異は細管集合体ミオパチーを来す. 第 38 回日本分子生物学会年会／第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸 (神戸ポートアイランド), 12.1, 2015(12.1-12/4)
- 11) 西野一三：筋ジストロフィーの新規治療法. 第 33 回日本神経治療学会総会, 名古屋 (名古屋国際会議場), 11.27, 2015(11.26-11.28)
- 12) 西野一三：筋型糖原病の診断と治療 ～ポンペ病を中心に～. 第 2 回筋ジストロフィー医療研究会, 大阪 (大阪大学中之島センター), 10.24, 2015(10.23-10.24)
- 13) 西野一三：自己貧食空胞性ミオパチー. 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪 (帝国ホテル大阪), 5.29, 2015(5.28-5.30)

(2) 国際学会

- 1) Hamanaka K, Goto K, Arai M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi YK, Mitsubishi S, Nishino I: *SMCHDI* haploinsufficiency: common in Japan? FSH Society Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy [FSHD] 2015 International Research Consortium & Research Planning Meetings, Boston, US (The Westin Boston Waterfront Hotel), 10.5, 2015 (10.5-10.6)
- 2) Zhu W, Ito T, Tanboon J, Mitsubishi S, Noguchi S, Nishino I: Variant to mutation – pathology, next generation sequencing, cellular biology. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 3) Mitsubishi S, Nishikawa A, Zhu W, Termglintchan T, Shin JY, Takayama K, Uruha A, Endo Y, Noguchi S, Nishino I: High-throughput genetic testing for muscle disease and an exome database of the undiagnosed in Japan. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 4) Nishikawa A, Mitsubishi S, Mitsubishi H, Noguchi S, Nishino I: Severe congenital myofibrillar myopathy with intranuclear rods due to *LMNA* E383K mutation. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 5) Aartsma-Rus A, Hoffman E, Bucella F, Flanigan K, Kirschner J, Kole A, Mercuri E, Nishino I, North K, Pereda Alonso A, Rahbek J, Sejersen T, Wood M, Lynn S, Robertson A, Lochmuller H, Straub V, Bushby K: TREAT-NMD (translational research in Europe, assessment and treatment for neuromuscular disorders). 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 6) Endo Y, Dong M, Noguchi S, Ogawa M, Hayashi YK, Kuru S, Sugiyama K, Nagai S, Ozasa S, Nonaka I, Nishino I: Milder phenotype of muscular dystrophy due to *POMGNT2* mutations. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 7) Noguchi S, Dong M, Endo Y, Hayashi YK, Yoshida S, Nonaka I, Nishino I: *DAG1* mutations associated with asymptomatic hyperCKemia and hypoglycosylation of α -dystroglycan. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK

(Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)

- 8) Tanboon J, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I: Homozygous splicing mutation in *ISPD* gene in a girl with Walker-Warburg syndrome. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 9) Kohashi K, Ishiyama A, Takehita E, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Nakagawa E, Komaki H, Sugai K, Nishino I, Saito W, Takaso M, Sasaki M: Early scoliosis surgery may prevent deterioration of respiratory function of in Ullrich congenital muscular dystrophy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 10) Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsuhashi S, Yamamura T, Nishino I: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4)
- 11) Liang WC, Chou P, Kan T, Su Y, Hayashi Y, Nishino I, Jong Y: Probable high prevalence of limb-girdle muscular dystrophy type 2D in the aboriginal tribes settled in southern Taiwan. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.1, 2015 (9.30-10.4)
- 12) Ishiyama A, Sakai C, Endo Y, Mitsuhashi S, Noguchi S, Matsushima Y, Hayashi YK, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Goto YI, Nishino I: Mutations in iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 cause progressive cavitating leukoencephalopathy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.1, 2015 (9.30-10.4)
- 13) Takayama K, Mitsuhashi S, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I: Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.1, 2015 (9.30-10.4)

(3) 一般学会

- 1) 三橋里美, 瀨中耕平, 後藤加奈子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者のエピゲノム解析. 第38回日本分子生物学会年会/第88回日本生化学会大会 合同大会, 神戸 (神戸ポートアイランド), 12.2, 2015(12.1-12.4)
- 2) 三橋里美: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーのD4Z4エピゲノムおよび局在タンパク質の解析. 第三回 若手による骨格筋細胞研究会, 福岡 (九州大学 病院キャンパスコラボレーションI・II), 11.24, 2015(11.24-11.25)
- 3) 漆葉章典, 野口 悟, 三橋里美, 西村洋昭, 後藤加奈子, 西野一三: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. 第7回筋炎ワークショップ, 新宿 (京王プラザホテル), 9.12, 2015
- 4) 漆葉章典, 野口 悟, 佐藤和貴郎, 西村洋昭, 三橋里美, 山村 隆, 西野一三: 血漿 IP-10 で炎症性筋疾患と非炎症性筋疾患を鑑別できる. 第一回日本筋学会学術集会, 小平 (国立精神・神経医療研究センター), 8.8, 2015
- 5) 三橋里美, 西野一三: 筋疾患の遺伝子解析について. 第一回日本筋学会学術集会, 小平 (国立精神・神経医療研究センター), 8.8, 2015
- 6) 瀨中耕平, 後藤加奈子, 野口 悟, 林由起子, 三橋里美, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロ

フィー 2 型の遺伝子変異解析. 第一回日本筋学会学術集会, 小平 (国立精神・神経医療研究センター), 8.8, 2015

- 7) 齊藤 崇, 永田哲也, 増田 智, 青木吉嗣, 岩沢 和, 後藤加奈子, 舘澤 薫, 金澤みゆき, 南成祐, 竹下絵里, 太幡真紀, 鈴木麻衣子, 山口和夫, 中村治雅, 立森久照, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行, 小牧宏文, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるエクソン 53 スキッピングを目的としたモルフォリノ・アンチセンス・オリゴヌクレオチド NS-065/NCNP-01 のファースト・イン・ヒューマン試験. 第一回日本筋学会学術集会, 小平 (国立精神・神経医療研究センター), 8.8, 2015
- 8) 後藤加奈子, 三橋里美, 濱中耕平, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の遺伝学的解析 2015. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟 (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)), 5.23,2015(5.20-5.23)
- 9) Uruha A, Noguchi S, Mitsuhashi S, Sato W, Yamamura T, Nishimura H, Nishino I: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟 (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)), 5.22,2015(5.20-5.23)
- 10) 三橋里美, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた遺伝性筋疾患の遺伝子解析. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟 (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)), 5.22,2015(5.20-5.23)
- 11) 西川敦子, 西野一三: 皮膚筋炎の筋病理診断における MxA 染色の有用性. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟 (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)), 5.20,2015(5.20-5.23)

(4) その他 (講演等)

- 1) Nishino I: Role of Muscle Biopsy in the Era of Genotyping. 3rd Pompe Disease Forum, Shinagawa (Tokyo Conference Center Shinagawa), 6.20, 2015 (6.20-6.21)

3. 班会議発表

- 1) 漆葉章典, 西村洋昭, 野口 悟, 三橋里美, 林由起子, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 西野一三: 炎症性筋疾患鑑別マーカーの開発. 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) H27 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.5, 2016
- 2) 林由起子, 西野一三: FHL1 ミオパチーの臨床調査. 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) H27 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.5, 2016
- 3) 杉江和馬, 尾上健児, 江浦信之, 倉重毅志, 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ガイドラインの骨子と課題. 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) H27 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 2.5, 2016
- 4) 上住聡芳, 上住 円, 深田宗一郎, 山本直樹, 山田治基, 西野一三, 武田伸一, 土田邦博: 骨格筋内在性間葉系前駆細胞を標的として骨格筋を維持・増強させる手法の開発. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究セ

- ンター), 12.9, 2015(12.8-12.9)
- 5) 野口 悟, 小川 恵, 西野一三: 遺伝性筋疾患の分子病態の解明ならびに治療法の開発 - VI 型コラーゲン欠損ミオパチーの病態に関わる 2 つのイベント。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」(主任研究者: 武田伸一) 平成 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 12.8, 2015(12.8-12.9)
 - 6) 西野一三, 西川敦子, 野口 悟, 三橋里美, 林由起子, 埜中征哉: 次世代シークエ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・治療開発研究」(主任研究者: 西野一三) 平成 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 12.7, 2015(12.6-12.7)
 - 7) 中森雅之, 濱中耕平, Sobczak K, Berglund AJ, Thornton CA, 望月秀樹, 林由起子, 西野一三, 高橋正紀: 筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療法開発研究。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・治療開発研究」(主任研究者: 西野一三) 平成 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 12.7, 2015(12.6-12.7)
 - 8) 三橋里美, 濱中耕平, 後藤加奈子, 林由起子, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの診断について。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「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 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 12.6, 2015(12.6-12.7)
 - 9) 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・治療開発研究」(主任研究者: 西野一三) 平成 27 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 12.6, 2015(12.6-12.7)
 - 10) 加藤愛美, 中山貴博, 西野一三, 内山朋香: 筋炎患者における生体インピーダンス測定。国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの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 27 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 11.28, 2015(11.27-11.28)
 - 11) 小橋孝介, 石山昭彦, 米川貴博, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 中川栄二, 小牧宏文, 須貝研司, 埜中征哉, 西野一三, 齋藤 亘, 高相晶士, 佐々木征行: Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの進行性呼吸機能障害に対する外科的側弯矯正の効果の検討。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 27 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 11.27, 2015(11.27-11.28)
 - 12) 森まどか, 瀬川和彦, 南 成祐, 西野一三, 大矢 寧, 村田美穂: 肢帯型筋ジストロフィー 2A 型の心肺機能に関する検討。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 27 年度班会議, 千代田区 (JA 共済ビル), 11.27, 2015(11.27-11.28)
 - 13) 森まどか, 三橋里美, 竹内芙実, 米本直裕子, 水野由輝郎, 南 成祐, 吉田寿美子, 村田美穂, 武田伸一, 木村 円: ベッカー型筋ジストロフィー病態解明のために - 登録データ解析とアンケート調査 -。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「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27年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.27, 2015(11.26-11.27)

- 14) 大久保真理子, 三橋里美, 後藤加奈子, 南 成祐, 西野一三：IonPGM 次世代シークエンサーを用いた DMD 遺伝子解析. 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「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27年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.26, 2015(11.26-11.27)
- 15) 高橋俊明, 三橋里美, 八木沼智香子, 井泉瑠美子, 小野洋也, 島倉奈緒子, 鈴木直輝, 新堀哲也, 片山 望, 齋藤京之, 谷口さやか, 大泉英樹, 田中洋康, 吉岡 勝, 武田 篤, 青木洋子, 西野一三, 青木正志：ジスフェルリン異常症などの希少な難治性疾患へのレジストリーシステムの展開と遺伝子診断システムの確立に関する研究 -ジスフェルリン遺伝子検索への次世代シークエンサーの導入-. 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」(主任研究者：木村 円)平成27年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.26, 2015(11.26-11.27)
- 16) 南 成祐, 西川敦子, 三橋里美, 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 -眼咽頭型筋ジストロフィーの遺伝子診断について-. 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「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27年度班会議，千代田区 (JA 共済ビル)，11.26, 2015 (11.26-11.27)

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) 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)(研究分担者：野口, 西川)
- 2) 科学研究費補助金 基盤研究 (C)「自己貧食空胞性ミオパチーにおけるオートファジー分子機構の病態関与の解明」(研究分担者：西野)
- 3) 科学研究費補助金 基盤研究 (B)「恒常的カルシウム流入により引き起こされる筋ジストロフィーの病態解明」(研究代表者：野口)
- 4) 科学研究費補助金 基盤研究 (C)「顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおける新規エピジェネティック制御因子の探索」(研究代表者：三橋)
- 5) 科学研究費補助金 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)
- 6) 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分子病態解明と診断・治療法開発」(主任研究者：西野)
- 7) 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)
- 8) 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)

- 9) 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 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), (研究分担者：野口, 三橋)
- 10) 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 障害者対策総合研究開発事業「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) (研究分担者：西野)
- 11) 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 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第II/III相試験」(研究分担者：西野)
- 12) 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 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)
- 13) 日本医療研究開発機構 委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「新規配列連結型核酸医薬品を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の実用化に関する研究」(研究分担者：西野)
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「希少難治性筋疾患に関する調査研究」(研究分担者：西野)
- 15) 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)

■受賞

- Ishiyama A: World Muscle Society, Elsevier WMS Membership Award, the 20th International Congress of WMS, Brighton, UK, 9.30 – 10.4, 2015

■特許

発明の名称：タンパク質蓄積性筋疾患を治療するための医薬

特許権者：野口 悟

発明者：野口 悟, Malicdan Christine Vergara Malicdan, 西野一三

特許番号：特許第5852785号

出願番号：特願2011-042435

公開番号：特開2012-180291

出願日：2011(H23)年2月28日

登録日：2015(H27)年12月11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、「オーダーメイド医療実現プログラム」、「精神・神経疾患のバイオリソースの研究」、「iPS細胞を用いた疾患研究（AMED-CRET）」「難治性疾患実用化研究事業（難病関係研究分野）」などである。また、本年度からは「稀少・難病未診断イニシアティブ」に関わる研究、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等にも関わっている。

さらに、後藤は、平成26年4月の再発足したメディカル・ゲノムセンター（MGC）のセンター長として、ゲノム関連研究及び事業と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、MGCゲノム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継続し、既知の遺伝子変異の同定とともに、新規の原因遺伝子の同定作業を行っている。またH22年度か始まった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、3243変異を有する患者由来細胞の変異率変化に活性酸素が関わること、ミトコンドリアDNAの複製にローリング・サークル型の複製機構が関わることを証明した。また、ミトコンドリア病の患者レジストリーをRemudyの仕様に合わせて構築した。

2) レット症候群等の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、井上健、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。樹立した*Igfbp3*-欠損マウスの形態学的解析、発現解析と行動解析により新しい発達障害のモデル動物を提唱した。新規*mecp2*下流遺伝子(*Aebp1*)欠損マウスを確立した。レット症候群の重症度とMECP2のMBD領域内変異との相関があることがわかった。また、*mecp2*欠損マウスとの二重遺伝子改変マウス(*(igfbp3^{+/+}/mecp2^{ly})*と(*(igfbp3-TG/mecp2^{ly})*)を確立した。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100例に達した。

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、北澤彩子、刑部仁美

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、ゲノム編集による変異の修復、幹細胞移植治療などの研究課題に取り組んでいる。

4) 遺伝性知的障害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579家系を登録し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行っている。平成27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研究を継続している。

5) 発達期脳障害をきたす疾患の病態解明と予防・治療法の開発に関する研究

担当者：伊藤雅之、赤松智久、青木良則、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、新生児低酸素性虚血性脳症の生物マーカー候補および治療標的候補として、LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor 1) を同定し、治療法として抗LOX-1抗体を受傷後から治療開始まで6時間以内での投与の有効性を確認した。現在ヒト臨床試験に向けて準備中である。またジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（有馬症候群）の病因を同定した。

6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一、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NPO法人「こいのぼり」の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。伊藤は、レット症候群患者・家族会、井上は先天性大脳白質形成不全症市民公開セミナーを開催し、患者会活動を支援した。

2) 専門教育面における貢献

後藤は、東邦大学医学部の客員教授、早稲田大学理工学術院の連携教授として、また信州大学医学部、横浜市立大学医学部、川崎医療福祉大学、東京大学医学部、国際医療福祉大学、お茶の水女子大学、聖路加看護大学の非常勤講師として、学生もしくは大学院生の講義を行った。伊藤は、山梨大学の客員准教授として学生の指導にあたり、井上は、国立看護大学校の学生の講義を行った。

3) 神経研究所及び病院主催の研修会

MGC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（運動ニューロン疾患：ALS, SBMA, SMA）」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) Mukai M, Sugaya K, Ozawa T, Goto Y, Yanagishita A, Mas\tsubara S, Bokuda K, Miyakoshi A, Nakao I: Isolated mitochondrial stroke-like episodes in an elderly patient with *MT-ND3* gene mutation. *Neurol Clin Neurosci* (in press) DOI: 10.1111/ncn3.175
- 2) 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 Feb
- 3) Itoh Y, Inoue N, Inoue Y-U, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa Y-W, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K: Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiol Dis* 80: 1-14, 2015 Jan
- 4) Yokota M, Hatakeyama H, Okabe S, Ono Y, Goto Y: Mitochondrial respiratory dysfunction caused by a heteroplasmic mitochondrial DNA mutation blocks cellular reprogramming. *Hum Mol Genet* 24(16):4698-4709, 2015 Aug
- 5) Tsujimura K, Irie K, Nakashima H, Egashira Y, Fukao Y, Fujiwara M, Itoh M, Uesaka M, Imamura T, Nakahata Y, Yamashita Y, Abe T, Takamori S, Nakashima K: miR-199a links MeCP2 with mTOR signaling and its dysregulation leads to Rett syndrome phenotypes. *Cell Reports* 12:1887-1901, 2015 Sep
- 6) Hatakeyama H, Katayama A, Komaki H, Nishino I, Goto Y: Molecular pathomechanisms and cell-type-specific disease phenotypes of MELAS caused by mutant mitochondrial tRNA(Trp). *Acta Neuropathol. Commun.* 3, 52, 2015 (doi: 10.1186/s40478-015-0227-x)
- 7) Kim Y, Koide R, Isoaki E, Goto Y: Magnetic resonance imaging findings in Leigh syndrome with a novel compound heterozygous SURF1 gene mutation. *Neurol Clin Neurosci* 4:34-35, 2016 Jan
- 8) 長田治, 岩崎章, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: 高度のミトコンドリア DNAA3243G 変異率と臨床経過との関連が示唆された MELAS の一例. *神経内科* 83:520-524, 2015 Dec
- 9) Fukasawa T, Kubota T, Maruyama S, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M,

- Natsume J: Two siblings with cortical dysplasias: clinico-electroencephalographic features. *Pediatr Int* 57 (3): 472-475, 2015
- 10) Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to POLG mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev* 37(7):719-724, 2015
 - 11) Tsujimura K, Irie K, Nakashima H, Egashira Y, Fukao Y, Fujiwara M, Itoh M, Uesaka M, Imamura T, Nakahata Y, Yamashita Y, Abe T, Takamori S, Nakashima K: miR-199a Links MeCP2 with mTOR Signaling and Its Dysregulation Leads to Rett Syndrome Phenotypes. *Cell Reports* 12: 1887-1901, 2015
 - 12) Gage BK, Asadi A, Baker RK, Webber TD, Wang R, Itoh M, Hayashi M, Miyata R, Akashi T, Kieffer TJ: The role of ARX in human pancreatic endocrine specification. *PLOS One* 2015 Dec 3;10(12):e0144100. doi: 10.1371/journal.pone.0144100.
 - 13) Zaha K, Matsumoto H, Itoh M, Saitsu H, Kato K, Kato M, Ogata S, Murayama K, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Nishino I, Ohtake A, Okazaki Y, Matsumoto N, Nonoyama S: *DNM1L*-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. *Clin Genet* 2016 (in press).
 - 14) Sumida K, Inoue K, Takanashi J, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N: The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev.* 38(6):571-80, 2016. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.007
 - 15) Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K: A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.* 38(6):581-4, 2016. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.002.
 - 16) Yasumura A, Yamamoto H, Yasumura Y, Moriguchi Y, Hiraki K, Nakagawa E, Inagaki M: Cognitive shifting in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A near infrared spectroscopy study. *Journal of Psychiatry.* 18(1):14 , 2015
 - 17) Saitsu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N: Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. *Eur J Hum Genet* 24: 129-134, 2016
 - 18) Formosa LE*, Mimaki M*, Frazier AE, McKenzie M, Stait TL, Thorburn DR, Stroud DA, Ryan MT: Characterization of mitochondrial FOXRED1 in the assembly of respiratory chain complex I. *Hum Mol Genet* 24: 2952-2965, 2015 *These authors equally contributed.
 - 19) Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M: Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-718, 2015
 - 20) Li H, Ohta H, Tahara Y, Nakamura S, Taguchi K, Nakagawa M, Oishi Y, Goto Y, Wada K,

Kaga M, Inagaki M, Otagiri M, Yokota H, Shibata S, Sakai H, Okamura K, Yaegashi N: Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model. *Scientific Reports* 5:15271,2015

(2) 著書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針— (第3版) (編集: 五十嵐隆), 総合医学社, 東京, pp.313-316, 2016 Mar
- 2) 後藤雄一: MELAS. 骨格筋症候群 (第2版) (下), 日本臨床, 大阪, pp.190-194, 2015 July
- 3) 後藤雄一: MERRF. 骨格筋症候群 (第2版) (下), 日本臨床, 大阪, pp.195-197, 2015 July
- 4) 後藤雄一: 慢性進行性外眼筋麻痺症候群, Kearns-Sayre 症候群. 骨格筋症候群 (第2版) (下), 日本臨床, 大阪, pp.198-201, 2015 July
- 5) 後藤雄一: Pearson 症候群. 骨格筋症候群 (第2版) (下), 日本臨床, 大阪, pp.202-204, 2015 July
- 6) 後藤雄一: 乳児致死型ミトコンドリア病. 骨格筋症候群 (第2版) (下), 日本臨床, 大阪, pp.214-216, 2015 July
- 7) 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝関連. 日常診療のための検査値のみかた (編集: 野村文夫, 村上正巳, 和田隆志, 末岡栄三朗), 中外医学社, 東京, pp.7202-725, 2015 Apr
- 8) 後藤雄一: 遺伝子検査—遺伝子検査の「心構えと原則」, 小児神経科診断・治療マニュアル改訂第3版 (編集: 佐々木征行, 須貝研司, 稲垣真澄), 診断と治療社, 東京, pp.230-231, 2015 Apr
- 9) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症の治療, 小児神経科診断・治療マニュアル改訂第3版 (編集: 佐々木征行, 須貝研司, 稲垣真澄), 診断と治療社, 東京, pp.346-350, 2015 Apr
- 10) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン—最新の診療指針— (第3版) (編集: 五十嵐隆), 総合医学社, 東京, pp.313-316, 2016 Mar
- 11) 青天目信, 伊藤雅之: レット症候群 診療ガイドブック. 大阪大学出版会, 2015
- 12) Inoue K: Genetic risk factors for neurodegenerative diseases. In: Wada K, ed. Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases. Springer Japan, Tokyo, pp.117-134, 2015
- 13) 竹下絵里: 染色体異常. 小児リハビリテーション評価マニュアル. 診断と治療社, 東京, 183-185, 2015
- 14) 三牧正和ほか: 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会: 熱性けいれん診療ガイドライン 2015. (日本小児神経学会監修, 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編集), 診断と治療社, 2015.
- 15) 三牧正和: Alpers 症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.33 骨格筋症候群 (第2版) 217-221, 日本臨床社, 2015
- 16) 三牧正和: Leigh 脳症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.33 骨格筋症候群 (第2版) 222-228, 日本臨床社, 2015
- 17) 三牧正和: 良性乳児ミオパチー. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.33 骨格筋症候群 (第2版) 229-232, 日本臨床社, 2015
- 18) 三牧正和: 実地内科医の専門医との連携の実際と留意点 小児科疾患 小児のけいれん. Medical Practice Vol.32, No.8 実地内科医を訪れる他科の疾患の日常診療と対処法 1251-1256, 2015

(3) 総説

- 1) Hatakeyama H, Goto Y: Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations and mitochondrial diseases: Toward iPSC-based disease modeling, drug discovery, and regenerative therapeutic. *Stem Cells* doi : 10.1002/stem.2292, 2016
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア DNA 検査. SRL 宝函 36: 44-46, 2015 Jul
- 3) 後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症: 遺伝子型と表現型. *Heart View* 20:42-47, 2016
- 4) 後藤雄一: ミトコンドリア病. *めまい平衡医学* 75:1-6, 2016 Feb
- 5) 後藤雄一: 遺伝子検査, 筋ジストロフィー up to date, *Clinical Neuroscience* 34:287-288, 2016
- 6) Osaka H, Inoue K: Pathophysiology and emerging therapeutic strategies in Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 3(12): 1447-1459, 2015
- 8) 中川栄二, 小嶋絵美子, 元木崇裕: てんかんの免疫療法. *小児科診療* 2 : 247-252, 2015.
- 9) 中川栄二: 抗てんかん薬の作用機序. *小児内科* 47(9): 1481-1484,2015
- 10) 中川栄二: 精神・神経症状からみるてんかん 発達障害とてんかん. *認知神経科学* 17(2): 90, 2015
- 11) 竹下絵里: MERRF. *小児科診療 診断と治療社*, 東京, 110, 2016

(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: Incidental findings (偶発的所見) を考える - まとめと今後の課題. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 10.17, 2015
- 2) Itoh M, Nabatame S, Tachimori T, Matsuishi T: Study of Rett syndrome epidemiology and database in Japan. The 4th European Rett syndrome Conference, Rome, Italy, 11.1, 2015
- 3) 伊藤雅之: 形成障害. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 九州大学百年講堂, 福岡, 6.3,2015
- 4) 伊藤雅之: ジュベール症候群の臨床研究の方向性. ジュベール症候群とその関連疾患シンポジウム 2015 ~医療関係者と家族のための講演会~. 東京大学医学部附属病院, 東京, 12.13, 2015
- 5) 中川栄二: 精神・神経症状からみるてんかん (発達障害とてんかん) 第 20 回認知神経科学学会学術集会, 東京, 8.9,2015
- 6) 中川栄二: 小児のてんかん (診断から治療まで) 第 25 回日本小児看護学会学術集会, 東京, 7.25,2015
- 7) 中川栄二: マラソンレクチャー 小児てんかんと発達障害 第 49 回日本てんかん学会学術集会, 長崎, 10.30,2015
- 8) 竹下絵里: 筋ジストロフィーの臨床試験におけるアウトカムメジャーの現状. 筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク第 4 回ワークショップ. ステーションコンファレンス東京 602 会議室, 東京, 7.25, 2015

(2) 国際学会

- 1) Itoh M: Clinical comparison of Arima syndrome and Joubert syndrome: consideration from

- epidemiological analysis. The 2015 FASEB Science Research Conferences, Biology of Cilia and Flagella. Snowmass, Colorado, USA. July 21, 2015
- 2) Itoh M, Nabatame S, Tachimori H, Matsuishi T: Epidemiological study of Japanese Rett syndrome. 11th European Pediatric Neurology Society Congress 2015. Vienna, Austria. May 28, 2015
 - 3) Inoue K, Mangalika P.R, Nishizawa A, Li H, Numata Y, Nakamura S, Morimura T, Saya H, Goto Y: Seeking drugs for Pelizaeus-Merzbacher disease using drug repositioning approach targeting a novel cellular pathology. The 65th American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore Convention Center, Baltimore, USA, 10.6-10,2015
 - 4) Nakagawa E, Nakamura S, Kubota K, Ohkubo M, Yasumura A, Inagaki M: EEG abnormality and pharmacotherapy for developmental disorders. Asian Society for Pediatric Research, Osaka, 4.17-19, 2015
 - 5) Sugai K, Honda R, Saito T, Motohasi Y, Takeshita E, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Otsuki T: SSEP N20 and developmental outcome after hemispherotomy in Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. Asian Society for Pediatric Research, Osaka, 4.17-19, 2015
 - 6) Nakagawa E, Takeshita E, Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Sugai K, Sasaki M: Treatment of TRH for Patients with SSPE. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 5.14-17, 2015
 - 7) Nakagawa E: Sleep disturbance in developmental disorders, 5th International Conference on Neurology & Epidemiology, Gold Coast, Australia, 11.18-20, 2015
 - 8) Nakagawa E, Yuasa S, Takahashi A, Sugai K, Sasaki M, Otsuki T: Evaluation of burst-suppression pattern after hemispherotomy in hemimegalencephaly. The 2nd Neurology and Neurosurgery Conference (NeuroConf 2015) Guilin, China, 12.18-20, 2015
 - 9) Satoshi Takenaka, Atsushi Sato, Yu Kakimoto, Hiromichi Ariga, Yoshiyuki Namai, Nagahisa Takahashi, Masakazu Mimaki, Masaya Kubota, Akira Oka: Clinical Features of Epileptic Apnea in Trisomy 18. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 5.14-15, 2015
 - 10) Yokota M, Hatakeyama H, Ono Y, Kanazawa M, Goto Y: Mitochondrial respiratory dysfunction inhibits maturation and survival of iPSC-derived neurons and cardiomyocytes. CiRA / ISSCR 2016 International Symposia, Kyoto, 3.22-3.24, 2016
- (3) 一般学会
- 1) 松村亮, 宮川友子, 服部功太郎, 吉田寿美子, 横田悠季, 永井秀明, 後藤雄一, 波多野賢二: 研究用バイオリソースの有効活用を目指した検体管理システムの開発. 第16回日本医療情報学会学術大会 2015年11月1日~4日 沖縄県宜野湾市
 - 2) 井上 健, マンガリイ・プリアンティ, 西澤絢子, 李珩, 沼田有里佳, 中村祥子, 守村敏史, 佐谷秀行, 後藤雄一: 既存薬ドラッグ・リポジショニングによる Pelizaeus-Merzbacher 病の治療候補薬の探索. 第57回日本小児神経学会総会, 大阪(帝国ホテル大阪), 5.28-30, 2015
 - 3) 中川栄二, 仲村貞郎, 久保田一生, 大久保真理子, 安村明, 稲垣真澄: 発達障害に対する脳波異常および薬物療法. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 4.17-19, 2015

- 4) 中川栄二：発達障害における脳波異常と薬物の検討。第 62 回日本小児保健協会学術集会，長崎，6.20, 2015
 - 5) 中川栄二：発達障害における入眠時脳波異常と睡眠障害。第 50 回日本発達障害学会，東京，7.4-5, 2015
 - 6) 中川栄二，澁谷郁彦，竹下絵里，石山昭彦，齋藤貴志，小牧宏文，須貝研司，佐々木征行：発達障害における睡眠障害と治療。第 41 回日本重症心身障害学会学術集会，東京，9.18-19, 2015
 - 7) 中川栄二：双極性障害を併存した MLC の 1 例。第 56 回日本児童青年精神医学会総会，横浜，9.29-10.1, 2015
 - 8) 中川栄二，竹下絵里，石山昭彦，齋藤貴志，小牧宏文，須貝研司，佐々木征行：てんかん性脳症における免疫グロブリン療法の効果。第 49 回日本てんかん学会学術集会，長崎，10.30-31, 2015
 - 9) 中川栄二：難治性てんかんに対する免疫グロブリン療法の適応について。第 36 回日本臨床薬理学会，東京，12.10, 2015
 - 10) 竹下絵里，磯島豪，小牧宏文，本橋裕子，石山昭彦，齋藤貴志，中川栄二，須貝研司，佐々木征行：日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィーの疾患特異的成長曲線の作成。第 118 回日本小児科学会学術集会，大阪国際会議場/リーガロイヤルホテル大阪，大阪，4.17-19, 2015
 - 11) 竹下絵里，小牧宏文，津野良子，立森久照，三好和久，山宮育郎，本橋裕子，石山昭彦，齋藤貴志，中川栄二，須貝研司，佐々木征行：Duchenne 型筋ジストロフィーの尿中プロスタグランジン代謝物の検討。第 57 回日本小児神経学会学術集会。帝国ホテル大阪，大阪，5.28-30, 2015
 - 12) 竹下絵里：筋ジストロフィーの臨床試験におけるアウトカムメジャーの現状と課題。第 1 回日本筋学会学術集会。国立精神・神経医療研究センター，東京，8.8, 2015
 - 13) 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，岡明，片山菜穂子，生井良幸，水口雅，後藤雄一：Blue-Native PAGE (BN-PAGE) にて呼吸鎖複合体 I および IV 低下を認め，POLG 遺伝子異常が判明したミトコンドリア病の一例。第 57 回日本小児神経学会学術集会，大阪，5.29, 2015
 - 14) 下田木の実，水野葉子，太田さやか，高橋長久，岩崎博之，三牧正和，岡明，水口雅：15 番染色体長腕に広範囲の欠失を認めた重症 Angelman 症候群の一例。第 57 回日本小児神経学会学術集会，大阪，5.29, 2015
 - 15) 三牧正和，山中岳，是松聖悟，山内秀雄：MRI 検査のための鎮静に関する実態調査。第 57 回日本小児神経学会学術集会，大阪，5.29, 2015
 - 16) 高橋和也，松島雄一，瀬戸山大樹，康東天：ヒトミトコンドリアマトリクスに局在するプロテアーゼ Lon の特異的基質の探索。第 15 回日本ミトコンドリア学会年，福井，11.19, 2015
 - 17) 松島雄一，高橋和也，瀬戸山大樹，康東天：ヒトミトコンドリアマトリクスに局在するプロテアーゼ Lon の特異的基質の探索。日本農芸化学会 2016 年度大会，札幌，03.28, 2016
- (4) その他
- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病の遺伝子・ゲノム解析の現状と課題。イルミナ・ゲノムサミット 2015，東京，6.4, 2015
 - 2) 後藤雄一：てんかん解析。第 2 回疾患統合オミックス科解析セミナー（製薬協），東京，9.9, 2015
 - 3) Inoue K: GJC2 promoter mutations causing Pelizaeus-Merzbacher-like disease. 2015 PMD

Conference, Hyatt Regency Baltimore Inner Harbor, Baltimore, USA, 10.9, 2015

- 4) 横田陸美: ミトコンドリア機能異常は神経・心筋細胞への分化を強く阻害する. AMED 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系難病研究」平成 27 年度骨格筋領域カンファレンス, 東京, 2.26, 2016
- 5) 畠山英之: 疾患 iPS 細胞を活用したミトコンドリア病の創薬研究に向けて. AMED 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系難病研究」平成 27 年度骨格筋領域カンファレンス, 東京, 2.26, 2016

3. 班会議発表

- 1) 杉本立夏, 後藤雄一: 当院における神経変性疾患等の発症前診断に関する遺伝カウンセリングの現状と課題. 精神・神経疾患研究開発費「パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の包括医療に関する研究」(主任研究者: 村田美穂) 平成 27 年度班会議, 東京, 12.5, 2015
- 2) 後藤雄一: 班会議. AMED 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 27 年度班会議, 東京, 7. 7, 2015
- 3) 後藤雄一: ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究【神経・筋疾患及び知的障害領域】. AMED 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 27 年度班会議, 東京, 7.1, 2015
- 4) 後藤雄一: 中釜班サブテーマ 2 班会議. AMED 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 27 年度班会議, 東京, 11.30, 2015
- 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 27 年度班会議, 東京, 12.13, 2015
- 6) 伊藤雅之, 花井彩江, 青木良則: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 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 (25-3)「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 27 年度班会議, 小平, 6.14, 2015
- 7) 伊藤雅之, 花井彩江, 青木良則: 難治性てんかんの分子病理学的病態解明. 国立精神・神経医療研究センター「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」(25-3) (主任研究者: 中川栄二) 平成 27 年度班会議, 小平, 11.29, 2015
- 8) 伊藤雅之, 花井彩江, 青木良則: 小児神経難病のモデル動物作出と病態解明. 国立精神・神経医療研究センター (27-7)「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 平成 27 年度班会議, 東京, 6.15, 2015
- 9) 伊藤雅之, 花井彩江, 青木良則: 小児神経難病のモデル動物作出と病態解明. 国立精神・神経医療研究センター (27-7)「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 平成 27 年度班会議, 東京, 2.19, 2016
- 10) 伊藤雅之, 代紅梅: 日本医療研究開発機構「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の病態解明と科学的診断・治療法の開発」(研究代表者: 伊藤雅之) 平成 27 年度班会議, 東京, 8.21, 2015

- 11) 伊藤雅之, 代紅梅: 日本医療研究開発機構「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の病態解明と科学的診断・治療法の開発」(研究代表者: 伊藤雅之) 平成 27 年度班会議, 東京, 12.13, 2015
- 12) 井上 健, 三橋里美, 石川桂子, 中村葉子, 鎌谷洋一郎, 桃沢幸秀, 久保充明, 後藤雄一: 知的障害バイオバンクの試料を用いた網羅的遺伝子解析 27-6 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基盤研究」平成 27 年度班会議, 東京, 12.13, 2015
- 13) 井上 健, マンガリイ・プリアンティ, 西澤絢子, 李珩, 中村祥子, 佐谷秀行, 後藤雄一: ドラッグリポジショニングによる新規病態標的治療薬の探索 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」平成 27 年度班会議, 東京, 12.3, 2015
- 14) 井上 健, 北澤彩子: ゲノム編集を用いた PLP1 重複の修復モデルの作成 3. 精神・神経疾患委託費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」平成 27 年度班会議, 東京, 6.15, 2015
- 15) 井上 健: 国際 PMD カンファレンス 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」平成 27 年度班会議, 東京, 2.14, 2016
- 16) 井上 健: 先天性大脳白質形成不全症の治療法開発にむけた研究戦略 AMED 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 27 年度班会議, 東京, 2.14, 2016
- 17) 竹下絵里, 岩田恭幸, 矢島寛之: 筋ジストロフィーの臨床試験におけるアウトカムメジャー研究. 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班 (主任研究者: 小牧宏文) 平成 27 年度班会議, JA 共済ビルカンファレンスホール, 東京, 11.27-28, 2015
- 18) 竹下絵里: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの臨床試験におけるアウトカムメジャー研究. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 平成 27 年精神・神経疾患研究開発費 筋ジストロフィー合同班会議, JA 共済ビルカンファレンスホール, 東京, 1.8, 2016
- 19) 井上 健, 北澤彩子: ゲノム編集技術を利用した先天性大脳白質形成不全症の治療法開発の試み. 精神・神経疾患研究開発費 (27-7) 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班 キックオフミーティング 平成 27 年度班会議, 東京, 6.15, 2015

V. 競争的研究費獲得状況

【後藤雄一】

○ 文部科学省

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)

○ 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

「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)

○ AMED 研究費

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」(研究開発分担者)

オーダーメイド医療実現プログラム「多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズム解析研究」(研究代表者)

成育疾患克服等総合研究事業「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析」(研究分担者)

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)

○ 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)

「パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の包括医療に関する研究」(分担研究者)

【伊藤雅之】

○ AMED

難治性疾患実用化研究事業(診断の質向上)

「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の病態解明と科学的診断・治療法の開発」(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」

(研究代表者)

挑戦的萌芽研究「小児難治性てんかんの原因究明のための遺伝子解析技術を駆使した多角的研究」(研究代表者)

基盤研究(C)「発達期脳障害の機序と可塑性に関する研究」(研究分担者)

○ 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・治療法会庄のための基礎・臨床の融合的研究(25-3)」

(分担研究者)

「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明(27-7)」(分担研究者)

○ 川野小児医学研究奨学財団

「乳幼児期に発症する難治性てんかんの発生病態の解明と治療法の開発」(主任研究者)

【井上 健】

○ AMED

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)

○ 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)

「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明(27-7)」(分担研究者)

○ 厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」(研究分担者)

○ 文部科学省科学研究費補助金

基礎研究B「蛋白寿命タイマーによる小児期遺伝性疾患の治療薬開発」(研究分担者)

【科研費研究員 横田睦美】

○ 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)

【流動研究員 北澤彩子】

○ 文部科学省科学研究費補助金

若手研究(B), マウス脳発生期における海馬CA1錐体細胞の放射状グリア線維を介した移動の解明
(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) | 服部功太郎, 太田深秀, 惣谷和広 (4.1 ~) |
| (流 動 研 究 員) | 古賀賀恵, 相澤恵美子, 小川眞太郎 (4.1 ~), 小倉淳 (4.1 ~), 増田千明 (~ 6.30) |
| (外 来 研 究 員) | Tikhonova Maria Alexandrovna (10.22 ~) 寺石俊也 (~ 3.31), 當麻秀機 (11.1 ~ 3.31) |
| (科 研 費 研 究 員) | 若林千里 (~ 1.31), 石田一希 (4.1 ~), 吉村文 (8.1 ~) 石渡小百合 (4.1 ~ 9.30) |
| (客 員 研 究 員) | 古田都, 尾関祐二, 千葉秀一 (~ 3.31), 篠山大明, 沼川忠広, 安達直樹 (5.1 ~), 佐藤隆 (3.1 ~) |
| (併 任 研 究 員) | 三島和夫, 堀弘明 |
| (科 研 費 研 究 補 助 員) | 松尾淳子, 大部聡子 (~ 8.19), 長島杏那 (~ 3.31), 吉田冬子, 朽木友紀恵, 飯島貴美子 (10.1 ~) |
| (センター研究補助員) | 平石萌子 |
| (センター事務助手) | 五十嵐愁子 |
| (研究生/研究見習生) | 小高陽樹 (~ 3.31), 二宮碧, 加藤美恵, 小川麻美, 秀瀬真輔, 緑川哲哉 (~ 3.31), 堀内隆裕 (~ 3.31), 五味千帆 (~ 3.31), 田中佑樹 (~ 3.31), 及川里奈 (~ 3.31), 丸本裕子 (~ 3.31), Yoon Hyung Shin (4.1 ~), 石渡小百合 (10.1 ~), 若林千里 (2.1 ~), 芹澤舞桜 (8.1 ~), 矢作拓也 (8.1 ~), 土本揺子 (11.1 ~), 増田悠斗 (3.1 ~), 小坂凜 (3.1 ~), 渡邊彩歌 (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、主に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など、合計3000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パルス抑制テスト、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 750 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、寺石俊哉医師が中心となって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。ウエアラブルモニターを用いたうつ病の活動に関する検討も行っている。本年度は、うつ病患者の一部において脳脊髄液中のフィブリノーゲンの異常高値がみられることを示した論文 (Hattori et al, Sci Rep, 2015)、安定同位体で標識したトリプトファンの呼気ガス検査によってうつ病のキヌレニン系について測定できることを示した論文 (Sci Rep, 2015)、精神疾患における自閉症傾向が高いことを示した論文 (Matsuo et al, 2015)、アクチグラフを用いてうつ病の活動量や睡眠障害を客観的に明らかにした論文 (Hori et al, J Psychiatr Res, 2016)、うつ病における末梢血の遺伝子発現異常に関する論文 (Hori et al, Sci Rep, 2016) などが主な成果であり、太田室長が中心に行っている脳画像解析では、通電療法での大脳皮質体積変化を明らかにした論文 (J Affect Disord, 2015)、メラニコリー型うつ病と非定型うつ病の拡散テンソル画像を比較した論文 (Psychiatry Clin Neurosci, 2015) などが出版された。

2) 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。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）。栄養学的視点に立った新たな治療法の開発も行っており、アスパラガスの抽出液の神経保護効果に関する論文が受理され (Jalsrai et al: Neuroscience, 2016)、緑茶成分の一つでグルタミン酸と類似の構造をした L-theanine が統合失調症症状を軽減し、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出版された (Ota et al, Acta Neuropsychiatr, 2015)。高脂肪食によって感覚運動ゲイティング異常が生じることを明らかにした論文も出版された (Wakabayashi et al, Psychopharmacology, 2015)。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。

3) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境（ストレス）による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析と分子生物学的解析を行っている。精神疾患感受性遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析や新しい向精神薬の薬理行動学的検討も行っている。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、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, 2015) や胎生期の発育障害と社会的敗北ストレスを組み合わせたモデルの論文 (Furuta et al, Horm Behav, 2015) などが主な成果である。

4) 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。今年度は、ストレスホルモンであるグルココルチコイドが BDNF の細胞内輸送速度に変化を与えることを示した論文 (Adachi et al, Sci Rep, 2015), BDNF の発現における自己調節機能に関する論文 (Nakajima et al, Neurochem Int, 2015) 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

精神疾患の生物学的研究や栄養学的研究に関する講演を多数行った (功刀)。

2) 専門教育への貢献

1. 教育活動

- 1) 防衛医科大学校学生実習 (松尾, 功刀)
- 2) 早稲田大学理工学部講義担当 (功刀, 服部, 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 (功刀)
- 5) 東京農工大学脳神経科学講義と学生指導 (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)
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, 太田, 堀, 篠山)

(部長 功刀 浩)

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Kunugi H, Hori H, Ogawa S: Biochemical markers subtyping major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci, 69(10): 597-608, 2015
- 2) Hattori K, Ota M, Sasayama D, Yoshida S, Matsumura R, Miyakawa T, Yokota Y, Yamaguchi S, Noda T, Teraishi T, Hori H, Higuchi T, Kohsaka S, Goto Y, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid fibrinogen in major depressive disorder. Sci Rep, 17(5): 11412-11412, 2015
- 3) 太田深秀, 若林千里, 松尾淳子, 木下裕紀子, 堀弘明, 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 大部聡子, 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 - テアニンの影響. 精神神経学雑誌, 117(10): 813-819, 2015
- 4) Ota M, Wakabayashi C, Sato N, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H:

- Effect of l-theanine on glutamatergic function in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*, 27(5): 291-296, 2015
- 5) Ota M, Ogawa S, Kato K, Masuda C, Kunugi H: Striatal and extrastriatal dopamine release in the common marmoset brain measured by positron emission tomography and [¹⁸F]fallypride. *Neurosci Res*, 101: 1-5, 2015
 - 6) Ota M, Sato N, Okamoto T, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H: Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis: Differentiation by a multimodal approach. *Mult Scler Relat Disord*, 4(6): 515-520, 2015
 - 7) Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K, Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Sone D, Kunugi H: Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 29(186): 186-191, 2015
 - 8) Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Nagashima A, Obu S, Higuchi T, Kunugi H: White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69(3): 360-368, 2015
 - 9) Ota M, Ogawa S, Kato K, Wakabayashi C, Kunugi H: Methamphetamine-sensitized rats show augmented dopamine release to methylphenidate stimulation: A positron emission tomography using [(18)F]fallypride. *Psychiatry Res*, 232(1): 92-97, 2015
 - 10) Wakabayashi C, Numakawa T, Ooshima Y, Hattori K, Kunugi H: Possible role of the dopamine D1 receptor in the sensorimotor gating deficits induced by high-fat diet. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(24): 4393-4400, 2015
 - 11) Wakabayashi C, Numakawa T, Odaka H, Ooshima Y, Kiyama Y, Manabe T, Kunugi H, Iwakura Y: IL-1 receptor-antagonist (IL-1Ra) knockout mice show anxiety-like behavior by aging. *Neurosci Lett*, 599 : 20-25, 2015
 - 12) Ogawa S, Kunugi H: Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*, 13(6): 760-75, 2015
 - 13) Ogawa S, Kunugi H: Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants. *Curr Neuropharmacol*, 13(6): 760-775, 2015
 - 14) Matsuo J, Kamio Y, Takahashi H, Ota M, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Takei R, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Autistic-like traits in adult patients with mood disorders and schizophrenia. *PLoS One*, 10 (4): e0122711-e0122711, 2015
 - 15) Hori H, Koga N, Hidese S, Nagashima A, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H: 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*, (77): 27-34, 2016
 - 16) Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Yamamoto N, Nakamura S, Ota M, Hattori K, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H: Blood-based gene expression signatures of medication-free outpatients with major depressive disorder: integrative genome-wide and candidate gene analyses. *Sci Rep*, 6 : 18776, 2016
 - 17) Adachi N, Numakawa T, Nakajima S, Fukuoka M, Odaka H, Katanuma Y, Ooshima Y, Hohjoh H, Kunugi H: Glucocorticoid affects dendritic transport of BDNF-containing vesicles. *Sci Rep*, 5 : 12684, 2015
 - 18) Furuta M, Ninomiya-Baba M, Chiba S, Funabashi T, Akema T, Kunugi H: Exposure to

social defeat stress in adolescence improves the working memory and anxiety-like behavior of adult female rats with intrauterine growth restriction, independently of hippocampal neurogenesis. *Horm Behav*, 70 : 30-37, 2015

- 19) Sasayama D, Hori H, Nakamura S, Yamamoto N, Hattori K, Teraishi T, Ota M, Kunugi H: Increased protein and mRNA expression of resistin after dexamethasone administration. *Horm Metab Res*, 47(6): 433-438, 2015
- 20) 長島杏那, 松尾淳子, 野田隆政, 木下裕紀子, 石田一希, 平石萌子, 樋口輝彦, 功刀浩: 気分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. *精神医学*, 58 (1): 65-72, 2016
- 21) Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ota M, Hattori K, Kajiwara M, Higuchi T, Kunugi H: (13)C-tryptophan breath test detects increased catabolic turnover of tryptophan along the kynurenine pathway in patients with major depressive disorder. *Sci Re*, 3 (5): 15994-15994, 2015
- 22) Kimura H, Tsuboi D, Wang C, Kushima I, Koide T, Ikeda M, Iwayama Y, Toyota T, Yamamoto N, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Banno M, Xing J, Takasaki Y, Yoshida M, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Inada T, Suzuki M, Ujike H, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Iwata N, Kaibuchi K, Ozaki N: Identification of Rare, Single-Nucleotide Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility.. *Schizophr Bull*, 41 (3): 744-753, 2015
- 23) Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, Yoon HS, Odaka H, Ooshima Y, Kunugi H: The inactivation of extracellular signal-regulated kinase by glucagon-like peptide-1 contributes to neuroprotection against oxidative stress. *Neurosci Lett*, 616 : 105-110, 2016
- 24) Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Odaka H, Yoshimura A, Kunugi H: Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons. *Neurochem Int*, 91 : 55-61, 2015
- 25) Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Odaka H, Yoshimura A, Kunugi H: Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons. *Neurochem Int*. 91: 55-61. 2015

(2) 著書

- 1) 功刀浩, 今泉博文: うつ病の毎日ごはん. 女子栄養大学出版, 東京, 2015
- 2) 功刀浩 (解説) (村上祥子著): 秘伝の介護食. ボケない介護食, しかも美味しい, ブックマン社, 東京, pp.132-135, 2015
- 3) 功刀浩: 精神栄養学—食事療法とサプリメントの利用. 外来精神科治療シリーズ メンタルクリニックでの薬物療法・身体療法の進め方, 中山書店, 東京, pp.268-277, 2015
- 4) 功刀浩: 精神科薬物療法. 精神保健医療福祉白書: 精神科医療と精神保健福祉の協働 2106 (精神保健医療福祉白書編集委員会編), 中央法規出版, 東京, pp.164-164, 2015
- 5) 功刀浩 (単著): こころに効く精神栄養学. 女子栄養大学出版, 東京, pp.1-227, 2016
- 6) 功刀浩: 気分障害 (うつ病, 双極性障害). 分子脳科学 三品昌美編 (Dojin Bioscience), 20: 195-207, 2015
- 7) 太田深秀: MRIによる脳画像診断の新展開. カレントセラピー, ライフメディコム, 東京, pp.59-64, 2016

(3) 総説

- 1) 功刀浩：こころの栄養学第12回「精神栄養学の実践と今後の展開」. 臨床心理学, 15(3): 398-405, 2015
- 2) 功刀浩：うつ病の栄養学的治療. 精神科治療学, 30(5): 593-598, 2015
- 3) 功刀浩：うつ病の治療メカニズム. 臨床精神薬理, 18(10): 1239-1247, 2015
- 4) 功刀浩：特集に寄せて. 特集：精神疾患と栄養. 分子精神医学, 15(3): 169, 2015
- 5) 功刀浩：うつ病における栄養学的異常と治療 特集：精神疾患と栄養. 分子精神医学, 15(3): 170-175, 2015
- 6) 功刀浩：うつ病を生物学的に理解する. 医学と薬学, 72(11): 1841-1849, 2015
- 7) 功刀浩：うつ病, ストレスと腸内細菌. ストレス科学, 30(1): 14-21, 2015
- 8) 功刀浩：認知症と栄養. 精神科, 27(5): 344-350, 2015
- 9) 功刀浩：うつ病の病態仮説と分子マーカー. 精神科診断学, 8(1): 16-20, 2015
- 10) Kunugi H, Hori H, Ogawa S: Biochemical markers subtyping major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci, 69(10): 597-608, 2015
- 11) 功刀浩：うつ病リスク因子としての食生活・栄養, 精神科臨床 Legato (レガート), 2(2), 20-25, 2016.4
- 12) 功刀浩, 古賀賀恵：クルクミンとうつ病. Functional Food, 9(1): 14-17, 2015
- 13) 功刀浩, 古賀賀恵, 小川眞太郎：うつ病患者における栄養学的異常. 日本生物学的精神医学会誌, 26(1): 48-54, 2015

(4) 特許・出願

- 1) 功刀浩, 相澤恵美子, 辻浩和：精神疾患バイオマーカー. 特願 2015-083936, 4.16, 2015
- 2) 小松陽子, 石丸園子, 篠崎亮, 功刀浩, 古賀賀恵：活動リズム判定方法および活動リズム判定装置. 特願 2016-039893. 3.2, 2016

(5) その他

- 1) 功刀浩：不足しても、過剰でも問題あり！鉄は、過不足のない摂取が大切. NHKためしてガッテン 特別編集 ダイジェスト版, 12(1): 7-7, 2015
- 2) 功刀浩：「メンタルヘルスにも食事と運動を」, メンタルヘルスマガジン こころの元気 +plus, 9(4): 14-17, 2015
- 3) 功刀浩：メンタルヘルスにも食事と運動を, (連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.1). こころの元気 +plus, 10(1): 26-27, 2016
- 4) 功刀浩：口当たりのよい食生活. こころの元気 +plus (連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.2), 10(2): 26-27, 2016
- 5) 功刀浩：メタボリックと心の病. (連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.3). こころの元気 +plus, 10(3): 28-29, 2016
- 6) 功刀浩：うつ病を生物学的に理解しよう. クレデンシャル, NO.90: 6-11, 2016
- 7) 功刀浩：からだ・心・病気の疑問を解決！～うつ状態は鉄分不足が原因なのですか？養護教諭通信 2015年5月号: 20-21, 2015
- 8) 功刀浩：“地中海食” + “日本茶” が脳を若くする. 日経おとなのOFF 2015年10月臨時増刊: 22-23, 2015

- 9) 功刀浩：不足しても，過剰でも問題あり！鉄は，過不足のない摂取が大切．NHKためしてガッテン 特別編集 ダイジェスト版：7，2015
- 10) 「肥満はうつにもつながる．食習慣でどちらも改善」月刊 清流 2016年1月号：26-27（取材記事）
- 11) 功刀浩：“地中海食”＋“日本茶”が脳を若くする．日経おとなのOFF特別編集日経ホームマガジン「脳が老化しない！習慣&ドリル」：32-33，2016
- 12) 功刀浩：うつは和食で治せる（女性のお悩み解決手帳86），日経ヘルス2月号，19(2):90-93（取材記事），2016
- 13) 古賀賀恵，功刀浩：「特別論文」認知機能低下研究においては栄養素レベルを考慮すべきである．栄養学レビュー（Nutrition Reviews 日本語版），ILSI JAPAN，Volume 72，No.11，2015

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩：うつ病のサイコメタボリズム．特別シンポジウム「サイコメタボリズム」．第88回日本内分泌学会．東京：4.24，2015
- 2) 功刀浩：精神疾患を脳科学でとらえるー精神疾患の本質ー．日本精神保健看護学会 第25回学術集会 教育講演．つくば：6.27，2015
- 3) 功刀浩：うつ病と循環器疾患の併存における病態メカニズム．日本心臓病学会-日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム「高齢化社会における心疾患患者のメンタルヘルスを考える」第63回日本心臓病学会学術集会，横浜，9.18，2015
- 4) 功刀浩：緑茶成分テアニンについて．第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会．東京，9.25，2015
- 5) 功刀浩：うつ病を類似化する生化学的マーカー．第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会．東京，9.26，2015
- 6) 太田深秀：Neuroimagingなどを用いたトランスレーショナルな評価系．第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会．東京，9.24，2015

(2) 国際学会

- 1) Kunugi H, Aizawa E, Ota M, Ishida I, Koga N, Hattori K, Sato S, Asada T : Eicosapentaenoic acid intake may reduce the risk of posttraumatic stress disorder after the Great East Japan Earthquake and tsunami. ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition. 横浜：5.17，2015
- 2) Hattori K, Ota M, Sasayama D, Yoshida S, Noda T, Teraishi T, Hori H, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid fibrinogen delineates a subgroup of major depressive disorder. WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA Japan 2015. 大阪：6.4，2015
- 3) Ota M, Wakabayashi C, Hattori K, Teraishi T, Kunugi H, Ozawa H, Okubo T : Effect of L-theanine on glutamatergic function in patients with schizophrenia. 12thAsian Congress of Nutrition. 横浜：5.15，2015
- 4) Wakabayashi C, Numakawa T, Ooshima Y, Hattori K, Kunugi H: Possible role of the dopamine D1 receptor in the sensorimotor gating deficits induced by high-fat diet. Neuroscience2015. Chicago, IL, USA: 10.17，2015

- 5) Aizawa E, Yoshida S, Tajima S, Hattori K, Segawa K, Kunugi H: Major depressive disorder and initial insulin hyposecretion oral glucose tolerance test. ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition. 横浜: 5.15, 2015
- 6) Koga N, Hattori K, Hori H, Kunugi H: Association of n-3 polyunsaturated fatty acid levels with sleep disturbance in major depressive disorder. ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition. 横浜: 5.15, 2015
- 7) Ogawa S, Hattori K, Sasayama D, Yokota Y, Matsumura R, Matsuo J, Ota M, Hor H, Teraishi T, Yoshida S, Noda T, Ohashi Y, Sato H, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Reduced cerebrospinal fluid ethanalamine concentration in major depressive disorder. ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition. 横浜: 5.16, 2015
- 8) Matsuo J, Ota M, Kunugi H: Autistic-like traits in adult patients with mood disorders and schizophrenia. WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA Japan 2015. 大阪: 6.5, 2015
- 9) Ninomiya-Baba M, Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Ota M, Hattori k, Matuo J, Higuchi T, Shibata S, Kunugi H: Possible association of a genetic variant of KLF9 with psychiatric diseases and memory performance. WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA Japan 2015. 大阪: 6.4, 2015

(3) 一般学会

- 1) Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Kunugi H: Collection of cerebrospinal fluid bioresource and multiple omics approaches to psychiatric disorders. 第 38 回 日本神経科学大会. 神戸, 7.30, 2015
- 2) 服部功太郎, 篠山大明, 吉田寿美子, 功刀浩: 精神疾患脳脊髄液バイオマーカーの構築とバイオマーカーの探索. 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会. 東京, 9.25, 2015
- 3) 太田深秀, 若林千里, 佐藤典子, 堀弘明, 服部功太郎, 寺石俊也, 小澤隼人, 大久保勉, 功刀浩: L-テアニンによる統合失調症におけるグルタミン酸神経系の変化. 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 9.25, 2015
- 4) 太田深秀, 吉田寿美子, 服部功太郎, 寺石俊也, 功刀浩: 統合失調症に対するオキシトシン点鼻投与の効果. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 東京, 10.30, 2015
- 5) 相澤恵美子, 河内山隆紀, 佐藤康弘, 森下城, 関口敦, 事崎由香, 鹿野理子, 金澤素, 嶋啓節, 杉浦元亮, 虫明元, 川島隆太, 福土審: 過敏性腸症候群における Ambiguity な意思決定の神経基盤. 第 56 回心身医学学会総会. 船堀ホール, 6.26, 2015
- 6) Ogawa S, Hattori K, Koga N, Fujii T, Kunugi H: Plasma amino acid profiles in major depressive disorder: analysis by quantitative synthesis in four independent case-control sample sets. 第 38 回 日本神経科学大会. 神戸, 7.30, 2015
- 7) 小川眞太郎, 太田深秀, 加藤孝一, 増田千明, 功刀浩: [18F] フェリプリドを用いたコモン・マーズセットの脳内ドパミン放出量の測定. 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会. 東京, 9.24, 2015
- 8) Wakabayashi C, Kunugi H: A role of IL-17A on the deficit of sensorimotor gating in high-fat diet fed mice. 第 38 回 日本神経科学大会. 神戸, 7.28, 2015
- 9) 堀 弘明, 篠山大明, 寺石俊也, 山本宜子, 中村誠二, 太田深秀, 服部功太郎, 金吉晴, 樋口輝彦,

功刀浩：服薬していない外来うつ病患者における末梢血遺伝子発現プロファイル：網羅的遺伝子発現と候補遺伝子発現の統合的解析。第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会。東京，9.25, 2015

- 10) 長島杏那，野田隆政，樋口輝彦，功刀浩：男性の気分障害患者における性ホルモンの検討。第12回日本うつ病学会。東京，7.17, 2015
- 11) 神庭重信，尾崎紀夫，橋本亮太，功刀浩，服部功太郎，清水栄司，加藤忠史，加藤隆弘：うつ病の病態を反映させる血中バイオマーカーの開発・実用化研究。第45回日本神経精神薬理学会・第37回日本生物学的精神医学会合同年会。東京，9.26, 2015
- 12) Akimoto Y, Takahashi H, Gunji A, Kaneko Y, Asano M, Matsuo J, Ota M, Kunugi H, Hanakawa T, Mazuka R, Kamio Y: Alpha-band activities during irony comprehension: a pilot MEG study. 第38回日本神経科学大会。神戸，7.30, 2015

(4) その他

- 1) 功刀浩：うつ病・統合失調症における栄養学的問題～メタボリック症候群・耐糖能異常を中心に～。第7回糖尿病と臨床栄養を考えるセミナー，大阪，7.18, 2015
- 2) 功刀浩：うつ病と生活習慣（食生活を中心に）。平成27年度福祉保健局・病院経営本部専門性向上研修職種職務専門研修「栄養士・保健所等」。東京，10.1, 2015
- 3) 功刀浩：統合失調症患者におけるメタボリック症候群。東京精神医学会第20回専門医制度生涯教育研修会プログラム。東京，11.14, 2015
- 4) 功刀浩：心の病を予防する生活習慣（食事・睡眠・運動）。鴻巣市「働く人のメンタルヘルス研修会」。埼玉，12.2, 2015
- 5) 功刀浩：うつ病の予防・治療に有用な生活習慣～食生活・運動を中心に～。茨城県医師会産業医研修会。水戸，12.14, 2015
- 6) 功刀浩：「脳に栄養を！」～うつを和らげる食生活～。「心のケア研究会」主催第4回学習会。東京，1.17, 2016
- 7) 功刀浩：心を健康に保つ～食事，運動，睡眠の改善～。国立国会図書館H27年度メンタルヘルス研修。東京，2.3, 2016
- 8) 功刀浩：ストレス・うつ病を和らげる食生活・栄養。平成27年度やまと市民大学講座④。大和市，2.27, 2016
- 9) 功刀浩：こころを元気にする食生活。足立保健所江北保健総合センター「こころといのちの講演会」。東京，3.7, 2016

C. 班会議発表

- 1) 功刀浩：Negative valence に関する脳内分子動態の解明と治療法開発。平成27年度精神・神経疾患研究開発費「精神疾患の機能ドメインに基づく新しい治療法の開発」班会議。東京，10.20, 2015
- 2) 功刀浩：閩下 ASD の診断と介入効果判定のためのバイオマーカー開発。平成27年度精神・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」班会議。東京，10.23, 2015
- 3) 功刀浩：食事・栄養療法による脳機能改善に関する研究。糧食研究会 高齢者栄養分野 研究進捗報告会。東京，10.26, 2015

- 4) 功刀浩：研究統括，プロテオミクスによる最有力候補分子の選定，動物実験によるメカニズム解明．平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））「脳脊髄液サンプルを用いたうつ病バイオマーカーの開発」第 1 回班会議．東京，10.28, 2015
- 5) 功刀浩：脳脊髄液試料を活用した認知症の分子病態と脳画像に関する研究．平成 27 年度精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合班」研究報告会．東京，12.10, 2015
- 6) 服部功太郎：脳脊髄液の収集体制の構築，フィブリノーゲン等トップ候補分子の大規模検体解析．平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））「脳脊髄液サンプルを用いたうつ病バイオマーカーの開発」第 1 回班会議．東京，10.28, 2015
- 7) 服部功太郎，功刀浩：精神疾患のリサーチ・リソースの構築と有効活用．平成 27 年度精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基礎研究」班会議．東京，12.13, 2015
- 8) 太田深秀，吉田寿美子，功刀浩：統合失調症に対するオキシトシン点鼻投与の効果．第 48 回精神神経系薬物治療研究報告会．大阪，12.4, 2015

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「精神疾患の新しい診断，治療法の開発」功刀浩（分担）
- 4) 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基盤研究」功刀浩（分担）
- 5) 精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究」功刀浩（分担）
- 6) 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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）
- 7) 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（A）「身心の活力を増進する最適運動条件の橋渡し研究：意欲と認知をともに高める脳機構」功刀浩（分担）
- 8) 学術研究助成基金助成金（日本学術振興会）挑戦的萌芽研究「うつ病における 13C- トリプトファン呼気ガス検査の有用性に関する検討」功刀浩（代表）
- 9) 日本医療研究開発機構研究費（精神障害分野研究事業）AMED「精神疾患の病態を反映し鑑別診断・重症度予測が可能な血中バイオマーカーの開発・実用化研究」功刀浩（分担）
- 10) 日本医療研究開発機構研究費（長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業）「脳脊髄液サンプルを用いたうつ病バイオマーカーの開発」功刀浩（代表）
- 11) 先進医薬研究振興財団 精神薬療分野一般研究助成「内因性カンナビノイド系に着目したうつ病のバイオマーカーと治療法の開発」功刀浩（代表）
- 12) 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）科基盤研究（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）
- 13) 先進医薬研究振興財団 精神薬療分野一般研究助成「脳脊髄液 fibrinogen 濃度高値を示すうつ病に関する検討」服部功太郎（代表）
- 14) 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）
- 15) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金（日本学術振興会）（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）
 - 16) 先進医薬研究振興財団 精神薬療分野若手研究助成「オキシトシンの統合失調症への有効性に関する検討」太田深秀（代表）
 - 17) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金（日本学術振興会）基盤研究（C）「アセチルコリンによる視覚情報処理修復機構の解明」惣谷和広（代表）
 - 18) 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）「過敏性腸症候群の意思決定とその神経基盤」相澤恵美子（代表）
 - 19) 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）「吃音者・児の発話における運動前野の役割－近赤外分光法による検証－」小倉 淳（代表）
 - 20) 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）「エクソソーム標識ラットを用いた胎児期、乳幼児期における発育との関連解析」吉村文（代表）
 - 21) 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）「安定同位体呼気検査による気分障害におけるセロトニン－キヌレニン仮説の検討」寺石俊也（代表）
 - 22) 先進医薬研究振興財団 精神薬療分野若手研究助成「安定同位体を用いた呼気ガス検査によるうつ病のキヌレニン仮説の検討」寺石俊也（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。

人事面に関しては永井義隆室長が平成 28 年 1 月より大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学教授に栄転した。それに伴い、鈴木マリ研究員も大阪大学に異動した。ルーマニア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の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、脳・臓器間ネットワークの神経回路基盤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 28 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，株田智弘；併任研究員 有賀元，天野智文，安藤哲也，斎藤顕宣，齊藤勇二，船田正彦，向井洋平，村田美穂，山田光彦；客員研究員 金子尚弘，佐竹渉，永井義隆；流動研究員 小田桐紗織；科研費研究員 上山盛夫，皆川栄子，山田大輔；科研費研究補助員 赤川裕美，株田千華，菊地寿枝，鈴木恵里，中村泰子，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 和田恵津子；センター研究助手 志鎌昌子，原佳子，三田幸子；研究生 相澤修，石黒太郎，加藤理枝子，金井雅裕，川添僚也，樽松文子，後藤章子，後藤玲央，コンツューヴィオリカラルカ，紺谷千穂，鈴木聡史，鈴木マリ，早田暁伸，孫英傑，高橋昌幸，武内敏秀，長谷勝徳，畑中悠佑，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，山本あかね；研究見習生 赤木希衣，安藤祐子

II. 研究活動及び研究紹介

精神・神経疾患研究開発費のほか厚生労働科学研究費補助金，文部科学省科学研究費補助金（基盤研究，新学術領域研究，若手研究，挑戦的萌芽研究），日本医療研究開発機構（CREST，脳科学研究戦略推進プログラム，難治性疾患実用化研究事業，創薬基盤推進研究事業，長寿障害総合研究事業障害者対策総合研究開発事業）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、無細胞系においては一部選択性を有すること、また核酸受容体と核酸の結合メカニズムを明らかにした。さらに、リソソームにおける RNA トランスポーター候補として SIDT2 を同定した。蛋白質については、ハンチンチン、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個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 α 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。孤発性筋萎縮性側索硬化症の患者血中や髄液中において上昇していることが知られている過酸化脂質 4-hydroxynonenal が、TDP-43 の不溶化・リン酸という病態によく似た変化を引き起こすことを細胞レベルで明らかにした。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ウス作製が神経研究所各部や外部の医療機関、研究機関との協働で進んだ。以上、神経変性研究のリーディングラボの一つに数えられるにふさわしい成果を挙げた。

2) 脳とこころの健康に関する研究：

神経疾患、精神疾患については、両者を区分して研究するのではなく、生体情報も含めた広い視野から統合的に脳—臓器間ネットワークを研究することが重要と考えられる。今年度は、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神経性ネットワークの探索を行った。全身代謝を司る肝臓と脳と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神経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については昨年度論文報告したが、本年度はこれを発展させ、Negative valence systems に分類される特定の動物行動について非常に強力な抑制作用を見出した。この作用には脳局所のドーパミン神経系が関わることも見出された。作用メカニズムの判明している食品サプリメントとして、実用化に向けた臨床研究を視野に入れつつある。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、患者様死後脳を用いた臨床研究を継続した。ヒト死後脳の特定皮質領域における 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を形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に、内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることにあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

ホームページ、新聞報道などを通し社会的に国立精神・神経センターの紹介や我々の研究活動の紹介に努め、一般市民へのアウトリーチ活動を行うとともに、脳科学研究者を対象にしたシンポジウムなどで講演した（詳細はⅣ. 参照）。専門教育面、研修に関しても、学会シンポジウム等での招待講演（Ⅳ. 参照）、派遣大学院生や学部学生の教育を行った。さらに、科学コミュニティ全般への貢献として、和田はCRESTの分担研究者、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、日本医療研究開発機構創薬基盤推進研究事業の分担研究者、文科省科研費基盤研究の代表者、精神・神経疾患研究開発費分担研究者、日本医療研究開発機構評価委員（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、日本神経化学会理事、同・将来計画委員会委員長、同・脳研究推進委員会委員、同・連合大会委員会委員、日本病態生理学会理事、日本神経科学学会理事、精神・神経科学振興財団理事、同・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、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の代表者、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、第8回日本不安症学会学術大会プログラム委員、同・若手優秀演題賞審査委員、永井は文科省科研費挑戦的萌芽研究、日本医療研究開発機構（難治性疾患実用化研究事業）の代表者、日本医療研究開発機構（脳科学研究戦略推進プログラム・長寿障害総合研究事業障害者対策総合研究開発事業・創薬基盤推進研究事業・難治性疾患実用化研究事業）、精神・神経疾患研究開発費の分担研究者、東京医科歯科大学連携准教授、産業医科大学大学院セミナー講師、早稲田大学大学院セミナー講師、東北大学薬学部セミナー講師、京都府立医科大学セミナー講師、神経化学会評議員、臨床ストレス応答学会幹事、認知症学会評議員、日本神経学会評議員、同・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、挑戦的萌芽研究の代表者、公益財団法人武田科学振興財団研究助成金研究代表者、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, Sci Rep, J Cell Sci, Nutrients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。また、海外から研究者を受け入れ、国内外との共同研究を多数実施した。

（部長 和田 圭司）

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Fujiwara Y, Hase K, Wada K, Kabuta T: An RNautophagy/DNautophagy receptor, LAMP2C, possesses an arginine-rich motif that mediates RNA/DNA-binding. *Biochem Biophys Res Commun.*, 460 (2): 281-286, 2015
- 2) Furuta A, Kikuchi H, Fujita H, Yamada D, Fujiwara Y, Kabuta T, Nishino I, Wada K, Uchiyama Y: Property of lysosomal storage disease associated with midbrain pathology in the central nervous system of Lamp-2-deficient mice. *Am J Pathol.*, 185 (6): 1713-1723, 2015
- 3) Nagamine S, Fujiwara Y, Shimizu T, Kawata A, Wada K, Isozaki E, Kabuta T: Association of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 in cerebrospinal fluid with clinical severity in a cohort of patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*, 36 (6): 921-926, 2015
- 4) Kabuta C, Kono K, Wada K, Kabuta T: 4-Hydroxynonenal induces persistent insolubilization of TDP-43 and alters its intracellular localization. *Biochem Biophys Res Commun.*, 463 (1-2): 82-87, 2015
- 5) Hase K, Fujiwara Y, Kikuchi H, Aizawa S, Hakuno F, Takahashi S, Wada K, Kabuta T: RNautophagy/DNautophagy possesses selectivity for RNA/DNA substrates. *Nucleic Acids Res.*, 43 (13): 6439-6449, 2015
- 6) Hatanaka Y, Wada K, Kabuta T: Abnormal instability, excess density, and aberrant morphology of dendritic spines in prenatally testosterone-exposed mice. *Neurochem Int.*, 85-86 : 53-58, 2015
- 7) Takeuchi T, Suzuki M, Fujikake N, Popiel HA, Kikuchi H, Futaki S, Wada K, Nagai Y: Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the multicellular organismal level. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112 (19): E2497-E2506, 2015
- 8) Takahashi M, Suzuki M, Fukuoka M, Fujikake N, Watanabe S, Murata M, Wada K, Nagai Y, Hohjoh H: Normalization of overexpressed α -synuclein causing Parkinson's disease by a moderate gene silencing with RNA interference. *Mol Ther Nucleic Acids*, 4 : e241-e241, 2015
- 9) Hatanaka Y, Watase K, Wada K, Nagai Y: Abnormalities in synaptic dynamics during development in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *Sci Rep.*, 5 : 16102-16102, 2015
- 10) Suzuki M, Fujikake N, Takeuchi T, Kohyama-Koganeya, Nakajima K, Hirabayashi Y, Wada K, Nagai Y: Glucocerebrosidase deficiency accelerates the accumulation of proteinase K-resistant α -synuclein and aggravates neurodegeneration in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.*, 24 (23): 6675-6686, 2015
- 11) Li H, Ohta H, Tahara Y, Nakamura S, Taguchi K, Nakagawa M, Oishi Y, Goto Y, Wada K, Kaga M, Inagaki M, Otagiri M, Yokota H, Shibata S, Sakai H, Okamura K, Yaegashi N: Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model. *Scientific Reports*, 5 (15271), 2015

- 12) Aizawa S, Fujiwara Y, Contu VR, Hase K, Takahashi M, Kikuchi H, Kabuta C, Wada K, Kabuta T: Lysosomal putative RNA transporter SIDT2 mediates direct uptake of RNA by lysosomes. *Autophagy*, 12 (3): 565-578, 2016
- 13) Araki K, Yagi N, Ikemoto Y, Yagi H, Choong CJ, Hayakawa H, Beck G, Sumi H, Fujimura H, Moriwaki T, Nagai Y, Goto Y, Mochizuki H: Synchrotron FTIR micro-spectroscopy for structural analysis of Lewy bodies in the brain of Parkinson's disease patients. *Sci Rep.*, 5 : 17625-17625, 2015
- 14) Hervás R, Li L, Majumdar A, Fernández-Ramírez Mdel C, Unruh JR, Slaughter BD, Galera-Prat A, Santana E, Suzuki M, Nagai Y, Bruix M, Casas-Tintó S, Menéndez M, Laurents DV, Si K, Carrión-Vázquez M: Molecular basis of Orb2 amyloidogenesis and blockade of memory consolidation. *PLoS Biol.*, 14 (1): e1002361-e1002361, 2016
- 15) Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Spiro AS, Furuta A, Cooper A, Garner B, Kabuta T, Halliday GM: Lysosomal-associated membrane protein 2 Isoforms Are Differentially Affected in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.*, 30 (12): 1639-47, 2015

(2) 著書

- 1) 和田圭司: 脳の仕組みについて、脳はどのような構造をしていて、どうやって働くのだろうか？。このころの発達と病気, クバプロ, 東京, 7-27, 2016
- 2) Sekiguchi M: Brain-Peripheral Organ Communication. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases*, Springer Publishers, Inc., Tokyo, 23-40, 2015
- 3) Nagai Y, Minakawa E: Drug development for neurodegenerative diseases. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases*, Springer Publishers, Inc., Tokyo, 183-216, 2015
- 4) Fujikake N, Takeuchi T, Nagai Y: HSF1 activation by small chemical compounds for the treatment of neurodegenerative diseases. *Heat Shock Factor*, Springer Publishers, Inc., Tokyo, 277-292, 2016

(3) 総説

- 1) 関口正幸: 条件性恐怖記憶・不安障害と栄養素脂肪酸. *分子精神医学*, 15 (3): 24 (192)-29(197), 2015
- 2) 高橋良輔, 佐藤栄人, 永井義隆, 松井秀彰, 望月秀樹: パーキンソン病の動物モデルー最近の話題. *Frontiers in Parkinson Disease*, 9 (1): 5-13, 2016
- 3) Klionsky DJ, Nagai Y, Kabuta T, Fujiwara Y and 1267 others: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*, 12 (1): 1-222, 2016
- 4) 武内敏秀, 永井義隆: エクソソームによる生体内のタンパク質恒常性の維持. *細胞*, 48 (1): 5-8, 20151221

(4) 特許・出願

- 1) Sekiguchi M, Yamada D, Takeo J, Seki W, Wada K: Method for alleviating fear memory. US Patent, No. 9107891. 20150818.
- 2) 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. PCT/JP2015/78730.

20151009

- 3) 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. PCT/JP2016/058406. 20160316
- 4) 長野清一, 荒木敏之, 上山盛夫, 永井義隆: TDP-43 プロテノパチー治療用組成物. 特願 2016-087320. 20160425

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 脳の健康と身体健康. 第 329 回大阪大学神経科学懇話会. 大阪: 20150605 - 20150606
- 2) Ishiguro T, Fujikake N, Sato N, Ueyama M, Yokota T, Wada K, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K: Expanded UGGAA repeat RNA associated with SCA31 causes progressive neurodegeneration in Drosophila. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 3) Wada K: Therapeutic strategy for brain disorders as systemic diseases. 第 58 回日本神経化学学会大会. 大宮: 20150911 - 20160913
- 4) 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: G4C2 リピート RNA を発現する新規 ALS/FTD モデルショウジョウバエの樹立. 第 87 回日本遺伝学会大会. 仙台: 20150924 - 20150926
- 5) 和田圭司: グリア創薬をめざして. 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所公開セミナー. 愛知: 20151225
- 6) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウスの中核異常. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 大阪: 20150528 - 20150530
- 7) 関口正幸: 不飽和脂肪酸バランスによる cortico-amygdala シナプスの可塑性調整. 第 89 回日本薬理学会年会. 横浜: 20160309 - 20160311
- 8) Nagai Y: Toxic protein conformational transition and aggregation as a therapeutic target for the polyglutamine neurodegenerative diseases. Cajal Institute seminar. Madrid, Spain: 20150420
- 9) 永井義隆: 神経変性疾患に対する蛋白質のミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略. 北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム. 札幌: 20150721
- 10) 武内敏秀, 永井義隆: 分子シャペロンはエクソソーム細胞間伝播により細胞非自律的な治療効果を発揮する. 第 34 回日本認知症学会. 青森: 20151002 - 20151004
- 11) 石黒太郎, 横田隆徳, 永井義隆, 石川欽也: 神経変性疾患における RNA chaperone の働き: RNA quality control の観点から. 第 10 回臨床ストレス応答学会. 東京: 20151106 - 20151107
- 12) 永井義隆: Non-coding repeat 病の病態メカニズムとリピート関連性非 ATG 依存性翻訳. 東北大学薬学部セミナー. 仙台: 20160216
- 13) 永井義隆: 認知症・神経変性疾患の病態・治療研究. 京都府立医科大学 Kyoto Alzheimer Seminar. 京都: 20160316
- 14) 株田智弘: RNautophagy/DNautophagy のメカニズム. 第 67 回日本細胞生物学会大会. 東京: 20150630 - 20150702

(2) 国際学会

- 1) Nagai Y, Takeuchi T, Wada K : Non-cell autonomous therapeutic effects of molecular chaperones on polyglutamine disease models via its exosome-mediated intercellular transmission. IWBBIO 2015. Granada, Spain: 20150415 - 20150417
- 2) Ueyama M, Ishiguro T, Fujikake N, Konno T, Koyama A, Onodera O, Ishikawa K, Wada K, Nagai Y: Establishment of a novel animal model of ALS/FTD expressing, GGGGCC repeat RNA in Drosophila. 10th Brain Research Conference. Chicago,USA: 20151015 - 20151016
- 3) Ishiguro T, Sato N, Fujikake N, Ueyama M, Yokota T, Mizusawa H, Wada K, Nagai Y, Ishikawa K: The SCA31-linked UGGAAexp repeat forms RNA foci and is translated into aggregating pentapeptide-repeat proteins in the SCA31 patient brain and Drosophila model. 10th Brain Research Conference. Chicago,USA: 20151015 - 20151016

(3) 一般学会

- 1) 永井義隆, 富岡郁夫, 石橋英俊, 本橋秀之, 高山修, 齊藤祐子, 皆川栄子, ポピエル明子, プエンテスサンドラ, 山本和弘, 野口悟, 西野一三, 和田圭司, 高坂新一, 関和彦 : Establishment of transgenic marmoset models of a polyglutamine disease. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 2) 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆 : Effect of dietary conditions in Drosophila models of neurodegenerative diseases. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 3) 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 和田圭司, 永井義隆 : p62 plays a protective role in neurodegenerative diseases model flies. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 4) 石黒太郎, 藤掛伸宏, 佐藤望, 上山盛夫, 横田隆徳, 和田圭司, 水澤英洋, 永井義隆, 石川欽也 : SCA31-linked UGGAAexp RNA causes progressive neurodegeneration in Drosophila. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 5) 佐竹涉, 安藤祐子, 鈴木マリ, 富山弘幸, 永井義隆, 村山繁雄, 望月秀樹, 中島健二, 小幡文弥, 長谷川一子, 武田篤, 和田圭司, 辻省次, 山本光利, 村田美穂, 服部信孝, 戸田達史 : Exome association study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 6) 高橋昌幸, Viorica Ralca Contu, 和田圭司, 株田智弘 : 裸の1本鎖オリゴの細胞内への取り込みメカニズム. 第17回日本RNA学会年会. 札幌: 20150715 - 20150717
- 7) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Modulation of Fear Memory circuit by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors. 第38回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 8) Odagiri S, Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Immunohistochemical analysis and behavioral tests for mdx52 mice, a model for human Duchenne muscular dystrophy. 第38回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 9) Ueyama M, Ishiguro T, Fujikake N, Konno T, Koyama A, Onodera O, Ishikawa K, Wada K, Nagai Y: Establishment of a novel model of ALS and FTD expressing GGGGCC repeat RNA in Drosophila. 第38回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731

- 10) Takeuchi T, Suzuki M, Fujikake N, Popiel HA, Kikuchi H, Futaki S, Wada K, Nagai Y: Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine disease models. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 11) 武内敏秀, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, ポピエル明子, 菊地寿枝, 二木史朗, 和田圭司, 永井義隆: 分子シャペロンはエクソソームを介した細胞間伝播により個体レベルのプロテオスターシス維持に寄与している. 第 7 回日本 RNAi 研究会. 広島: 20150826 - 20150828
- 12) Fujiwara Y, Hase K, Wada K, Kabuta T: LAMP2C, a receptor for novel lysosomal RNA/DNA degradation systems, possesses an arginine-rich motif that mediates RNA/DNA-binding. 第 58 回日本神経化学学会大会. 大宮: 20150911 - 20160913
- 13) 永井義隆, 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 藤掛伸宏, 和田圭司: 神経変性疾患モデルシヨ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 34 回日本認知症学会. 青森: 20151002 - 20151004
- 14) 石黒太郎, 佐藤望, 藤掛伸宏, 兼上明美, 上山盛夫, 和田圭司, 水澤英洋, 永井義隆, 石川欽也, 横田隆徳: RNA quality control における RNA chaperone の働きについて: SCA31(UGGAA) n リピート発現シヨウジョウバエの解析を通して見えてきたこと. 第 13 回神経科学研究会. 東京: 20151010
- 15) 武内敏秀, 鈴木マリ, 藤掛伸宏, ポピエル明子, 菊地寿枝, 二木史朗, 和田圭司, 永井義隆: 分子シャペロンのエクソソームを介した細胞間伝播による細胞非自律的なタンパク質の恒常性維持機構. 第 10 回臨床ストレス応答学会. 東京: 20151106 - 20151107
- 16) Yamamoto A, Ota A, Mori Y, Yamada D, Odagiri S, Sekiguchi M, Wada K, Suzuki H, Shibata D, Kanamoto R, Ohinata K: Orally active soy-derived undecapeptide having anxiolytic-like effect via the gut-brain axis. 第 52 回ペプチド討論会. 平塚: 20151116 - 20151118
- 17) 森薫葉, 山本あかね, 小田桐紗織, 山田大輔, 関口正幸, 和田圭司, 鈴木秀幸, 柴田大輔, 金本龍平, 大日向耕作: 経口投与で抗うつ薬様作用を示す大豆由来ペプチドの腸-脳相関. 日本農芸化学会 2016 年大会. 札幌: 20160327 - 20160330
- 18) 東裕美子, 徳田隆彦, 山本格, 京谷茜, 櫛村由紀恵, 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, 吉田英樹, 山口政光: Identification of genes modulating TDP-43 by Drosophila ALS model. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟: 20150520 - 20150523
- 19) 藤原悠紀, 株田智弘: リソソームによる核酸の直接取り込み・分解システム RNautophagy/DNautophagy (RDA) とその疾患との関わり. 第 3 回包括的神経グリア (UNG) 研究会. 熱海: 20160109 - 20160111
- 20) Viorica Ralca Contu: RNautophagy において機能する putative RNA transporter SIDT2 の解析. 第 9 回オートファジー研究会・第 3 回「オートファジー」班会議. 兵庫: 20151115 - 20151117

3. 班会議発表

- 1) 遠藤麻貴子, 五郡直也, 森まどか, 太幡真紀, 矢島寛之, 田丸武志, 坂元千佳子, 立石貴之, 芦田愛, 高德傳, 足立明子, 中山治雅, 佐藤福士, 瀬川和彦, 佐藤典子, 村田美穂, 武田伸一, 和

- 田圭司, 松岡豊, 木村円: ジスフェリノパチー臨床アウトカム研究における関係者間連携体制の構築 - 国際共同臨床研究支援に関する実際と課題. 第2回筋ジストロフィー医療研究会. 大阪: 20151023 - 20151024
- 2) 小田桐紗織, 齊藤祐子, 尾方克久, 松村剛, 小牧宏文, 武田伸一, 和田圭司, 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィー死後脳の免疫組織化学的研究: ブロードマン 35 野の検討. H27 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: 20151127 - 20151128
 - 3) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 武内敏秀, 香山 (古金谷) 綾子, 中嶋和紀, 平林義雄, 和田圭司, 永井義隆: グルコセレブロシダーゼ機能欠失による α シヌクレイン毒性増悪の分子メカニズム解明. 平成 27 年度 精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究班」班会議. 東京: 20151210
 - 4) 和田圭司: 遺伝・環境要因と記憶に関する神経科学研究. H27 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議 (27-9)「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究」. 東京: 20151210
 - 5) 永井義隆, 金井雅裕, 鈴木マリ, 皆川栄子, 和田圭司: 生化学バイオマーカー検索研究の現状報告. 平成 27 年度 AMED 創薬基盤推進研究事業&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班」班会議. 東京: 20151211
 - 6) 永井義隆, 富岡郁夫, 石橋英俊, 本橋秀之, 高山修, 齊藤祐子, 皆川栄子, ポピエル明子, ペンテスサンドラ, 山本和弘, 長野清一, 野口悟, 西野一三, 和田圭司, 高坂新一, 関和彦: ポリグルタミン病トランスジェニックマーマーモセットモデルの樹立. H27 年度 AMED 難治性疾患実用化事業「運動失調研究班」班会議. 東京: 20160107 - 20160108
 - 7) 鈴木マリ, 藤掛伸宏, 武内敏秀, 香山 (古金谷) 綾子, 中嶋和紀, 平林義雄, 和田圭司, 永井義隆: パーキンソン病リスク遺伝子 GBA の機能喪失は α - シヌクレインのプリオン様構造変化を促進して神経変性を悪化させる. 平成 27 年度 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(27-7) 班会議. 東京: 20160219
 - 8) 関口正幸: マウスにおける脂質栄養と情動行動に関する病態研究. H27 年度 精神・神経疾患研究開発費キックオフ会議 (27-3)「認知行動療法・栄養精神医学の理解に基づくうつ病の保健医療イノベーション創出」. 東京: 20150410
 - 9) 関口正幸, 山田大輔: 条件性恐怖記憶とカンナビノイドシグナル伝達 (25-1-06). H27 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: 20151215
 - 10) 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. H27 年度第 8 回脳プロ課題 F 脳老化分科会. 大阪: 20150518
 - 11) 永井義隆, 武内敏秀: 分子シャペロンはエクソソームを介した細胞間伝播によりポリグルタミン病に対する non cell-autonomous な治療効果を発揮する. H27 年度新学術領域「脳タンパク質老化」班会議. 熱海: 20150612 - 20150613
 - 12) 永井義隆: ハイスループット病態解析・創薬に向けた神経疾患モデルショウジョウバエバンクの構築. H27 年度精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(27-7) キックオフシンポジウム. 東京: 20150615
 - 13) 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. H27 年度 AMED 難治性疾患実用化事業「プリオノイド班」班会議. 神戸: 20150728
 - 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. H27 年

度第9回脳プロ課題F 脳老化分科会. 大阪: 20151027

- 15) 永井義隆: 前頭側頭葉変性症ショウジョウバエモデルの開発と病態解明・治療法開発. H27年度脳プロ・革新脳合同成果報告会. 東京: 201501104-201501105
- 16) 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. H27年度AMED難治性疾患実用化事業成果報告会. 東京: 20160212
- 17) 株田智弘: 細胞内分解の Cell Biology Cell biology of intracellular degradation systems. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(27-7) 平成27年度班会議. 東京: 20150615
- 18) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーの分子機序. 第9回オートファジー研究会・第3回「オートファジー」班会議. 兵庫: 20151115 - 20151117
- 19) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーの分子機序と生理的意義の解明. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(27-7) 平成27年度班会議. 東京: 20160219

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、神経軸索変性を中心に神経変性の進行を制御する細胞内シグナルに関する研究、末梢神経の変性・再生過程における Schwann 細胞の分化・脱分化の制御機構に関する研究とその応用としての末梢脱髄疾患に対する髄鞘化促進法開発に関する研究、筋萎縮性側索硬化症の発症機序と治療法開発に関する研究、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。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」としての位置づけと当センターが保有する貴重なバイオリソースを生かし、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 27 年度の本研究部の構成は下記のとおりであった。

2) 研究者の構成

| | |
|---------------------|-------------------------|
| (部 長) | 荒木敏之 |
| (室 長) | 若月修二, 長野清一 |
| (併 任 研 究 員) | 高橋祐二 |
| (客 員 研 究 員) | 辻野精一, 渡邊将平 |
| (流 動 研 究 員) | 徳永慎治, 加門正義, 氏家悠佳 |
| (科 研 費 研 究 補 助 員) | 古野暁子, 高橋陽子 |
| (科 研 費 研 究 助 手) | 柴田恵 |
| (セ ン タ ー 研 究 補 助 員) | 島崎由美子 |
| (セ ン タ ー 研 究 助 手) | 深井幸子 |
| (研 究 生 ・ 見 習 生) | 齋藤文典, 川岸理紗, 植松有里佳, 佐藤ふみ |

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。軸索変性過程は典型的なアポトーシスとは独立した細胞内反応によって進行していると考えられているが、アポトーシスの制御系の一部と重複も見られる。神経変性を制

御するこれらの細胞内シグナル経路を十分に理解し、適切な方法で介入することによって、神経変性の進行を遅延・停止させ、従来治療法のなかった神経疾患に対する治療効果が得ることを目指して研究を行っている。

平成 27 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論文を発表した。発表論文に関しては、プレスリリースを行い、科学新聞、ほか業界専門紙に紹介記事が掲載された。

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継続した。

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) において、変異型 SOD1 蛋白の凝集が特に運動神経細胞におこる機序に関する研究を開始し、候補蛋白を同定した。

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ほか、ErbB4 変異による ALS の発症機序を明らかにするため、ErbB4 の神経細胞における役割を検討している。

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において、末梢神経髄鞘化制御関連蛋白を同定し、その機能解析を開始した。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

平成 27 年度は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、同プログラムにおける技術開発個別課題「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において平成 27 年 9 月 18 日に開催された連携シンポジウムにおいて、講演を行った。

平成 27 年度は、東京農工大工学部生命工学科学生修士 1 年 1 名、学部 4 年 1 名を、それぞれ当研究室に研究生、研究見習生として受け入れた。

2) 荒木は、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)、[ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明] (研究代表者 星野幹雄)、ならびに日本医療研究開発機構の再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋・骨格筋系難病研究 (骨格筋系難治性疾患罹患者の iPS 細

胞樹立と分化誘導)], 技術開発個別課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発」の分担研究者として, それぞれの研究の統括・遂行に貢献した。

- 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。
- 4) 平成 27 年 7 月 18 日に当センターで開催された世界脳週間 2016 イベントにおいて, 疾患特異的 iPS 細胞を活用した神経・筋疾患研究に関する紹介を, 遺伝子疾患治療研究部と共同で実施した。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Nagano S, Takahashi Y, Yamamoto K, Masutani H, Fujiwara N, Urushitani M, Araki T: A cysteine residue affects the conformational state and neuronal toxicity of mutant SOD1 in mice: relevance to the pathogenesis of ALS. *Hum. Mol. Genet.* 24 (12): 3427-3439, 2015
- 2) Wakatsuki S, Furuno A, Ohshima M, Araki T: Oxidative stress-dependent phosphorylation activates ZNRF1 to induce neuronal/axonal degeneration. *Journal of Cell Biology* Vol. 211, no. 4, p881-896, 2015
- 3) Wakatsuki S, Araki T: NADPH oxidases promote apoptosis by activating ZNRF1 ubiquitin ligase in neurons treated with an exogenously applied oxidant. *Communicative and Integrative Biology*, Vol. 9 Issue 2, e1143575, 2016

(2) 著 書

- 1) Wakatsuki S, Araki T: Significance of Mechanism-Oriented Research Toward Neuronal Protection Therapy Against Neurodegenerative Disorders ~ ZNRF1 E3 Ubiquitin Ligase as a Critical Mediator for Wallerian Degeneration and Neuronal Apoptosis, “Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases: Keiji Wada Editor” Chapter 8 Springer, Germany P.159-182, 2015

(3) 総 説

- 1) 荒木敏之, 畠山英之, 武田伸一: 特集 病態を再現・解明し, 創薬へとつなぐ疾患 iPS 細胞, 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患研究. *実験医学*, 34(4):535-539, 2016
- 2) Araki T, Wakatsuki S: ZNRF1: a key molecule activated by reactive oxygen species to cause neuronal degeneration. *Atlas of Science*. January 11, 2016. <http://atlasofscience.org/znrf1-a-key-molecule-activated-by-reactive-oxygen-species-to-cause-neuronal-degeneration/>
- 3) Nagano S, Araki T: A cysteine residue is a key commander of SOD1-related neuronal toxicity in ALS. *Atlas of Science*. February 4, 2016 <http://atlasofscience.org/a-cysteine-residue-is-a-key-commander-of-sod1-related-neuronal-toxicity-in-als/>

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之: 神経軸索変性の分子メカニズム. 第 34 回日本認知症学会学術集会シンポジウム「グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見」, 青森, 10.3,2015

- 2) 荒木敏之: Role of metabotropic glutamate receptor signaling for peripheral nerve myelination. 第20回グリア研究会シンポジウム「末梢神経髄鞘形成の研究から変性疾患創薬標的分子を探る」, 名古屋, 12.5, 2015

(2) 国際学会

- 1) Galindo R, Greenberg M B, Araki T, Holtzman M: Nicotinamide Mononucleotide Adenylyltransferase 3 protects the mouse neonatal hippocampus from the effects of neonatal hypoxia-ischemia. Neuroscience 2015 (SfN's 45th annual meeting), Chicago, Illinois, USA, 10.18, 2015
- 2) Araki T, Wakatsuki S: Oxidative stress-dependent phosphorylation activates ZNRF1 ubiquitin ligase to induce neuronal apoptosis and Wallerian degeneration. Neuroscience 2015 (SfN's 45th annual meeting), Chicago, Illinois, USA, 10.19, 2015

(3) 一般学会

- 1) 荒木敏之: NADH ジホスファターゼ活性は傷害後軸索変性を促進する. 第15回日本ミトコンドリア学会年会, 福井, 11.20, 2015
- 2) Nagano S: TDP-43 transports mRNA of ribosomal proteins. 第56回日本神経学会学術大会 (56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology), 新潟, 5.21, 2015
- 3) Nagano S, Takahashi Y, Yamamoto K, Masutani H, Fujiwara N, Urushitani M, Araki T: T Role of cysteine residue of mutant SOD1 in the pathogenesis of ALS. 第38回日本神経科学大会 (The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society), 神戸, 7.28, 2015
- 4) 長野清一, 高橋陽子, 山本和弘, 増谷弘, 藤原範子, 漆谷真, 荒木敏之: 銅を介した変異 SOD1 の運動神経毒性はシステイン残基に依存する. メタルバイオサイエンス研究会 2015 (第10回メタルバイオサイエンス研究会), 名古屋, 8.27, 2015
- 5) 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 はリボソーム蛋白質の mRNA を輸送する. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.3, 4, 2015
- 6) 徳永慎治, 荒木敏之: NADH ジホスファターゼ活性は傷害後軸索変性を促進する. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.1, 2015
- 7) 加門正義, 若月修二, 長野清一, 中森雅之, 高橋正紀, 植木絢子, 櫻井英俊, 荒木敏之: 疾患特異的 iPS 細胞を用いた DM1 疾患モデルの作製. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.1, 2015
- 8) 川岸理紗, 金成広樹, 徳永慎治, 荒木敏之: 神経系におけるユビキチンリガーゼ ZNRF2 の基質同定. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学大会合同大会, 神戸, 12.1, 2015

(4) その他

- 1) 荒木敏之: 末梢神経研究法. 広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野, 広島, 9.11, 2015
- 2) 荒木敏之: 神経軸索変性の分子メカニズム. 広島大学医学部, 広島, 9.11, 2015
- 3) 若月修二: 軸索を壊す分子メカニズム. 京都大学再生医科学研究所 再生増殖制御学セミナー, 京都, 7.24, 2015

- 4) 若月修二：ユビキチンリガーゼを標的とした末梢神経障害治療方法の開発。酵素研究助成第 41 回研究発表会，大阪，11.16, 2015

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之，若月修二：MCL1 リン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。平成 27 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，東京，12.3, 2015
- 2) 若月修二，荒木敏之：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。「ユビキチンリガーゼ ZNRF1 は酸化ストレス依存的なリン酸化により活性化し，神経細胞死，並びに軸索変性を制御する」平成 27 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，軽井沢，9.24, 2015
- 3) 若月修二：軸索変性におけるオートファジーの生理的意義。平成 27 年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究 第 3 回新学術「オートファジー」班会議（第 9 回オートファジー研究会）領域代表者 水島昇，淡路市，11.16, 2015
- 4) 若月修二：Oxidative stress-dependent phosphorylation activates the E3 ubiquitin ligase ZNRF1 to induce neuronal apoptosis and axon degeneration. 平成 27 年度文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」冬の班会議 研究代表者 若月修二，京都，1.7, 2016
- 5) 若月修二，荒木敏之：酸化ストレスを神経変性に変換する仕組み。平成 27 年度精神・神経疾患研究開発費 27-7 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班会議，研究代表者 星野幹雄，東京，2.19, 2016

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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）
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」研究代表者 星野幹雄（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⁺/H⁺ 交換輸送体 NHE5 ノックアウトマウスの行動解析」研究代表者 荒木敏之
- 6) 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) 精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究」研究代表者 水澤英洋（分担研究者 長野清一）
- 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
- 9) 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「糖尿病による認知症促進の鍵分子を探索する」研究代表者

里直行（分担研究者 長野清一）

- 10) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「新規軸索保護化合物を用いた軸索維持・破壊機構の解明」 研究代表者 徳永慎治
- 11) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「メタロプロテアーゼを中心とした慢性疼痛機構解明の新展開」 研究代表者 氏家悠佳

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病態の分子・細胞レベルでの解明と、その知見に基づく新規治療法の開発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・神経系は、神経板・管の領域化、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創出される。これら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、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、先進的ゲノム操作・編集技術の開発およびそれを用いた基盤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, 山本詞子

第二研究室：

(室 長) 井上高良

(流動研究員) 平賀 孔

(科研費研究員) 井上由紀子

(センター研究補助員) 浅見淳子

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。同疾患の初期病態においては、可溶性 Aβオリゴマーが病態の発動因子としての役割を持つと考えられている。当研究室では、神経細胞における BACE1 の制御機構に関する研究と、Aβオリゴマーに起因する神経細胞障害に関する研究を推進してきている。

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。我々はこれまでに、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てきた。今年度には、Aβオリゴマーによる BACE1 タンパク発現異常亢進の分子メカニズムについての検討を継続し、Aβオリゴマーが神経細胞内局在変化を伴う翻訳後メカニズムにより BACE1 発現を増強することなどを明らかにした (Mol Brain, 2015)。すなわち、Aβオリゴマー刺激により BACE1 の増加を介して Aβ産生の増幅が起こること、この悪循環がアルツハイマー認知症の病態に関与していることが示唆される。この研究成果は科学新聞などのマスコミにも取り上げられた。

また、caspase 3 活性化、タウの異常リン酸化・切断などを含めた Aβオリゴマーによる神経細胞

毒性効果についての検討から、A β 神経毒性は可逆的な性質を持つことが示唆された。さらに、治療開発を目指した研究として、A β 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由来物質などから探索、同定する研究を実施している。これまでに、1種の植物エキスにA β 神経毒性の防御効果を見出し、その含有成分物質の効果について検討中である。

その他、BACE1の関連タンパクであるReticulon 3がアルツハイマーモデルマウスの認知機能障害に及ぼす影響についての研究、BACE1阻害化合物の探索的研究、ミトコンドリアにおけるA β 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アミロイド前駆体タンパク β (sAPP β), sAPP α があげられる。これらの診断的有用性を明らかにするための共同臨床研究を継続した。分泌型APP β , α の両者がアルツハイマー認知症を背景にした軽度認知障害の患者群で増加することを示唆する興味深いデータが得られている。

その他、米国Torrey Pines Institute for Molecular Studiesとのアルツハイマー病の病態機序に関する共同研究を継続した。同施設からは国際共同研究グラントを取得することができ、研究の活性化の一助となった。

第二研究室：

1) ヒト大脳皮質は言語コミュニケーションなど高次脳機能の中枢であり、多様な機能領域に細分化されている。従って大脳皮質の領域性の発生と進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害等の病因解明に重要である。とくに発生初期の終脳部は互いに細胞が混和しないコンパートメントに区画化されることが知られているが、それ以後、機能領域がどのように形成されるかは不明である。我々は、大脳皮質区画化の細胞・分子機序を明白にする上で、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間・シナプス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, 平賀, 井上由, 浅見)。

2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につながる研究はきわめて重要である。この観点から神経堤細胞や中枢神経系で発現することが知られているSOX10遺伝子のヒト疾患型発現カセットをマウスのSOX10発現細胞特異的に組み込み、ヒト複合型疾患PCWHの新規モデルマウス作出に成功した (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

CRISPR/Cas9 システムに基づく迅速かつ高効率なゲノム編集技術の確立を試み、幾つかのノックアウト、ノックイン動物個体の作出に成功した（井上由，井上高，平賀）。現在これら技術をセンターワイドに共有できるプラットホーム整備を行っている（井上由，井上高）。

III. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生 2 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受け入れた元研究生（平成 27 年度より病態生化学研究部 流動研究員）の継続研究指導にあたった。
- 4) 井上高は東京農工大学の客員准教授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多数行うとともに、Scientifica 誌の Editorial Board を務めた。

マスコミ報道など：

科学新聞（2015.11.27）。アルツ病に潜む悪循環メカニズム発見。タンパク分解酵素の異常が関与。
薬事ニュース（2015.12.4）。THE DOCTOR（2015.12.7）。アルツハイマー病の進行メカニズムを
発見。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Mamada N, Tanokashira D, Hosaka A, Kametani F, Tamaoka A, Araki W: Amyloid β -protein oligomers upregulate the β -secretase, BACE1, through a post-translational mechanism involving its altered subcellular distribution in neurons. Mol. Brain 8, 73, 2015
- 2) Hass MR, Liow HH, Chen X, Sharma A, Inoue YU, Inoue T, Reeb A, Martens A, Fulbright M, Raju S, Stevens M, Boyle S, Park JS, Weirauch MT, Brent MR, Kopan R : SpDamID: Marking DNA bound by protein complexes identifies Notch-Dimer responsive enhancers. Mol. Cell 59, 685-697, 2015
- 3) 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, Inoue K: Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlies a complex phenotype of PCWH. Neurobiol. Dis. 80, 1-14, 2015 (*Co-first authors)

(2) その他

- 1) Araki W: Meet our editorial board member. Curr. Neuropharmacol. 14, 1, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 井上高良：脳の発生・進化機序の理解から病態解明へ。第 1 回 国立精神・神経医療研究センター

- 東京農工大シンポジウム, 東京, 9.18, 2015

(2) 国際学会

- 1) Mutoh T, Shima S, Ueda A, Asakura K, Araki W, Muto E, Masserini M, Ito S: Mutant PS1 and Altered Glycolipids Synthesis. 67th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Washington DC, USA, 4.21, 2015
- 2) Inoue YU, Hiraga K, Inoue T: Ultra-rapid generation of genome-edited mice crucial for neurodevelopmental research via CRISPR/Cas9. 第6回 太平洋地区神経科学連合 (FAONS) 大会・第11回 中国神経科学大会, 烏鎮, China, 9.21, 2015

(3) 国内学会

- 1) 荒木 亘, 儘田直美, 保坂 愛, 田之頭大輔, 亀谷富由樹, 石井一弘, 玉岡 晃: The molecular mechanism by which A β oligomers induce BACE1 up-regulation. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.21, 2015
- 2) 儘田直美, 荒木 亘, 田之頭大輔, 石井一弘, 玉岡 晃: Analysis of amyloid precursor protein processing in mitochondria. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.21, 2015
- 3) 儘田直美, 田之頭大輔, 保坂 愛, 玉岡 晃, 亀谷富由樹, 荒木 亘: 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. 第34回日本認知症学会学術集会, 青森, 10.2, 2015
- 4) Tanokashira D, Mamada N, Tamaoka A, Araki W: The reversibility of neurotoxicity induced by amyloid- β oligomers. BMB2015, 神戸, 12.2, 2015
- 5) Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T: Cadherin-6::nlsEGFP-BAC transgenesis reveals postnatal cellular dynamics in elaborating the mouse neocortical area specific architectonics. 第38回日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015

3. 班会議発表

- 1) 荒木 亘: アミロイド β タンパクの神経障害作用の解明と新規認知症治療法の開発. 精神・神経疾患研究開発費 27-9 「認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究」班会議, 小平, 12.10, 2015
- 2) 井上高良, 井上由紀子, 平賀 孔: CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いたシナプス接着分子群の機能解析と脳病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 27-7 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班 キックオフミーティング, 東京, 6.15, 2015
- 3) 井上高良, 井上由紀子, 平賀 孔: CRISPR/Cas9 および BAC システムを用いたシナプス接着分子群の機能解析と脳病態モデルマウスの作出. 精神・神経疾患研究開発費 27-7 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」班会議, 東京, 2.19, 2016

V. 競争的研究費

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C): β セクレターゼの異常亢進病態及び分子制御の解明 (研究代表者 荒木)
- 2) 国際共同研究グラント: アミロイド β による病的変化に対するオートファジー修飾の改善効果の検証 (研究代表者 荒木)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費 27-9: アミロイド β タンパクの神経障害作用の解明と新規認知症治療法の開発 (研究分担者 荒木)

- 4) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B) : マウス大脳皮質バレル領野構築に関わる細胞・分子機序の解明 (研究代表者 井上高)
- 5) 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)
- 6) 平成 27 年度 東北大学加齢医学研究所共同研究 : コンパートメント境界形成モデルにおける細胞表面張力の実測 (研究代表者 井上高)
- 7) 精神・神経疾患研究開発費 27-7 : ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明 (研究分担者 井上高)

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部では、「脳における〈情報〉と〈物質〉の等価性」に着目し、さまざまな精神・神経疾患に対する新たな非薬物療法の開発と、その効果発現メカニズムの解明に取り組んでいる。同時に、システム神経科学の基礎分野で発展してきた、異なる特徴をもった複数の非侵襲的脳機能イメージング手法を統合的に用いることにより、精神・神経疾患の新しい非侵襲的診断法の開発にも取り組んでいる。

平成27年度は、人間の可聴域上限を超える超高周波成分を含む音が中脳・間脳を活性化するハイパーソニック・エフェクト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進展推進し、それぞれに重要な進展をみた。

設立五周年を迎え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28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) | 宇川義一, 宮本 順, 森口央基, 吉村奈津江, 花島律子, 幕内 充, 小俣 圭, 片桐祥雅, 八木玲子, 井澤 淳, 河合徳枝, 田中悟志, 阿部十也, 仁科エミ, 前川督雄 |
| (流動研究員) | 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, 堀 祐樹, 田中智子, 宿里充穂, 北佳保里, 疋島 (笠原) 和美, 倉重宏樹, 押山千秋, 高澤英嗣, 緒方洋輔, 松本 結, 伊原尚樹, 菅井智昭 |
| (研究見習生) | 金 南憲, 金子悠也 |

II. 研究活動及び研究紹介

本研究部では、人の可聴域上限を超える高周波成分を豊富に含む音響情報が、脳幹、視床、視床下部などの脳深部とそこから前頭前野に拡がるモノアミン神経系を活性化させる効果(ハイパーソニック・エフェクト)を応用した、精神・神経疾患に対する新規非薬物療法の開発を目標として、動物を対象とした基礎研究から、疾患を対象とした臨床研究まで多方面からのアプローチを進めている。

(1) 音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発 (臨床研究)

本研究は、人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響環境情報が、脳幹部・前頭前野などの脳領域の活動を活性化させる効果を応用し、認知症および軽度認知障害 (MCI) の行動・心理症状 (以下 BPSD) に対する、新しい非薬物療法を開発することを目的とする。

BPSD は、認知症患者の約 50-90% に認められる主要な症状の一つであるが、薬物療法のみでは十分な治療効果が得られない場合が少なくないため、科学的妥当性の高いエビデンスに基づいた有効な

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。

私たちは、超高周波成分を豊富に含む音響情報が、脳幹、視床、視床下部などの脳深部とそこから前頭前野に拡がるモノアミン神経系を活性化することを報告している。本研究では、この独創的な発見を応用し、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・MCI患者に対して、超高周波成分を豊富に含む音響情報を提示することで、BPSD症状の治療効果が得られることを確かめようとする。さらに、従来の行動指標に加えて、脳波（EEG）、核磁気共鳴画像（MRI）などの非侵襲脳計測法を用いた客観的な効果測定方法を確立し、BPSDに対する非薬物療法の有効性について、科学的妥当性の高いエビデンスを構築することを目指す。今年度は、臨床試験用音響呈示装置のプロトタイプを構築し、超高周波音響療法の実施に問題のない水準まで音響呈示装置を最適化することに成功した。開発した音響呈示装置は、日本医療研究開発機構の脳と心のシンポジウムにおいて、NCNPの代表的デモンストレーションを行った。また、実際にBPSDを呈する認知症患者を対象に、入院中の病室やグループホームのデイルームで長時間呈示する臨床試験を開始し、現在までの試験では安全性に問題ないことが示唆された。さらに、ウェアラブル脳波計、MRIを用いた非侵襲脳計測を行い、臨床症状の変化と統計的有意に相関する治療効果の客観的指標を開発するための、探索的検討を行った。具体的には、健常高齢者と軽度認知障害患者を対象に、短期間の高周波曝露による認知機能の変化を計測し、同時に計測する脳波、MRIにより、脳の解剖学的・機能的特性との対応を非侵襲脳計測指標の探索的検証を行った。

(2) 聴覚環境エンリッチメントがマウスの自然寿命に及ぼす影響（基礎研究）

超高周波成分を豊富に含む音響情報によって活性化される情動・感性神経系は、環境が生物の生存に及ぼす価値や影響を、環境が発する感覚情報を介して評価することにより、動物が最適生存環境を選択し、生存値を向上させるための機能を果たしている。一方、環境のエンリッチメントは、疾病の予防、寿命の延長、脳の機能や発達の促進など、実験動物の生存にポジティブな効果をもたらすことが近年明らかにされている。一般的な環境エンリッチメント実験では、通常より大きなケージに多様な遊具を置くことで自発運動を促進し、多くの個体数で飼育することで、より多様な社会的相互作用を誘発する、など複雑な要素を含み、個々の要因の評価が困難であるが、例えば近年、聴覚的な環境エンリッチメントによって、聴覚皮質の可塑性や障害からの回復が促進されることが報告されている。そこで本研究では、情動神経系が生物生存の維持において果たす基本的な機能を明らかにするために、動物をとりまくさまざまな環境要因のうち感覚情報のエンリッチメントに着目し、飼育環境の聴覚情報の複雑性が、実験動物の寿命や自発活動にどのような影響を及ぼすかを評価した。

その結果、聴覚環境エンリッチメント群のマウスは、対照群のマウスと比較して寿命が有意に延長し、自発活動量も有意に多かった。しかし、寿命と自発活動量の間には、有意な相関はなかった。体重は群間で有意な差はなかった。これらの結果は、通常の飼育環境に聴覚的に多様な刺激を加えることが、マウスの自然寿命を延長させる効果をもつことを示している。一方、寿命と自発活動の間には、有意な相関は認めず、自発活動の増加が寿命延長の主要因ではない可能性が高い。これらの結果は、聴覚環境エンリッチメントが、感性的質感認知による環境評価系を介して、生物の生存にポジティブな効果をもたらす可能性を示唆している。

以上の成果について、発表準備中である。

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

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T: Neuroanatomical correlates of brain-computer interface performance. *Neuroimage* 110 (15): 95-100, 2015.
- 2) Hori Y, Ihara N, Teramoto N, Kunimi M, Honda M, Kato K, Hanakawa T: Noninvasive quantification of cerebral metabolic rate for glucose in rats using (18)F-FDG PET and standard input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 35 (10): 1664-1670, 2015.
- 3) Hori Y, Ogura J, Ihara N, Higashi T, Tashiro T, Honda M, Hanakawa T: Development of a removable head fixation device for longitudinal behavioral and imaging studies in rats. *J Neurosci Methods* 264: 11-15, 2016.
- 4) Maeshima H, Yamashita Y, Fujimura T, Okada M, Okanoya K: Modulation of Emotional Category Induced by Temporal Factors in Emotion Recognition. *Plos ONE* 10 (7): e0131636-e0131636, 2015.

(2) 著 書

- 1) Honda M: Information Environment and Brain Function: A New Concept of the Environment for the Brain. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases* (ed. by Wada K), Springer, Tokyo, 279-294, 2015.

(3) 総 説

- 1) 宿里充穂, 加藤孝一, 花川 隆: 多発性硬化症の PET 診断. *PET Journal*, 31 : 22-24, 2015.

(4) その他

なし

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田 学: 脳を知る「耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める」. 第23回脳の世紀シンポジウム, 東京, 9.16, 2015.

(2) 国際学会

- 1) Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Tani J, Sugano S: Neuro-dynamical accounts for postdiction. 19th Annual Meeting of the ASSC, Paris, France, 7.8, 2015.
- 2) Yano S, Kondo T, Yamashita Y, Okimura T, Imamizu H, Maeda T: Bayesian model of the Sense of Agency in Normal Subjects. 2015 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2015), Nagoya, 11.24, 2015.

(3) 一般学会

- 1) Maeshima H, Yamashita Y, Okanoya K: Direct current stimulation of bilateral Inferior Frontal region induces the modulation of facial expression recognition. *Neuroscience2015*,

Kobe, 7.30, 2015.

- 2) 村田真悟, 山下祐一, 有江浩明, 尾形哲也, 谷淳, 菅野重樹: 予測誤差最小化原理に基づくポストディクシオンの構成論的理解. 発達神経科学学会 第4回大会, 大阪, 9.06, 2015.

(4) その他

- 1) 本田 学: 脳の「学ぶ力」をいかにして引き出すか. 平成27年度三重県立津高等学校PTA総会, 津, 5.16, 2015.
- 2) 本田 学: “森里川海”の音の恵みを活かした新たな脳の健康戦略. 環境省「つなげよう, 支えよう森里川海」プロジェクト第6回勉強会, 東京, 5.21, 2015.
- 3) 本田 学: 脳科学から見た超高周波の人体への影響. ハイレゾ音楽塾「新しい音世界がやってくる」, 東京, 7.30, 2015.
- 4) 本田 学: 薬や遺伝子操作を使わない新しい健康戦略「情報医療」の可能性. 応用脳科学コンソーシアム, 東京, 5.29, 2015.
- 5) 本田 学: ウェアラブル脳機能モニタリングを応用した「情報医療」開発. 静岡大学情報学イブニングセミナー, 浜松, 10.09, 2015.
- 6) 本田 学: 音楽と脳「耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める」. 平成27年度第3回守山支社講演会, 滋賀県守山市, 12.04, 2015.
- 7) 本田 学: 脳にやさしい健康住宅. 健康住宅に係る研究会, 津, 2.14, 2016.

C. 班会議発表

なし

V. 競争的研究費獲得状況

- ・日本医療研究開発機構委託研究開発費認知症研究開発事業「音響情報を用いた認知症行動・心理症状に対する新規非薬物療法の開発」(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「多元質感知」計画研究「質感認知に伴う情動惹起の神経機構」(研究分担者 本田 学)
- ・日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「超高周波音響情報を用いた気分障害に対する非薬物療法開発のための生物学的検討」(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(C)「脳領野間の機能的断裂症候群の神経力学的メカニズムへの統合神経科学的アプローチ」(研究代表者 山下祐一)
- ・住友財団 基礎科学研究助成「可聴域上限をこえた超高周波音に対する情動神経系応答メカニズムの解明」(研究代表者 山下祐一)

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 |
| (流動研究員) | 有村奈利子, 大輪智雄, 江草早紀 (27.4.1 ~) |
| (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, 青木瞭, 山下真梨子 (27.4.1 ~) |
| (研究見習生) | 會田将吾, 山田光代, 足立透真, 山田滉陽 |
| (客員研究員) | 辻村啓太 |

II. 研究活動および研究紹介

- 1) 多種多様な神経細胞がいかなる分子戦略によって生み分けられるのか？ その分子機構を、転写因子という側面から明らかにしようとしている。これまでも小脳発生において、「bHLH 型転写因子による小脳神経上皮の領域化モデル」などを提唱してきた。そして、発生途上の小脳の神経幹細胞が、時空間情報によって制御されることで、様々な種類の神経細胞を生み分けているということを見いだしてきた。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、會田、山田滉、山下、足立）。
- 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、論文として報告した (Hashimoto et al., 2016) (堀)。
- 3) 我々はこれまでに、ヒト自閉症に関与することが知られている自閉症関連分子 AUTS2 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ていた。今年度はさらに、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について明らかにし、論文として報告した (Hori et al, 2015)。またこの遺伝子の脳神経細胞シナプス形成や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, 江草, 山田光,)。
- 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し、新たな治療法の開発に務めた (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。既に、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明らかにし、更に *in vivo* における役割解明のため、非修飾型ノックインマウスを作製・解析した。まず、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, 山下)。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い、幾つかの精神疾患様症状に関連する行動指標について、有意な差を見出した (林)。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 1 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。堀は東京医科歯科大学の大学院生 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 名と北里大学の大学生 1 名の研究指導を行った。林は、東京医科歯科大学の大学院生 1 名と早稲田大学先進理工学部の大学生 1 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、Molecular Psychiatry, Journal of Neuroscience, eLife, Cell Reports, Development, Scientific Reports, Neuroscience, Neuroscience Research, Mechanisms of Development, Frontiers in Cellular Biochemistry 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。林は、Neuroscience Research, Frontiers in Molecular Neuroscience, Journal of Neuroscience, Neurochemistry International 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Hashimoto R, Hori K, Owa T, Miyashita S, Dewa K, Masuyama N, Sakai K, Hayase Y, Seto Y, Inoue YU, Inoue T, Ichinohe N, Kawaguchi Y, Akiyama H, Koizumi S, Hoshino M: Origins of oligodendrocytes in the cerebellum, whose development is controlled by the transcription factor, Sox9. *Mech Dev*, 140:25-40, 2016
- 2) Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Yamada K, Hoshino M: Heterozygous disruption of Autism susceptibility candidate 2 causes impaired emotional control and cognitive memory. *PLoS One*, 10 (12): e0145979, 2015
- 3) Ruffault P-L, D'Autreaux F, Hayes JA, Nomaksteinsky M, Autran S, Fujiyama T, Hoshino M,

Hagglund M, Kiehn O, Brunet J-F, Fortin G, Goridis C: The retrotrapezoid nucleus neurons expressing *Atoh1* and *Phox2b* are essential for the respiratory response to CO₂. *eLife*, 10.7554, 2015

- 4) De Luca A, Parmigiani E, Tosatto G, Martire S, Hoshino M, Buffo A, Leto K, Rossi F: Exogenous Sonic Hedgehog modulates the pool of GABAergic interneurons during cerebellar development. *Cerebellum*, 14 (2): 72-85, 2015
- 5) Watanabe T, Kakeno M, Matsui T, Sugiyama I, Arimura N, Matsuzawa K, Shirahige A, Ishidate F, Nishioka T, Taya S, Hoshino M, Kaibuchi K: TTBK2 with EB1/3 regulates microtubule dynamics in migrating cells through KIF2A phosphorylation. *J Cell Biol*, 210 (5): 737-751, 2015
- 6) Yamaguchi M, Watanabe Y, Ohtani T, Uezumi A, Mikami N, Nakamura M, Sato T, Ikawa M, Hoshino M, Tsuchida K, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S: Calcitonin Receptor Signaling Inhibits Muscle Stem Cells from Escaping the Quiescent State and the Niche. *Cell Rep*, 13 (2): 302-301, 2015
- 7) Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Terakawa YW, Hoshino M, Inoue T: Classic cadherin expressions balance postnatal neuronal positioning and dendrite dynamics to elaborate the specific cytoarchitecture of the mouse cortical area. *Neurosci Res*, 105:49-64, 2015
- 8) Hayashi T: The origin and diversity of PICK1 palmitoylation in the Eutheria. *Neurotransmitter*, 2015 (2): e802, 2015
- 9) Yuengert R, Hori K, Kibodeaux E, Jacob MX, Morales JE, Huang TP, Neul JL, Lai HC: Origin of a non-Clarke's column division of the dorsal spinocerebellar tract and the role of caudal proprioceptive neurons in motor function. *Cell Rep*, 13 (6): 1258-1271, 2015

(2) 著 書

- 1) 林 崇: 興奮性シナプス制御の1分子イメージング. *ブレインサイエンス・レビュー* 2016, クバプロ, 東京, 317-338, 2016

(3) 総 説

- 1) Leto K, Arancillo M, Becker EB, Buffo A, Chiang C, Ding B, Dobyns WB, Dusart I, Haldipur P, Hatten ME, Hoshino M, Joyner AL, Kano M, Kilpatrick DL, Koibuchi N, Marino S, Martinez S, Millen KJ, Millner TO, Miyata T, Parmigiani E, Schilling K, Sekerková G, Sillitoe RV, Sotelo C, Uesaka N, Wefers A, Wingate RJ, Hawkes R: Consensus Paper: Cerebellar Development. *Cerebellum*, 2015

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M, Hori K: Analysis of autism susceptibility candidate 2 gene during development. Tohoku Forum for Creativity, Frontiers of Brain Science, "Development and Disease" symposium. Sendai, Japan: 20150824 - 20150826
- 2) Hoshino M: Physiological and pathological analyses of an autism-related gene. EMBO Workshop on Cortical Development in Health and Disease. Rehovot, Israel: 20150426 -

20150429

- 3) Hori K: Role of the autism susceptibility candidate gene, AUTS2 in cortical development and cognitive brain functions. The 7th Research Conference of Developmental Neurobiologists. Chuncheon, South Korea: 20151218 - 20151219
- 4) 星野幹雄: 各種精神疾患と AUTS2 遺伝子, そしてヒトの進化. 平成 27 年度生理学研究所研究会「シナプスの構造構築と機能発現の分子基盤」. 岡崎: 20150618 - 20150619
- 5) 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 6 回エピリファイフォーラム. 名古屋: 20160301

(2) 国際学会

- 1) Hoshino M, Nagai T, Shen W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hori K: Cytoplasmic function of AUTS2 in neural network formation. Society for Neuroscience 45th annual meeting. Chicago, IL, USA: 20151017 - 20151021

(3) 一般学会

- 1) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 山田真弓, 粕山俊彦, 三浦義紀, 大野行弘, 伊原信夫, 芹川忠夫, 天野殖, 星野幹雄: イハラてんかんラットを用いた“てんかん”の研究. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋: 20150430 - 20150502
- 2) 山下真梨子, 八木聡一, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林 崇: グルタミン酸受容体パルミトイル化修飾に伴う興奮性シナプスの機能調節とてんかん発作誘発. 第 132 回日本薬理学会 関東部会. 浦安: 20150704
- 3) 堀 啓, 青木瞭, 坂本亜沙美, 大輪智雄, 宮下聡, 阿部学, 山崎真弥, 崎村健司, 星野幹雄: 小脳発達における自閉症感受性遺伝子 *Auts2* の機能解析. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 4) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of *Meis1* in the cerebellar development. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸: 20150728 - 20150731
- 5) 足立透真, 星野幹雄, 林 崇: ドーパミン D1 様受容体のリン酸化部位とパルミトイル化部位の脊椎動物における保存性. 日本進化学会第 17 回大会. 東京: 20150820 - 20150823
- 6) 出羽健一, 田谷真一郎, 有村奈利子, 小泉修一, 星野幹雄: Functional analysis of a Down syndrome-associated gene. 第 58 回日本神経化学学会大会. 大宮: 20150911 - 20150913
- 7) 大輪智雄, 田谷真一郎, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of the *Meis1* in the development of cerebellum. 第 58 回日本神経化学学会大会. 大宮: 20150911 - 20150913
- 8) 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: Roles of the autism susceptibility candidate gene *Auts2* for neuronal migration and neurogenesis in the developing brain. 第 58 回日本神経化学学会大会. 大宮: 20150911 - 20150913
- 9) 山下真梨子, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林 崇: AMPA 型グルタミン酸受容体パルミトイル化修飾に伴う興奮性シナプスの機能調節とてんかん発作誘発. 第 133 回日本薬理学会 関東部会. 柏: 20151010

- 10) 田谷真一郎, 有村奈利子, 出羽健一, 早瀬ヨネ子, 柳川右千夫, 星野幹雄: ダウン症関連分子による神経細胞移動の分子機構の解明. 第38回日本分子生物学会年会. 神戸: 20151201 - 20151204
- 11) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞の分裂および分化における Meis1 の調節機構. 第38回日本分子生物学会年会. 神戸: 20151201 - 20151204
- 12) 宮下聡, 瀬戸裕介, 会田将吾, 川口義弥, 星野幹雄: Prox1 regulates the development of cerebellar granule cell precursors by modulating the cell cycle kinetics. 第38回日本分子生物学会年会. 神戸: 20151201 - 20151204
- 13) 山下真梨子, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林 崇: AMPA 受容体パルミトイル化制御による脳機能のバランス維持. 第38回日本分子生物学会年会. 神戸: 20151201 - 20151204
- 14) 出羽健一, 田谷真一郎, 有村奈利子, 星野幹雄, 小泉修一: 生後小脳におけるダウン症関連遺伝子の解析. 第38回日本分子生物学会年会. 神戸: 20151201 - 20151204
- 15) 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: Meis1 による顆粒細胞の増殖・分化の制御機構の解明. 2015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: 20151217 - 20151219
- 16) 宮下聡, 瀬戸裕介, 会田将吾, 川口義弥, 星野幹雄: Prox1 regulates the development of cerebellar granule cell precursors by modulating the cell cycle kinetics. 2015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: 20151217 - 20151219
- 17) 山下真梨子, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林 崇: グルタミン酸受容体パルミトイル化修飾による脳機能のバランス調節とてんかん発作誘発. 2015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: 20151217 - 20151219
- 18) 山下真梨子, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林 崇: AMPA 受容体パルミトイル化制御異常による興奮性神経活動の亢進. 第89回日本薬理学会年会. 横浜: 20160309 - 20160311
- 19) 宮下聡: Prox1 regulates differentiation of cerebellar granule cell precursors through suppression of Cyclin D1. 第9回神経発生討論会・難治疾患共同研究拠点 共同開催学術集会. 東京: 20160318 - 20160319
- 20) Yamada M, Hori K, Sakamoto A, Abe M, Yamazaki M, Sakimura K, Hoshino M: Loss of autism susceptibility candidate gene, *Auts2* induces the excessive synaptic formation in mouse forebrains. 第9回神経発生討論会・難治疾患共同研究拠点 共同開催学術集会. 東京: 20160318 - 20160319
- 21) Aoki R, Hori K, Owa T, Miyashita S, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Hoshino M: The role of autism susceptibility candidate gene *AUTS2* in the cerebellar Purkinje development. 第9回神経発生討論会・難治疾患共同研究拠点 共同開催学術集会. 東京: 20160318 - 20160319

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 各種精神疾患と *AUTS2* 遺伝子をめぐる最近の展開. 千葉大学大学院医学研究院セミ

ナー. 千葉: 20150515

- 2) 星野幹雄: 各種精神疾患と AUTS2 遺伝子をめぐる最近の展開. 東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センターセミナー. 野田: 20150604
- 3) 星野幹雄: Forward Genetics および Reverse Genetics による精神疾患研究へのアプローチ. 慶應大学 Brain Club セミナー. 東京: 20150806
- 4) 星野幹雄: 各種精神疾患と AUTS2 遺伝子をめぐる最近の展開. 金沢大学医学部セミナー. 金沢: 20160126

3. 班会議発表

- 1) 星野幹雄: 各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連する遺伝子の機能解析と病態解明. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出 キックオフミーティング. 東京: 20150611
- 2) 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 27 年度第 1 回班会議. 東京: 20150614
- 3) 星野幹雄: 齧歯類動物モデルを用いた精神神経疾患の研究. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者 星野幹雄) キックオフミーティング. 東京: 20150615
- 4) 星野幹雄: 各種精神疾患と関連する AUTS2 遺伝子の機能病理解析. 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出 班会議. 北杜: 20150830 - 20150831
- 5) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 星野幹雄: てんかんモデルラットを用いた新規てんかん治療薬のスクリーニング. 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 27 年度第 2 回班会議. 東京: 20151129
- 6) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 星野幹雄: てんかんモデル動物を用いたてんかん治療薬のスクリーニング. 精神・神経疾患研究開発費「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者 星野幹雄) 平成 27 年度班会議. 東京: 20160219
- 7) 林 崇: 脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の 1 分子動態解析. 日本医療研究開発機構 (AMED) 平成 27 年度革新的先端研究開発支援事業 PRIME「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」キックオフ会. 東京: 20160223 - 20160224
- 8) 堀 啓: 大脳皮質発生および脳高次機能における自閉症感受性遺伝子 Auts2 の生理機能の解明. 新学術領域「マイクロ精神病態」若手育成合宿. 和光: 20160302 - 20160303

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 科学研究費助成事業 新学術領域研究 (研究領域提案型)「各種精神疾患の de novo 発症に共通に関連する遺伝子の機能解析と病態解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 2) 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究「自閉症関連遺伝子 AUTS2 の機能解明と限局性皮質異形成症の形成機序」(研究代表者 星野幹雄)
- 3) 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)「小脳神経細胞の個性獲得および分化の制御機構」(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) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 公益財団法人 第一三共生命科学振興財団 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)
- 11) 日本医療研究開発機構研究費(AMED) 革新的先端研究開発支援事業「脳シナプスにおける膜受容体バルミトイル化の1分子動態解析」(研究代表者 林 崇)
- 12) 公益財団法人 武田科学振興財団 2015年度ビジョナリーリサーチ助成「脳機能の1分子イメージング」(研究代表者 林 崇)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 平成27年度自然科学研究機構生理学研究所計画共同利用研究「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)
- 17) 科学研究費助成事業 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

微細構造研究部は、脳発達障害のひとつである社会性に障害があるという自閉症にフォーカスを当てた研究を、社会性の豊かな霊長類マーモセットを用いて研究している。そのために、まず正常動物を用いて、神経回路の研究に基づき、その回路がどのようにして社会性に関わる機能を発現しているのか（解剖学的・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（回路的・分子生物学的研究）、マーモセットの社会的行動はどのような特徴があるのかに重点をおいて研究している。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との関連、神経回路異常およびその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。

| | |
|------------|----------------------------------|
| (部長) | 一戸紀孝 |
| (室長) | 鈴木航, 須藤文和, 藤井秀太 |
| (客員研究員) | 谷利樹, 川合伸幸, 肥後剛康, 小柴満美子, 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, 安江みゆき, 坂野拓 |
| (科研費研究補助員) | 鈴木貴子 |
| (科研費研究助手) | 真鍋朋子 |
| (研究助手) | 境和久, 土屋明子 |
| (事務助手) | 桑島靖子 |
| (外来研究員) | 三村喬生 |
| (研究生) | 中神明子, 益子宏美 |
| (研究見習生) | 速水琢 |

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, 三村喬生, 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、母獣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は社会的交涉及びコミュニケーションの質的な違いが観察された。27年度は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を明らかにし論文として発表した。また投与群の家族と非投与群の家族の音声は質的に異なることが明らかになった。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おり、今後バイオマーカー、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, 機能イメージング法 (内因性光計測法) を用いて, 高次視覚皮質・聴覚関連皮質・体性感覚野の機能構造を調べた. その結果, 網膜地図, 周波数局在地図, 体性感覚地図などそれぞれの感覚野に特徴的な構造を可視化することができた. この機能構造をもとに大脳皮質の領野分けを行い, 電気生理学的計測をすることによってそれぞれの領野の細胞の反応特性を調べ, トレーサー・ウイルスを注入することで解剖学的結合を調べた.

周波数局在地図があるかどうかわからなかった高次聴覚領野において機能イメージング法を適用しその存在を明らかにした. さらに高次聴覚領野において周波数局在地図を参考に電気生理学的実験を行い, 細胞の周波数選択性や鳴き声に対する反応特性を調べた. また, 高次視覚皮質を含んだ上側頭溝において機能イメージング法により複数の視覚領野を同定し, 電気生理学的実験を行った. 単純な視覚刺激からバイオロジカルモーション刺激のような複雑な刺激を用い, これら複数の領野の情報処理過程を調べた. 今後, このような基盤技術を用いて自閉症モデルマーマーモセットの神経ネットワークにどのような変異があるのかを調べて行く予定である.

3) 発達期マーマーモセットの大脳皮質シナプス再編成機構と自閉症モデルにおけるその破綻の検証

(担当者) 佐柳友規, 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 一戸紀孝

これまでに我々は, 定型発達マーマーモセットの大脳皮質領野の第3層錐体細胞の基底樹状突起形態を調査し, 生後60-90日齢でシナプス数が最大となり, 成体にかけて減少することを明らかにした. またシナプス刈り込みを制御する候補分子 (軸索誘導因子, ミクログリア関連分子, グルタミン酸受容体サブユニットなど) をスクリーニングした. さらにミクログリアの密度はシナプス数の変動と同じ挙動を示すこと, 生後90日齢でシナプスに接しているミクログリア球状突起先端数が増加していることを見出した. 現在, 自閉症モデル個体と定型発達個体の発達期大脳皮質の解剖学的・遺伝子発現解析を進めている. この結果, ヒトの自閉症と同様に自閉症モデルマーマーモセットは定型発達マーマーモセットに比べて, シナプスの刈り込みが弱いことを示した. このデータは, 神経科学大会の実行委員会より, press release の依頼を受けている. このようにモデルマーマーモセットでは, 自閉症脳の解剖学的特徴が再現されており, その原因となる遺伝子発現に変化が起きていることがわかりつつある. この角度から, 自閉症病態モデル動物として治療法の開発に貢献することが期待される.

4) 精神神経疾患関連分子の発現/分布解析, ならびに記憶形成の性差を司る神経回路の解析

(担当者) 須藤文和, 松田真悟, 土屋明子, 一戸紀孝

精神神経疾患との関連が指摘されている神経回路形成制御分子 plexin について, 生後発達における脳内での発現様式とタンパク質分布様式を明らかにした. 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とともに, 消去記憶の性差を担う遺伝子について行動薬理学的に機能の解析を行った.

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 を介した細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57^{Kip2}* 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、発生に伴い変遷する幹細胞分化能と細胞運命を制御する未解明機序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、細胞増殖を制御する細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57^{Kip2}* 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・場所に適した遺伝子発現を引き起こす為の重要な作業仮説であり、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ます。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

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。

2) 専門教育への貢献

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。

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Ichinohe N: On-going elucidation of mechanisms of primate specific synaptic spine development using the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neuroscience research*, 93: 176-178, 2015
- 2) 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.*, 220 (6): 3245-3258, 2015
- 3) Suzuki W, Banno T, Miyakawa N, Abe H, Goda N, Ichinohe N: Mirror Neurons in a New World Monkey, Common Marmoset. *Front Neurosci.*, 9 (459): 1-14, 2015
- 4) Suzuki W, Tani T, Banno T, Miyakawa N, Abe H, Ichinohe N: Functional columns in superior temporal sulcus areas of the common marmoset. *Neuroreport*, 26 (18): 1133-1139, 2015
- 5) Yasue M, Nakagami A, Banno T, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: Indifference of marmosets with prenatal valproate exposure to third-party non-reciprocal interactions with otherwise avoided non-reciprocal individuals. *Behav Brain Res.*, 292 : 323-326, 2015
- 6) Uchida Y, James JM, Suto F, Mukouyama YS: Class 3 semaphorins negatively regulate dermal lymphatic network formation. *Biol Open*, 4(9): 1194-205, 2015
- 7) Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Sasaki T, Kasai M, Isa T, Kato G, Nabekura J, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, Yamamori T: In vivo two-photon imaging of dendritic spines in marmoset neocortex. *eNeuro*, 2(4), 2015
- 8) Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E: Sex differences in fear extinction and involvements of extracellular signal-regulated kinase (ERK). *Neurobiol Learn Mem.*, 123: 117-124, 2015

- 9) Koshihara M, Senoo A, Karino G, Ozawa S, Tanaka I, Honda Y, Usui S, Kodama T, Mimura K, Nakamura S, Kunikata T, Yamanouchi H, Tokuno H: Susceptible period of socio-emotional development affected by constant exposure to daylight. *Neurosci Res.*, 93: 91-98, 2015

(2) 著 書

(3) 総 説

- 1) 一戸紀孝: 自閉症の早期診断法. 日本生物学的精神医学会誌, 26 (2): 109-113, 2015
2) 佐柳友規, 一戸紀孝, 高坂新一: ニューロン-ミクログリア相関による神経回路の成熟. 生体の科学, 66 (6): 536-540, 2015

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 一戸紀孝: コモンマーモセット側頭視覚皮質神経回路における光沢情報表現. 視覚科学フォーラム 第19回研究会「視覚科学の新たな展開に向けて」. 福島, 8.20, 2015

(2) 国際学会

- 1) Ichinohe N: A novel ASD model of the new world monkey: common marmoset. Asia Pacific Regional IMFAR 2015, 上海, 11.7, 2015
2) Mimura K, Ichinohe N: ABNORMAL INTRA-GROUP VOCAL COMMUNICATION WITHIN PRIMATE FAMILY INCLUDING A KID OF MODEL OF AUTISM. 6th International Regional(Asia) ISBS Neuroscience and Biological Psychiatry "Stress and Behavior", 神戸, 7.26, 2015
3) Sasaki T, Oga T, Aoi H, Fujita I, Ichinohe N: Postnatal development of dendritic structure of layer III pyramidal neurons in cerebral cortex of marmoset. Society for Neuroscience 2015, シカゴ, 10.20, 2015
4) Abe H, Tani T, Mashiko H, Miyakawa N, Mimura K, Sakai K, Suzuki W, Kurotani T, Ichinohe N: Methods for reconstructing 3D brain data from histological sections for making axonal projection maps in the marmoset. Society for Neuroscience 2015, シカゴ, 10.21, 2015

(3) 一般学会

- 1) Suzuki W, Tani T, Miyakawa N, Banno T, Abe H, Ichinohe N: Visualization of functional areas in superior temporal sulcus of common marmoset revealed by optical intrinsic signal imaging. 第38回日本神経科学大会, 神戸, 7.28, 2015
2) Yasue M, Nakagami A, Banno T, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: Prenatal exposure to valproic acid (VPA) impairs recognition of third-party social exchange in marmoset monkeys. 第38回日本神経科学大会, 神戸, 7.30, 2015
3) Sasaki T, Ichinohe N, Yamamori T: Morphological Heterogeneity of dendritic spines of pyramidal cells in marmoset neocortical areas. 第38回日本神経科学大会, 神戸, 7.28, 2015
4) Fukuda H, Ning Ma, Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Justin L Gardner, Ichinohe N,

- Haruno M, Kang Cheng, Nakahara H: Neural mechanisms for value-based decision-making with reward to others. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.28, 2015
- 5) Miyakawa N, Banno T, Abe H, Tani T, Suzuki W, Ichinohe N: Gloss representation in multiple areas of common marmoset temporal visual cortex. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015
 - 6) Tani T, Suzuki W, Banno T, Miyakawa N, Abe H, Ichinohe N: Tonotopic organizations in the auditory cortex in the common marmoset. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015
 - 7) Abe H, Tani T, Mashiko H, Miyakawa N, Mimura K, Sakai K, Suzuki W, Kurotani T, Ichinohe N: Methods for reconstructing 3D brain data from histological sections for making axonal projection maps in the marmoset. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015
 - 8) Sanagi T, Sasaki T, Sakai K, Kohsaka S, Ichinohe N: Involvement of microglia in the developmental changes of number of spines in the cerebral cortex of marmoset brains. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.30, 2015
 - 9) Nakagami A, Nakagaki K, Yasue M, Ichinohe N, Kawai N: Plasma oxytocin level of male marmoset in pre-and postnatal period. 日本動物心理学会 第 75 回大会, 東京, 9.11, 2015
 - 10) Yasue M, Nakagami A, Banno T, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N: Marmoset models of autism did not avoid non-reciprocal human individuals. 日本動物心理学会 第 75 回大会, 東京, 9.11, 2015
 - 11) Mimura K, Nakagaki K, Ichinohe N: Vocal communication abnormality within common marmoset family including their autism model child. 日本動物心理学会 第 75 回大会, 東京, 9.10, 2015
 - 12) 佐々木哲也, 山森哲雄, 一戸紀孝: 霊長類前頭連合野ニューロンの樹状突起スパイン形態の特異性. 第 121 回 日本解剖学会総会, 福島, 3.29, 2016
 - 13) Kawaguchi M, Matsumoto K, Nakayama K, Yamamoto N, Akazome Y, Suto F, Ichijo H, Murakami Y: Neural basis of reproductive isolation in *Rhinogobius* species. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015
 - 14) Alexander Son, 須藤文和, 鳥居(橋本)和枝, Pasko Rakic, Pat Levitt, 鳥居正昭: 大脳皮質間神経回路形成における軸索数の制御機構. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12.1, 2015
 - 15) 川口将史, 松本浩司, 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, 村上安則: ヨシノボリ属の求愛行動を制御する神経基盤. 日本動物学会 第 86 回大会, 新潟, 9.19, 2015
 - 16) Sahara Y, Watanabe S, Matsuzawa D, Ishii D, Matsuda S, Sutoh C, Shimizu E: Transgenerational effects of methyl donors deficient diets in mice : paternal methyl donors deficient diets during development can affect tear susceptibility in male offspring mice. 第 38 回 日本神経科学大会, 神戸, 7.29, 2015

C. 班会議発表

- 1) 鈴木航, 谷利樹, 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マーモセット上側頭溝 (STS) にある視覚領野の同定. 視覚科学フォーラム 第 19 回研究会「視覚科学の新たな展開に向けて」, 福島, 8.19, 2015

- 2) 佐柳友規, 佐々木哲也, 一戸紀孝, 高坂新一:ニューロン・ミクログリア相関による機能的神経回路形成の分子基盤の解明. 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」2015年度第3回班会議, 東京, 1.9, 2016
- 3) 佐々木哲也:自閉症モデル霊長類を用いた発達期シナプス刈り込み不全メカニズムの解明. 平成27年度新分野創成センター ブレインサイエンス研究分野プロジェクト成果発表会, 東京, 3.14, 2016

V. 競争的研究費獲得状況

精神・神経疾患研究開発費「霊長類自閉症様モデル動物の遺伝子発現と中間フェノタイプの関連検討による自閉症の生物学的メカニズム検討と, それを利用した自閉症の診断・治療へのアプローチの探索」(主任研究者: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」(分担: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・基盤研究(C)「マーモセットの父親の養育強度と子どものストレス耐性に関する研究」(代表:中神明子)

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)

学術研究助成基金助成金・若手研究(B)「自閉症モデル霊長類を用いた発達期神経回路再編成の異常の検証」(代表:佐々木哲也)

学術研究助成基金助成金・若手研究(B)「時間遅延鏡デバイスを用いた自閉症モデル霊長類における同調行動の解析」(代表:三村喬生)

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)

公益財団法人精神・神経科学振興財団 調査研究助成金「自閉症モデル霊長類を用いた発達期シナプス再編成の異常の検証」(代表:佐々木哲也)

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 新分野創成センターブレインサイエンス研究分野プロジェクト「自閉症モデル霊長類を用いた発達期シナプス刈り込み不全メカニズムの解明」(代表:佐々木哲也)

公益財団法人 先進医薬研究振興財団 精神薬療分野 若手研究者助成「自閉症モデル霊長類を用いた発達期シナプス刈り込み異常の検証」(代表:佐々木哲也)

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きた。しかし、さらに原因不明の疾患である慢性疲労症候群 (ME/CFS) の病態究明と治療法開発も視野に入れている。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)。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。引き続いて、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 (SPMS) の動物モデルを開発し、SPMS の慢性神経炎症病態において転写因子 Eomes を発現する新しいリンパ球集団が関与することを明らかにした (Raveney, Oki et al. Nature Comm 2015)。このモデルを用いることによって新たな治療標的を同定する研究を展開している (AMED 研究事業)。

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)、患者糞便を用いた腸内細菌叢ゲノム解析プロジェクトを進めてきた。ようやく一定の成果がまとまり論文発表した (PLOS ONE 2015)。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、門脇研究員が検討をすすめ、成果がまとまった (Kadowaki et al. Nature Comm 2016)。

「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」では、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, 能登大介 (~ 7.31), 張晨阳 (~ 10.31), 門脇淳 (8.1 ~) |
| (科研費研究員) | | 水野美歩, Benjamin JE. Raveney, 山口広美, 小澤智子, 任海千春, |

- 中村雅一 (～ 12.31), 門脇淳 (～ 7.31)
- (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 (防衛医科大学校病院), 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)
- (研究生) 池口亮太郎, 木村公俊, 松岡貴子, 能登大介 (8.1～), 小野紘彦 (10.1～), 中村雅一 (1.1～)
- (外来研究補助員) 古澤雅子, 石田直子, 竹尾明子, 齋藤寿江 (～ 4.30), 中島直子 (～ 5.31), 平川泰子 (～ 12.31), 寺本昌子 (7.1～), 坂村麻紀 (7.1～ 8.31), 古藤千春 (10.1～)

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, 雑賀研究員が, 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 (論文投稿中).

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). 患者対象治験 (STEP2) については H コホートへの投与を完了した. I コホート以降のプロトコール変更, OCH 原薬合成などについて, TMC 関係者の全面的な支援を得た.

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 CD19^{int}+CD180-CD27+CD38⁺ のプラズマブラストの役割を明らかにした. この細胞の特性から, 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提案した (PNAS 108: 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, 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 (Guthy Jackson round table conference で発表).

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 β 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実施した.

5) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究:

東京大学服部研との共同研究の成果として, MS 患者腸内常在細菌叢の変調の実態を世界ではじめて明らかにした (Miyake et al. PLOS ONE 2015). Principal component analysis などによって, MS では中等度の細菌叢構成異常 (dysbiosis) が起こっていることを確認した. また MS で減少している 19 種類の腸内細菌種を同定し, その多くがクロストリジウム cluster IV と IVXa に属している

ことを明らかにした。これらの菌の類縁種は短鎖脂肪酸の産生を介して制御性 T 細胞を誘導することから、MS 病態との関連が推測された。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、CD4 陽性粘膜上皮内リンパ球 (intraepithelial lymphocytes; IEL) の役割を証明した (Nature Comm 2016)。同細胞を EAE 発症マウスに投与すると、中枢神経炎症部位に浸潤して、LAG3 分子を介して EAE を有意に抑制した。この regulatory IEL 細胞は、腸内細菌叢に依存し、ブロッコリーやキャベツの成分である AHR リガンドによって活性化されることもわかった。本邦で MS が急速に増加している一因として、食生活の欧米化などによる regulatory IEL の変調が関わる可能性をはじめ示した成果である。

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 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 (SPMS) と類似した病態を示し、NR4A2 に依存しない病原性リンパ球 (Eomes+ Th 細胞) を介した慢性炎症を伴うことを確認した。驚いたことに、Eomes+ Th 細胞は SPMS 患者の末梢血や髄液でも増加していた。同細胞を標的とする治療が NR4A2 cKO マウスの EAE についても有効であることを確認し、SPMS の病態理解と新たな治療戦略の策定において、新たな時代を切り開いた (Raveney, Oki et al. Nature Comm 2015)。

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：

佐藤は理研との共同で、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実施した。

8) CIDP および慢性疲労症候群の病態マーカーと治療法開発に関する研究：

CIDP では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、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)。また新たに慢性疲労症候群 (ME/CFS) の病態研究を開始し、本年度は B 細胞系の異常の有無についての解析を開始した (佐藤, 小野)。

III. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

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。

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 13 日には、特定非営利活動法人 MS キャビンとの共催で「第 12 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)

- 読売新聞朝刊。医療ルネサンス 多発性硬化症 (1) = 症状様々 患者の 8 割女性 (2015.9.2)

- 読売新聞朝刊. 医療ルネサンス 多発性硬化症 (2) = 出産後 病気再発に注意 (2015.9.3)

(OCH 治験関係)

- Medical Tribune Vol.48, No.16 免疫修飾薬 OCH の経口投与で多発性硬化症の病態が改善 (2015.4.16)

(腸内細菌関係)

- 日経バイオテック ONLINE. 精神・神経センター, 多発性硬化症患者の糞便を解析し腸内細菌の構造異常を発見 (2015.9.14)
- 共同通信配信. 特定の細菌減少で発症か 多発性硬化症の腸内環境.
Infoseek ニュース, Excite ニュース, livedoor NEWS, 福島民報 (2015.9.14)
日本経済新聞, どうしんウェブ, 京都新聞, 西日本新聞, 宮崎日日新聞, 東京新聞, 福井新聞, さきがけ on the Web, Web 東奥, 山陽新聞, 静岡新聞, デーリー東北, 北日本新聞, 日本海新聞, 河北新報, 徳島新聞, 上毛新聞, 長崎新聞, 神戸新聞 NEXT, 佐賀新聞, 中日新聞, 47NEWS, マイナビニュース (2015.9.15); SHIKOKU NEWS, 徳島新聞, 山陰中央新報 (2015.9.24)
- MULTIPLE SCLEROSIS NEWS TODAY. Gut microbiota imbalance discovered in multiple sclerosis patients. (by Patricia Silva) (2015.9.15)
- 読売新聞夕刊. 多発性硬化症の患者 腸内細菌一部少なく 国立精神・神経医療研究センター (2016.9.16)
- Medical Tribune. 多発性硬化症の患者 腸内細菌一部少なく 国立神経医療センター (2016.9.16)
- Science Portal. 多発性硬化症患者に少ない腸内細菌種特定 予後改善, 発症予防の期待も. (2016.9.16)
- 化学工業日報. NCNP MS, 腸内細菌叢に異常 クロストリジウム属減少. (2016.9.16)
- 医療 NEWS. QLifePro 医療ニュース. 多発性硬化症患者の腸内細菌異常を世界で初めて報告 - NCNP. (2016.9.17)
- THE HUFFINGTON POST. 多発性硬化症患者に少ない腸内細菌種特定 予後改善, 発症予防の期待も. (2016.9.20)
- YAHOO ニュース. 多発性硬化症 腸内細菌の数に偏り 国立精神・神経医療研 (2016.9.26)
- 毎日新聞. 多発性硬化症: 視力低下・まひ 難病招く? 腸内細菌異常 精神・神経研究センター発表 (2015.9.27)
- THE MEDICAL & TEST JOURNAL. 多発性硬化症の腸内環境 特定の細菌減少で発症か. (2015.10.1)
- 読売新聞 大阪版朝刊. 難病「多発性硬化症」 19 種の腸内細菌少なく. (2015.10.8)
- 河北新報朝刊. 神経難病の多発性硬化症 腸内細菌 構造に異常. (2015.10.9)
- 科学新聞 朝刊 1 面. MS の腸内細菌の異常. 再発寛解型患者 20 人のデータ解析から. 世界初 NCNP など明らかに. (2015.10.9)
- Neurology Times. Gut Microbiota and Multiple Sclerosis. By Anna B. Boyum (2015.11.4)

(Eomes 陽性 T 細胞関連)

- Science Portal. 多発性硬化症に関わる新しいリンパ球発見 治療薬開発に期待. (2015.10.8)
- 医療 NEWS, QLifePro 医療ニュース. 多発性硬化症の慢性炎症に関わる新たなリンパ球を発見 -

NCNP (2015.10.8)

- マイナビニュース. 多発性硬化症に関わる新しいリンパ球発見 治療薬開発に期待. (2015.10.9)
- 日刊薬業 第14291号. MSの慢性炎症に関わる新型リンパ球発見, 創薬の標的に, NCNP (2015.10.13)
- ハフィントンポスト. 多発性硬化症に関わる新しいリンパ球発見. 治療薬開発に期待. (2015.10.14)
- 薬事ニュース朝刊. 精神・神経医療研究センター 「多発性硬化症」の治療標的となり得る新型リンパ球を発見. (2015.10.16)

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とNMO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、SA237抗体、BG-12の臨床治験で治験責任医師を務めた。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)
- 厚生労働省厚労科研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)
- 厚生労働省厚労科研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
「難治性ニューロバ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)
- 日本臨床免疫学会評議員 (佐藤)

6) 雑誌編集など：

- Handling Editor, Clinical and Experimental Neuroimmunology (山村)
- Editorial Board Member, Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation (山村)
- Editorial Board Member, Immunology and Cell Biology (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。

佐藤は日本臨床免疫学会のガイドライン・ガイダンス委員を務めた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsuhashi S, Yamamura T, Nishino I: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. Neurology 85: 293-294, 2015
- 2) Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Tomita A, Sato W, Kim SW, Morita H, Hattori M, Yamamura T: Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia

XIVa and IV clusters. PLOS ONE 10: e0137429, 2015

- 3) Raveney JEB, Oki S, Hohjoh H, Nakamura M, Sato W, Murata M, Yamamura T: Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation. Nature Comm 6:8437, 2015
- 4) Ota M, Sato N, Okamoto T, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H: Neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis: Differentiation by a multimodal approach. MS and Related Dis 4 : 515-520, 2015

(2) 著 書

- 1) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 腸内細菌叢と多発性硬化症. ヒトマイクロバイオーーム研究最前線, 第3編, NTS, pp251-263, 2015
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症・NMO. 今日の診断指針. 第7版. 医学書院. pp687-689, 2015
- 3) 山村 隆: 腸内細菌叢と多発性硬化症. 腸内フローラと難病・自己免疫疾患. 腸内フローラシンポジウム 23. 神谷茂編. 医薬出版. pp 63-65, 2015
- 4) 能登大介, 三宅幸子: T細胞と細胞性免疫. 免疫性神経疾患—病態と治療のすべて (アクチュアル 脳・神経疾患の臨床). 中山書店, pp 9-14, 2016
- 5) 荒木 学: モノクローナル抗体療法. 免疫性神経疾患—病態と治療のすべて (アクチュアル 脳・神経疾患の臨床). 中山書店, pp 199-208, 2016
- 6) 門脇 淳, 山村 隆: 腸管免疫を標的とした免疫療法で免疫性神経疾患の治療は可能か. 免疫性神経疾患—病態と治療のすべて (アクチュアル 脳・神経疾患の臨床). 中山書店, pp 493-497, 2016

(3) 総 説

- 1) Sato W, and Yamamura T : Ribonucleic acid sequencing data mining: A new tool for understanding neuroimmunological conditions. Clin Exp Neuroimmunol 7:7-9, 2016
- 2) 門脇 淳, 山村 隆 : 多発性硬化症と腸内細菌. Medical Science Digest 41: 150-153, 2015
- 3) 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
- 4) 山村 隆 : <治療>多発性硬化症. 特集 進歩した神経内科疾患の实地診療. Medical Practice 32: 1019-1022, 2015
- 5) 山村 隆: 自己免疫性神経疾患の治療とトランスレーション研究. 実験医学増刊. 自己免疫疾患. -新たな発症メカニズムと治療戦略. Vol. 33 No. 12 pp2020-2024, 2015
- 6) 山村 隆 : 多発性硬化症の新薬の創製をめざして. Biophilia 電子版 No.14. 29-34, 2015
- 7) 中村雅一, 山村 隆 : 免疫性神経疾患と細胞性免疫. 日本臨床増刊号. 免疫性神経疾患. 基礎・臨床研究の最新知見. 33-41, 2015
- 8) 林 幼偉, 山村 隆 : 多発性硬化症の動物モデル. 日本臨床増刊号. 免疫性神経疾患. 基礎・臨床研究の最新知見. 73-80, 2015
- 9) 山村 隆, 大木伸司 : 二次進行型多発性硬化症の病態に関与する新規 T細胞. 医学のあゆみ. 255: 357-361, 2015
- 10) 中村雅一, 荒木 学, 山村 隆 : 多発性硬化症病態におけるプラズマブラスト. 日本臨床免疫学会誌. 38: 403-411, 2015
- 11) 山村 隆 : 多発性硬化症. 特集 マイクロバイオーームとウイローム. 臨床と微生物. 42: 745-

749, 2015

- 12) 山村 隆：視神経脊髄炎の免疫病態と IL-6 シグナル標的治療. 最新医学 71: 260-265, 2016
- 13) 山村 隆：腸内細菌と多発性硬化症. 診断と治療 104: 187-190, 2016

(4) その他

- 1) Yamamura T : Vascular endothelial growth factor: A potential target of therapy in neuromyelitis optica. Clin Exp Neuroimmunol 6:349-350, 2015
- 2) 木村公俊 : Highlight Series Basic Highlight 9. Keynote R・A vol.3, no.4: 196-199, 2015
- 3) Yamamura T: To the understanding of neuroinflammation and beyond. Clin Exp Neuroimmunol 7: 3-4, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 山村 隆：視神経脊髄炎 (NMO) 治療. 近年の進歩. 中枢性脱髄性疾患 update. 第7回日本小児免疫性脳炎研究会. 大阪, 5.30, 2015
- 2) 山村 隆：腸内細菌と多発性硬化症. シンポジウム 24. 解析がすすむ腸内フローラと疾患の関わり. 第15回日本抗加齢医学会総会. 福岡, 5.30, 2015
- 3) Yamamura T: Boundary between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. NCNP Neuroimmunology International Symposium. Kodaira, 6.10, 2015
- 4) Yamamura T: Boundary between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Sendai Conference 2015. Sendai, 7.11, 2015
- 5) 山村 隆：視神経脊髄炎 (NMO) における IL-6 シグナル阻害療法の有効性. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会. 東京, 7.17, 2015
- 6) 大木伸司：多発性硬化症の新規動物モデルの解析. 第27回日本神経免疫学会学術集会. 岐阜, 9.16, 2015
- 7) 山村 隆：特別講演. 二次進行性 MS のバイオマーカーと治療の展望. 第27回日本神経免疫学会学術集会. 岐阜, 9.16, 2015
- 8) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Murata M, Yamamura T: Tocilizumab as an invaluable disease-modifying drug in neuromyelitis optica. Hot Topic 6 Innovative therapeutic strategies. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Barcelona, Spain, 10.9, 2015
- 9) 山村 隆：視神経脊髄炎の疾患制御. シンポジウム. Human Immunology の病態から治療. 第43回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 10.22, 2015
- 10) 大木伸司, ベンレイバニー, 山村 隆：新規動物モデルを用いた二次進行型多発性硬化症の病態解明の試み. 第43回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム 2 慢性炎症と自己免疫疾患). 神戸, 10.22, 2015
- 11) 中村雅一, 荒木 学, 山村 隆：多発性硬化症におけるプラズマブラスト. 専門スタディーフォーラム 2. B 細胞・抗体. 第43回日本臨床免疫学会. 神戸, 2015.10.22
- 12) 山村 隆：多発性硬化症治療の進歩：現在と未来. スイーツセミナー 3. 第43回日本臨床免疫学会. 神戸, 10.23, 2015
- 13) 佐藤和貴郎：神経疾患の患者サンプルを用いた免疫学的解析. ヒューマン・イムノロジー・フォー

ラム 2015. 札幌, 11.21, 2015

- 14) Yamamura T : Anti-IL6 Receptor Monoclonal Antibody Therapy in NMO. PACTRIMS 2015. Seoul. 11.19, 2015
- 15) 山村 隆: 視神経脊髄炎 (NMO) の治療薬開発. 教育講演 3. 第 33 回日本神経治療学会. 名古屋, 11.26, 2015
- 16) 大木伸司: 多発性硬化症の多様な病態形成に関わるヘルパー T 細胞群の研究. 山梨大学・NCNP 合同シンポジウム. 東京・小平市, 1.7, 2016
- 17) Matsuoka, T., M. Araki, A. Chiba, K. Miyamoto, S. Kusunoki, S. Miyake, and T. Yamamura: Efficacy of tocilizumab in neuromyelitis optica is associated with alterations of regulatory cells and innate lymphocytes. 8th Annual Neuromyelitis Optica Roundtable Conference. Los Angeles, USA, 2016. 2.29
- 18) 山村 隆: トランスレーション研究による神経難病の克服. 「難病への挑戦」第 25 回会合. 千里ライフサイエンス新適塾. 2016.2.4

(2) 国際学会

- 1) Raveney B, Oki S, Honjoh H, Nakamura M, Sato W, Murata M, Yamamura T : Identification of pathogenic T Helper Cells in Chronic Autoimmune Neuroinflammation. FOCIS 2015. San Diego, USA, 6.25, 2015
- 2) Kimura K, Nakamura M, Sato W, Okamoto T, Araki M, Lin Y, Murata M, Takahashi R, Yamamura T : Effect of natalizumab on inflammatory and regulatory T cells in multiple sclerosis. FOCIS 2015. San Diego, USA, 6.25, 2015
- 3) Kadowaki A, Miyake S, Saga R, Yamamura T : Gut intraepithelial autoimmune CD4+ T cells exhibit a potential to suppress extraintestinal autoimmunity in LAG-3 dependent manner. FOCIS 2015. San Diego, USA, 6.26, 2015
- 4) Nakamura M, Hirakawa Y, Araki M, Lin Y, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T : IL-6 signal blockade may suppress plasmablast-mediated inflammation in multiple sclerosis through skewing its differentiating pathways. FOCIS 2015. San Diego, USA, 6.26, 2015
- 5) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Saga R, Mochizuki H, Yamamura T: Gut Intraepithelial autoreactive CD4+ T cells suppress CNS autoimmunity via LAG-3. 第 1 回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム. 東京, 8.30, 2015
- 6) Nakamura M, Araki M, Hirakawa Y, Yamaguchi H, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T: IL-6 signal blockade therapy may suppress plasmablast-mediated pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis via modulating its differentiation. 第 1 回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム. 東京, 8.30, 2015
- 7) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Murata M, Yamamura T: Tocilizumab as an invaluable disease-modifying drug in neuromyelitis optica. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Barcelona, Spain, 10.9, 2015

(3) 一般学会

- 1) 松井尚子, 酒井和香, 古川貴大, 松岡貴子, 中村雅一, 荒浪利昌, 近藤和也, 北川哲也, 高浜洋介, 山村 隆, 梶龍兒: ヒト胸腺を用いた B 細胞の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.20, 2015
- 2) 木村公俊, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 荒木 学, 林 幼偉, 村田美穂, 山村 隆: ナタリズマブ投与中の多発性硬化症患者における炎症性・制御性 T 細胞の動態. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.21, 2015
- 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: Mechanistic insight into IL-6 signal blockade therapy for multiple sclerosis. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.22, 2015
- 4) 漆葉章典, 野口悟, 佐藤和貴郎, 西村洋昭, 三橋里美, 山村 隆, 西野一三: Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.20, 2015
- 5) 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: Inverse vaccination for multiple sclerosis model by superior dominant peptide. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.21, 2015
- 6) 岡本智子, 坂本崇, 大矢寧, 佐藤和貴郎, 池口亮太郎, 山村 隆, 村田美穂: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIS) の臨床像と治療. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.21, 2015
- 7) 雑賀玲子, 佐久間啓, 能登大介, 山村 隆, 三宅幸子: IL-34 induces differentiation of microglia-like cell from hematopoietic cells. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.21, 2015
- 8) 荒木 学, 松岡貴子, 村田美穂, 山村 隆: Efficacy of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.22, 2015
- 9) 小松奏子, 林 幼偉, 岡本智子, 山村 隆, 村田美穂: NMO 患者における血漿交換療法後の増悪因子の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.22, 2015
- 10) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 千原典夫, 荒浪利昌, 岡本智子, 村田美穂, 清水優子, 北川一夫, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎におけるヘルパー T 細胞ケモカイン受容体に関する研究. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.22, 2015
- 11) 能登大介, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村 隆: 免疫修飾薬 OCH の医師主導治験におけるバイオマーカー解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5.20, 2015
- 12) 木村公俊, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 荒木 学, 林 幼偉, 村田美穂, 高橋良輔, 山村 隆: ナタリズマブ投与中の多発性硬化症患者における, 炎症性・制御性 T 細胞動態と治療反応性. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会. 岐阜, 9.15, 2015
- 13) 門脇 淳, 佐賀亮子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 腸管特異的 CD4+T 細胞による中枢神経炎症性疾患の制御. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会. 岐阜, 9.15, 2015
- 14) 林 幼偉, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 岡本智子, 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症 (SP-MS) に対する複合型免疫療法. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会. : 9.15, 2015
- 15) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 千原典夫, 荒浪利昌, 岡本智子, 村田美穂, 清水優子, 北川一夫, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における T 細胞ケモカイン受容体. 第 26 回日本末梢神経学会学術集会. 松本, 9.19, 2015
- 16) 木村公俊, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 荒木 学, 林 幼偉, 村田美穂, 高橋良輔, 山村 隆:

多発性硬化症患者に対するナタリズマブ投与による, 炎症性・制御性 T 細胞の不均衡. 第 43 回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 10.22, 2015

- 17) 中村雅一, 荒木 学, 山村 隆: 多発性硬化症病態におけるプラズマブラスト. 第 43 回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 10.22, 2015
- 18) 門脇 淳, 佐賀亮子, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 三宅幸子, 山村 隆: 腸管特異的 CD4+T 細胞による中枢神経炎症疾患の制御. 第 43 回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 10.22, 2015
- 19) RAVENEY Benjamin JE, OKI Shinji, Hohjoh Hirohiko, NAKAMURA, Masakazu, SATO Wakiro, Murata Miho, YAMAMURA, Takashi: A novel pathogenic T helper cell subset associated with chronic neuroinflammation. 第 44 回日本免疫学会総会・学術集会. 札幌, 11.18, 2015
- 20) 木村公俊, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 林 幼偉, 山村 隆: Disrupted balance between inflammatory and regulatory T cells in multiple sclerosis patients treated with natalizumab, anti- α 4 integrin antibody. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11.20, 2015
- 21) SAIKA Reiko, SAKUMA Hiroshi, NOTO Daisuke, SAGA Ryoko, YAMAMURA, Takashi, MIYAKE Sachiko: MicroRNA-101a regulates microglial morphology and inflammation.. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11.19, 2015
- 22) Youwei Lin, Sachiko Miyake, Takashi Yamamura: Hybrid Treg possessed high antigen-specificity and stabilized in under antigen stimulation. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11.20, 2015
- 23) KADOWAKI Atushi, SAGA Ryoko, SATO Wakiro, Lin Youwei, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA, Takashi: Regulation of CNS autoimmune diseases by the gut specific CD4+T cells. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11.18, 2015
- 24) NOTO Daisuke, ARAKI Manabu, SATO Wakiro, LIN Youwei, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA, Takashi: First-in-Human phase 1 study of invariant NKT cell ligand OCH. 第 44 回日本免疫学会学術集会. 札幌, 11.19, 2015

(4) その他

- 1) 山村 隆: MS と NMO の予防治療. MS キャビン MS/NMO 医療講演会. HUBcafeTokyo. 東京, 4.19, 2015
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. ベタフェロン WEB カンファレンス. 東京, 5.14, 2015
- 3) 山村 隆: MS と NMO の免疫の状態. MS/NMO フォーラム. 京都大学時計台記念館. 京都, 6.7, 2015
- 4) 山村 隆: 新規治療総論. 第 6 回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会. 小平, 6.6, 2015
- 5) 佐藤和貴郎: 治験進捗中の MS/NMO 新薬. 第 6 回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会. 小平, 6.6, 2015
- 6) 山村 隆: 難治性 MS と NMO の克服を目指して. 第 44 回全国多発性硬化症友の会. 医療講演会. 東京, 6.13, 2015
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 第 11 回国立精神・神経医療研究センター神経内科短期臨床研修セミナー. 小平, 7.21, 2015
- 8) 佐藤和貴郎: フィンゴリモドの細胞遊走への作用に関する検討. 第二回 MS サマーカレッジ.

札幌, 8.1, 2015

- 9) 山村 隆: 多発性硬化症医療の将来. 慶應大学免疫統括医療センターカンファレンス. チーム医療を振り返って. 東京, 9.25, 2015
- 10) 山村 隆: MS/NMO 医療講演会. MS キャビン. 横浜, 10.25, 2015
- 11) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. 岡山多発性硬化症セミナー. 岡山, 10.28, 2015
- 12) 山村 隆: 腸内細菌と多発性硬化症. 多発性硬化症の原因に挑む. セミナー「メタボロミクスがつなぐ腸内細菌のクロストーク」. 京都, 10.30, 2015
- 13) 佐藤和貴郎: 新規免疫修飾薬 OCH 第 7 回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会. 小平, 11.12, 2015
- 14) 林 幼偉: 多発性硬化症における疲労症状に対するカルニチンの効果; 神経疾患におけるカルニチンカンファレンス. 東京, 11.30, 2015
- 15) 大木伸司: SPMS の病態解明と治療法開発を目指して. 第 12 回 MS/NMO フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49, 東京, 12.13, 2015
- 16) 中村雅一: プラズマプラストとプレジジョン医療. 第 12 回 MS/NMO フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49, 東京, 12.13, 2015
- 17) 佐藤和貴郎, 山村 隆: バイオバンクを活用した MS/NMO 研究. 第 12 回 MS/NMO フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49, 東京, 12.13, 2015
- 18) 木村公俊: ナタリズマブと T 細胞. 第 12 回 MS/NMO フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49, 東京, 12.13, 2015
- 19) 荒木 学: 治験中の薬, 期待できる治療. 第 12 回 MS/NMO フォーラム. 六本木アカデミーヒルズ 49, 東京, 12.13, 2015
- 20) 山村 隆: MS の最新知見と治療戦略. 多発性硬化症講演会. 東京, 1.23, 2016
- 21) 山村 隆: 多発性硬化症の現状. コパキソンの適正使用について. 多発性硬化症講演会 in 東京. 東京, 2.23, 2016
- 22) 木村公俊: ナタリズマブ治療と炎症性・制御性 T 細胞バランス. 第 5 回日本多発性硬化症協会市民公開講座. 東京, 3.5, 2016
- 23) 山村 隆: 多発性硬化症診療の構築. 多発性硬化症講演会 in KANSAI. 大阪, 3.26, 2016

3. 班会議発表

- 1) 佐藤和貴郎, 池口亮太郎, 岡本智子, 松岡貴子, 村田美穂, 山村 隆, 三宅幸子: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における自然リンパ球に関する研究. 平成 27 年度「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. 東京, 12.3, 2015
- 2) 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における T 細胞ケモカイン受容体に関する研究. 平成 27 年度「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. 東京, 12.3, 2015
- 3) 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. 「多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究」平成 27 年度班会議. 東京・小平市, 1.14, 2016
- 4) 佐藤和貴郎: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) の病態と治療に関する研究. 「多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究」平成 27 年度班会議. 東京・小平市, 1.14, 2016
- 5) 三宅幸子: バイオマーカー解析. 「多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究」平成 27 年度班会議. 東京・小平市, 1.14, 2016

- 6) 大木伸司, ベンレイバニー, 佐藤和貴郎, 中村雅一, 北條浩彦, 村田美穂, 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症における eomesodermin 陽性 T 細胞の関与. 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 27 年度合同班会議. 東京, 1.20, 2016
- 7) 能登大介, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 三宅幸子, 山村 隆: 免疫調節性糖脂質リガンド OCH の医師主導治験: バイオマーカーの変化. 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 27 年度合同班会議. 東京, 1.20, 2016
- 8) 中村雅一, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 林 幼偉, 岡本智子, 山村 隆: 中枢神経系自己免疫疾患に対するトシリズマブ治療. 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 27 年度合同班会議. 東京, 1.20, 2016

V. 競争的研究資金獲得状況／受賞

平成 27 年度研究費

- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究」山村 (代表), 大木 (分担), 佐藤 (分担), 能登 (分担)
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「二次進行型多発性硬化症の画期的な新規治療の開発に関する研究」山村 (代表), 大木 (分担), 佐藤 (分担)
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症における革新的な医薬品等の開発を促進させる研究」山村 (代表), 大木 (分担), 佐藤 (分担), 張 (分担)
- AMED 委託費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)
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「難治性クローン病に対する神経難病治療薬 OCH-NCNP の有用性および安全性を検証する医師主導治験」山村 (分担)
- AMED 委託費オーダーメイド医療の実現プログラム「多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズムの解析研究」山村 (分担), 佐藤 (分担)
- AMED 委託費オーダーメイド医療の実現プログラム「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」山村 (分担)
- 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)
- 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」山村 (代表)
- 科学研究費助成基金基盤研究 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」林 (代表)
- 科学研究費助成基金若手研究 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」中村 (代表)
- 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)
- NPO 法人日本多発性硬化症協会調査研究助成「多発性硬化症へのナタリズマブ投与による炎症性・制御性 T 細胞動態と治療効果」木村 (代表)

受賞（学会賞）

大木伸司

日本神経免疫学会 学会賞

門脇 淳

第1回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム, ISNI 会長賞

中村雅一

第1回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム, ISNI 会長賞

特許・出願

- 1) 大木伸司, 北條浩彦, 山村 隆: 進行型免疫性脱髄疾患治療剤. PCT/JP2015/68942. 7.1, 2015
- 2) 大木伸司, 山村 隆: 進行型免疫性脱髄疾患治療剤. PCT/JP2016/051124. 1.15, 2016

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, 平田結喜緒, 高橋理貴, 小池伸 |
| (流 動 研 究 員) | 福岡聖之, 豊福優希子, 宮本亮 |
| (研 究 助 手) | 木村由佳, 小林さゆり, 厚原陵子 |
| (科研費研究補助員) | 大島淑子 |

II. 研究活動及び研究紹介

1. 新規ガス性神経伝達物質としての硫化水素

硫化水素 (H_2S) は卵の腐敗臭を発する強力な毒ガスである。その毒性については 300 年前から良く研究されているが、生理活性物質としては考えられていなかった。脳で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 (H_2S_n) が、脳に存在し TRPA 1 チャネルの活性化を行うこと (FASEB J. 2013) を示し、新規シグナル分子の可能性を提案した (FASEB B. 2013)。本年はさらに、 H_2S_n の生合成酵素を同定し、 H_2S_3 , H_2S_2 , H_2S_5 が脳に存在することを発見した (Sci. Rep. 2015) 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ことが報告されている (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 RNA 分子である 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パーキンソン疾患に対してその原因遺伝子の異常発現を正常化する特殊な RNAi ノックダウンの実現を目指し研究を行った。そして、その成果を国際誌に報告した。さらに、近年注目されている血液中の Cell free 核酸 (cf 核酸) についても研究を開始し、神経変性疾患や老化に伴って変化する cf 核酸の探索を行った。

Ⅲ. 社会活動

1. International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine の国際学会組織委員(木村英雄)
2. European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide の国際組織委員 (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. 東京大学非常勤講師 (北條浩彦)
9. 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) Kimura, Y., Toyofuku, Y., Koike, S., Shibuya, N., Nagahara, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. Identification of H₂S₃ and H₂S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the brain. *Sci. Rep.* 5: 24774, 2015.
- 3) Hatakeyama, Y., Takahashi, K., Tominaga, M., Kimura, H., Ohta, T. Polysulfide evokes acute pain through the activation of nociceptive TRPA1 in mouse sensory neurons. *Mol. Pain* 11, 24, 2015
- 4) Raveney B., Oki S., Hohjoh H., Nakamura M., Sato W., Murata M., and Yamamura T. (2015) Eomesodermin-expressing T helper cells are essential for chronic neuroinflammation. *Nat Commun*, 6: 8437.
- 5) Adachi N., Numakawa T., Nakajima S., Fukuoka M., Odaka H., Katanuma Y., Ooshima Y., Hohjoh H., and Kunugi H. (2015) Glucocorticoid affects dendritic transport of BDNF-containing vesicles. *Sci Rep*, 5: 12684.
- 6) Takahashi M., Suzuki M., Fukuoka M., Fujikake N., Watanabe S., Murata M., Wada K., Nagai Y., and Hohjoh H. (2015) Normalization of overexpressed alpha-synuclein causing Parkinson's disease by a moderate gene silencing with RNA interference. *Mol Ther Nucleic Acids*, 4: e241.

(2) 総 説

- 1) Kimura, H. Signaling of hydrogen sulfide and polysulfides. (Forum Editorial) *Antioxid. Redox Signal.* 22, 347-349, 2015.
- 2) Kimura, H. Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfide. *Antioxid.*
- 3) *Redox Signal.* 22, 362-376, 2015.
- 4) Kimura, H. H₂S2014 in Kyoto the 3rd international conference on H₂S in biology and medicine. *Nitric Oxide* 46, 1-6, 2015.

- 5) Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. Proc. Jpn. Acad., Ser. B 91, 131-159, 2015.
- 6) 木村英雄：硫化水素とポリサルファイドの生理機能. 日薬理誌 147, 23-29, 2016.
- 7) 北條浩彦：ずくなしのミニプレップ. 実験医学 33: 3161-3165, 2015.
- 8) 北條浩彦：ずくなしのトランスフォーメーション法. 実験医学 33: 1456-1460, 2015.

(3) 著書

- 1) Kimura, H. Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. In Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of Hydrogen Sulfide. Ed. by Moore P.K. and Whiteman M. Pp 61-84, 2015. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

- 1) Kimura, H. (Invited Speaker) Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. 3rd European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide (H₂S2015).Athens, May 4, 2015.
- 2) Kimura, H. (Invited Speaker) The physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. In Symposium: Sulfur Amino Acids and Hydrogen Sulfide Biology. 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. Vienna, August 7th, 2015.
- 3) 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 「ROS/Gasotransmitter-mediated signaling and disease」 Organizer: Chihiro Yabe, Shinichi Kato. 名古屋 March 19, 2015.
- 4) 木村英雄, シグナル分子としての硫化水素 (H₂S) とポリサルファイド (H₂S_n) ワークショップ「硫化水素 (H₂S) とポリサルファイド (H₂S_n) のシグナル分子としての機能」オーガナイザー：木村英雄, 永原則之 BMB2015 神戸, 12.1. 2015.
- 5) 木村英雄, シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド, シンポジウム バイオメディエーター硫化水素とポリサルファイド オーガナイザー：木村英雄. 第15回日本NO学会学術集会 大阪, 6.26. 2015.
- 6) 木村英雄, 硫化水素とポリサルファイドの生理機能, シンポジウム シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド. オーガナイザー：木村英雄. 第89回日本薬理学会年会 横浜, 3.9. 2016.

(2) 国際学会

- 1) Fukuoka M., and Hohjoh H. Difference in plasma circulating free microRNAs between young and aged mice: A possible contribution of miR-1 on myogenic differentiation under a low temperature condition. 65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, CA, USA, Oct.9, 2015.

(3) 一般学会

- 1) 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.

- 2) 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 H₂S の産生経路. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 3. 19, 2015.
- 3) 畠山由香里, 高橋賢次, 富永真琴, 木村英雄, 太田利男. ポリサ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.
- 4) Kimura, H., Kimura, Y., Shibuya, N., Toyofuku, Y., Oka, J-I., Ogasawara, Y., Koike, S., Tsugane, M. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 7 月 28 日, 2015.
- 5) Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I., Kimura, H. Polysulfides derived from H₂S are possible signaling molecules that activate TRPA1 channels in rat brain. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 7 月 28 日, 2015.
- 6) Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., Kimura, H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 7 月 28 日, 2015.
- 7) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅磨里, 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産生経路 BMB2015 神戸, 12.4. 2015. (口頭発表)
- 8) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅磨里, 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産生経路 BMB2015 神戸, 12.3. 2015. (ポスター発表)
- 9) 小池伸, 渋谷典広, 木村英雄, 鈴木俊宏, 小笠原裕樹, 結合型イオウの一種であるポリサルファイドは神経細胞を酸化ストレスから保護し, 神経突起の伸張を促進する. BMB2015 神戸, 12.3. 2015.
- 10) 木村由佳, 三上義礼, 大隅貴美子, 津金麻実子, 岡淳一郎, 豊福優希子, 小池伸, 渋谷典広, 永原則之, 小笠原裕樹, 木村英雄, 脳の TRPA1 チャンネルを活性化するシグナル分子としてのポリサルファイドとその生合成. BMB2015 神戸, 12.1. 2015.
- 11) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅磨里, 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 H₂S の産生経路. 第 89 回日本薬理学会年会 横浜, 3.11. 2016.
- 12) 木村由佳, 豊福優希子, 小池伸, 渋谷典広, 永原則之, David Lefer, 小笠原裕樹, 木村英雄, 新規シグナル分子 H₂S₃ とその生合成酵素 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素の同定. 第 89 回日本薬理学会年会 横浜, 3.11. 2016.
- 13) 福岡聖之, 北條浩彦. (2015) 「若年および老齢マウスの血中 miRNA の解析: 若年マウス高発現 miRNA の筋分化への関与」第 38 回日本分子生物学会大会, 神戸, 12.1.2015.

(4) その他

北條浩彦 演題: 「機能性 RNA を用いた医療応用の可能性」第三回神経内科教育講演, 高知医療再生機構平成 27 年度専門医等養成支援事業, 高知, 2.19.2016.

(5) 班会議

北條浩彦, 福岡聖之, 高橋理貴: 多重重複遺伝子変異を持った疾患に対する遺伝子発現量調節型 RNAi の開発. 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

る研究」(主任研究者：山村 隆)平成27年度班会議，東京，12.3.2015

特許

中国特許

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：ZL201180030038.8

登録日：2015年4月22日

PCT出願

発明の名称：進行型免疫性脱髄疾患治療剤

出願人：国立研究開発法人国立精神・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：PCT/JP2015/68942

出願日：2015年7月1日

特許出願

特許出願番号：特願2015-248219

発明者：北條浩彦，高橋理貴

発明の名称：「シナプス形成増強剤及び神経変性疾患治療剤」

出願人：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

出願日：2015年12月21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)「内在性硫化水素の生理機能」

木村英雄(研究代表)

山崎香辛料振興財団 研究助成 「ニンニク由来化合物の抗不安作用」

木村英雄(研究代表)

上原記念生科学財団 研究助成 「シグナル分子としての硫化水素とポリサルファ

イド」木村英雄(研究代表)

日本医療研究開発機構(AMED)「細胞内代謝・ダイナミクス制御から切り拓く発

達障害・統合失調症の病理の解明・新規治療法の開発」木村英雄(研究分担)

研究開発法人日本医療研究開発機構 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 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、モデル動物を用いた筋ジストロフィーの病態研究で得られた知見を出発点として Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) をはじめとする難治性筋疾患の根治的治療法の確立を目指している。アンチセンス・モルフォリノ核酸を用いたエクソン・スキッピングについては、日本新薬株式会社と DMD に対するエクソン 53 スキップ治療薬 (NS-065/NCNP-01) の共同開発を進めてきたが、平成 25 年夏からセンター病院で医師主導試験として開始した早期探索型臨床試験 (26 年春終了, 27 年 3 月最終報告書提出) では、有望な結果を得た (Saito et al., 投稿準備中)。現在、次相の臨床試験が米国と日本で開始されている。

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 27 年 4 月 1 日に青木吉嗣室長が新しく赴任し、骨格筋および心筋での効果を増強した次世代のアンチセンス核酸の開発など、意欲的な取り組みが開始されている。東京医科歯科大学、東京農工大学、山梨大学大学院との連携により、多数の大学院生を研究室に受け入れた。また 1 か月と短期間ではあるが 2 名の信州大学医学部の学部生の自主研究の指導を行った。

| | |
|-----------------|---|
| (部 長) | 武田伸一 (併任) |
| (室 長) | 今村道博, 鈴木友子, 青木吉嗣 |
| (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, 横田俊文, 越後谷裕介, 古庄知己, 小林正典, 岡田尚巳, 永田哲也, 鈴木喜晴 (27.8.1 ~) |
| (訪 問 研 究 員) | Urs T. Rüegg (27.5.20 ~ 5.26) |
| (流 動 研 究 員) | 倉岡陸季, Janek HYZEWICZ (~ 27.8.31), 成田麻子 (27.10.1 ~), 谷端淳 (~ 27.10.31), 宮武正太 (27.11.1 ~) |
| (科 研 費 研 究 員) | 齊藤崇, 増田智, 湯野栄子, Janek HYZEWICZ (27.9.1 ~), 成田麻子 (~ 27.9.30), 谷端淳 (27.11.1 ~), 滝澤歩武 (28.1.1 ~) |
| (外 来 研 究 員) | 田中克尚, 田山学, 中川慎一郎, 渡辺直樹, 戸根悠一郎 |
| (外 来 研 究 補 助 員) | 星野久美, 鈴木良次 (~ 27.7.31), 若松俊史 (27.8.1 ~) |
| (センター研究補助員) | 中川良子, 森智子 |
| (科 研 費 事 務 助 手) | 清水基子, 海老澤洋子, 藤本真美 (28.1.1 ~) |
| (研 究 生) | 伊藤尚基 (日本学術振興会特別研究員), 木村公一, 林地のぞみ, 弓削田直子, 有村純暢, 三好貞徳, 江口貴大, 積田奈々, 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 細川元靖, Teiva BEYLIER (28.1.4 ~) (以上, 研究生), 木本和希 (27.7.6 ~ 8.1), 土井栄太郎 (27.7.6 ~ 8.1) (以上, 研究見習生) |

II. 研究活動及び研究紹介

遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) エクソン・スキッピング治療

日本新薬株式会社と共同開発中の新規核酸医薬品 (NS-065/NCNP-01) については、平成 27 年 3

月に完了したエクソン 53 スキップ治療薬の医師主導治験の成果を受けて、同年 10 月に厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象 6 品目の一つに指定された。日本新薬（株）は、平成 28 年 1 月に国内第 I / II 相臨床試験を開始し、同年 3 月に米国第 II 相臨床試験を開始した。また従来のアンチセンス・モルフォリノ核酸（PMO）は心筋への delivery が十分でなかったが、青木室長らは PMO が細胞内へ取り込まれる機序の解明等を通して、骨格筋のみならず心筋でのジストロフィン発現を回復でき、かつ毒性の低い次世代のアンチセンスオリゴの開発を進めている。

(2) ヒト induced Pluripotent Stem (iPS) 細胞を活用した再生医療と創薬研究

AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムの研究費で MGC 研究棟に整備された iPS 細胞ラボを活用して iPS 細胞から誘導した幹細胞を DMD に移植する細胞移植治療の開発を行っている。また平成 24 年度からは疾病研究第一部、疾病研究第二部、疾病研究第五部と連携して AMED 「疾病特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」に分担機関として参加、難治性筋疾患の患者から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、*in vitro* での disease modeling と創薬研究を行っている。また伊藤研究員は、direct reprogramming という手法により再生能の高い骨格筋前駆細胞をマウス線維芽細胞から誘導する技術を開発した (Ito et al., 投稿中)。

(3) 筋ジストロフィー犬（筋ジス犬）を用いた病態研究

筋ジス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 誌に一昨年度発表した。今年度は倉岡研究員が研究をさらに発展させ、筋ジス犬血清におけるオステオポンチン値は筋再生の新しいバイオマーカーとなる可能性を示し、論文発表を行った (Kuraoka et al., Am J Pathol. 186: 1302-1312, 2016)。

(4) 低負荷運動のジストロフィン欠損筋に対する影響

Hyzewicz 研究員は DMD モデルである *mdx* マウスを用いて、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、世界的に注目されたが、今年度は運動と免疫反応との関係を解析し、新たな創薬 target を明らかにすることができた (Hyzewicz et al., 投稿準備中)。

(5) 遺伝子改変マウスを用いた筋ジストロフィーの病態解析

今村室長、谷端研究員らは、遺伝子改変技術を用いて新たな筋ジストロフィーのモデルマウスを作出し、新しい知見を得ることができた (Imamura et al., 2016; Tanihata et al., 投稿準備中)。

また疾病研究第 6 部、井上室長のグループの協力を得て CRISPR/Cas9 を用いた新たな病態モデルマウスの作出にも着手している。

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 (3 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 52 回

大会に出席し講演を行い、患者さんと交流の機会をもった。

(3) 平成 27 年 7 月の世界脳週間の活動の一環として高校生のラボツアーに協力し、iPS 細胞を用いた筋疾患の治療研究の現場を紹介した。

2. 科学専門誌の論文審査およびグラント審査における Reviewer としての貢献

(論文査読) PNAS, Molecular Therapy, American Journal of Pathology (AJP) を中心とする数多くの国際一流誌の査読を行った。

(研究費審査) 国内では AMED-CREST の審査委員 (武田), 日本学術振興会の審査委員を務め (鈴木), 国際的には, フランス国立研究機構 (ANR) (武田・青木), 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の大型グラントの審査委員を務めた (武田)。

(学会運営・学術誌の編集) 筋疾患の病態解明・治療法開発の基礎となる基礎筋学研究を促進し, 次世代のリーダーとなる若手研究者を育成し, 他研究機関の研究者との交流を目的として, 武田らは平成 27 年 1 月 9 日に日本筋学会を発足した。平成 27 年 8 月 8 日には第一回年会を NCNP で開催し, 300 名近い参加者を得て成功裡に終了し, 研究部のメンバーがその運営を担当した。更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務めた他, J. Neuromuscular Diseases と AJP の Associate editor を務めた。

3. 国際共同研究

TREAT-NMD ならびに Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) との連携を継続した。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し, 両施設の連携基盤が強化された。平成 27 年 7 月 2 日～4 日にはパリで筋ジストロフィー日仏ワークショップを開催し, ピエール・マリー・キュリー大学から 1 名修士院生が研究部に加わった。多くの外国人研究者を招へいし, 国際セミナーを開催し, 研究交流を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Hayashiji N, Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y, Hara M, Ito N, Hashimoto H, Kusumoto D, Seki T, Tohyama S, Kodaira M, Kunitomi A, Kashimura S, Takei M, Saito Y, Okata S, Egashira T, Endo J, Sasaoka T, Takeda S, Fukuda K: G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. Nat Commun. 6: 6745, 2015
- 2) Shimizu N, Maruyama T, Yoshikawa N, Matsumiya R, Ma Y, Ito N, Tasaka Y, Kuribara-Souta A, Miyata K, Oike Y, Berger S, Schütz G, Takeda S, Tanaka H: A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodeling. Nat Commun. 6: 6693, 2015
- 3) Shiba N, Miyazaki D, Yoshizawa T, Fukushima K, Shiba Y, Inaba Y, Imamura M, Takeda S, Koike K, Nakamura A: Differential roles of MMP-9 in early and late stages of dystrophic muscles in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta. 1852: 2170-2182, 2015
- 4) Ishii K, Suzuki N, Mabuchi Y, Ito N, Kikura N, Fukada SI, Okano H, Takeda S, Akazawa C:

Muscle Satellite Cell Protein Teneurin-4 Regulates Differentiation During Muscle Regeneration. *Stem Cells*. 33: 3017-3027, 2015

- 5) Kimura K, Morita H, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Ebihara A, Nakajima T, Ozawa T, Yonemochi Y, Aida I, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Komaki H, Segawa K, Takenaka K, Komuro I : Prognostic impact of venous thromboembolism in patients with Duchenne muscular dystrophy: Prospective multicenter 5-year cohort study. *Int J Cardiol*. 191: 178-180, 2015
- 6) Domi T, Porrello E, Velardo D, Capotondo A, Biffi A, Tonlorenzi R, Amadio S, Ambrosi A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Ruegg MA, Previtali SC : Mesoangioblast delivery of miniagrin ameliorates murine model of merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A. *Skelet Muscle*. 5: 30, 2015
- 7) Imamura M, Nakamura A, Mannen H, Takeda S: Characterization of WWP1 protein expression in skeletal muscle of muscular dystrophy chickens. *J Biochem*. 159: 171-179, 2015
- 8) Mizuno S, Yoda M, Shimoda M, Tohmonda T, Okada Y, Toyama Y, Takeda S, Nakamura M, Matsumoto M, Horiuchi K: A Disintegrin and Metalloprotease 10 (ADAM10) Is Indispensable for Maintenance of the Muscle Satellite Cell Pool. *J Biol Chem*. 290: 28456-28464, 2015
- 9) Yamaguchi M, Watanabe Y, Ohtani T, Uezumi A, Mikami N, Nakamura M, Sato T, Ikawa M, Hoshino M, Tsuchida K, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Takeda S, Yamamoto H, Fukada S: Calcitonin Receptor Signaling Inhibits Muscle Stem Cells from Escaping the Quiescent State and the Niche. *Cell Rep*. 13: 302-314, 2015
- 10) Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S: Serum Osteopontin as a Novel Biomarker for Muscle Regeneration in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Pathol*. 186: 1302-1312, 2016
- 11) Ezzat K, Aoki Y, Koo T, McClorey G, Benner L, Coenen-Stass A, O'Donovan L, Lehto T, Garcia-Guerra A, Nordin J, Saleh AF, Behlke M, Morris J, Goyenville A, Dugovic B, Leumann C, Gordon S, Gait MJ, El Andaloussi S, Wood MJ : Self-Assembly into Nanoparticles Is Essential for Receptor Mediated Uptake of Therapeutic Antisense Oligonucleotides. *Nano Lett*. 15: 4364-4373, 2015

(2) 著 書

- 1) 青木吉嗣, 武田伸一 : 筋収縮機構と遺伝性筋疾患. 別冊 日本臨牀 骨格筋症候群第2版(上), 日本臨牀社, 大阪, pp9-14, 2015
- 2) 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. 増刊 日本臨牀 再生医療 - 新たな医療を求めて -. 日本臨牀社, 大阪, 73: pp311-315, 2015
- 3) 青木吉嗣, 武田伸一 : デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップ薬開発の試み. *Annual Review 2016 神経*, 中外医学社, 東京, pp75-81, 2016
- 4) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Stem Cell-Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Translational Research in Muscular Dystrophy*, *Translational Research in Muscular Dystrophy*, Springer, Tokyo, pp123-135, 2016

- 5) Takeda S, Nagata T: Translational Research on DMD in Japan. Translational Research in Muscular Dystrophy, Springer, Tokyo, pp189-199, 2016
- 6) 齊藤崇, 武田伸一: デュシエンヌ型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬の臨床試験. 核酸医薬の創製と応用展開, 監修: 和田猛, シーエムシー出版, 東京, pp247-257, 2016

(3) 総説

- 1) Ito N, Takeda S: Role of Ca²⁺ signaling in skeletal muscle hypertrophy and atrophy. J Phys Fitness Sports Med, 4: 171-176, 2015
- 2) Nichols B, Takeda S, Yokota T: Nonmechanical Roles of Dystrophin and Associated Proteins in Exercise, Neuromuscular Junctions, and Brains. Brain Sci. 5: 275-298, 2015
- 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. iPS 細胞研究最前線—疾患モデルから臓器再生まで, 別冊・医学のあゆみ, 10: 63-68, 2015
- 4) 武田伸一, 鈴木友子: 筋ジストロフィーの再生医療. 再生医療, 14, 3: 26-39, 2015
- 5) 和田英治, 谷端淳, 松田良一, 武田伸一: 筋ジストロフィーの合併症と最新の治療法. THE BONE 秋号, 特集「筋と骨」, メディカルレビュー社, 29, 3: 93-97, 2015
- 6) Hyzewicz J, Ruegg U, Takeda S: Comparison of Experimental Protocols of Physical Exercise for mdx Mice and Duchenne Muscular Dystrophy Patients. J Neuromuscul Dis. 2: 325-342, 2015
- 7) 荒木敏之, 畠山英之, 武田伸一: 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患研究. 実験医学, 34, 4: 535-539, 2016
- 8) 中村昭則, 武田伸一: 骨格筋機能—発達と加齢. Clinical Neuroscience, 3月号 筋ジストロフィー up to date. 中外医学社, 34: 273-276, 2016
- 9) 青木吉嗣, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ薬開発の試み. Clinical Neuroscience, 3月号 筋ジストロフィー up to date. 中外医学社, 34: 355-358, 2016
- 10) Aoki Y, Douglas AG, Wood MJ: Oligonucleotide therapies: the future of amyotrophic lateral sclerosis treatment? Neurodegener Dis Manag. 5: 93-95, 2015

【その他】

- 1) Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, Mori-Yoshimura M: Translational Research in Muscular Dystrophy. Springer. Editor, Tokyo, pp1-199, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: Therapeutic approaches to muscle diseases. Hommage à François Gros 90ème anniversaire, Paris, France, 4.24, 2015
- 2) Takeda S: Antisense oligonucleotides therapy of muscular dystrophy. 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Niigata, 5.23, 2015
- 3) 武田伸一: 日本の骨格筋学の過去, 現在, そして未来. 第 1 回日本筋学会学術集会会長講演, 東京, 8.8, 2015
- 4) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する臨床試験の現況. 第 32 回小児神経筋疾患懇話会, 東京, 8.22, 2015

- 5) 武田伸一：筋科学の未来。国立精神・神経医療研究センター—東京農工大シンポジウム，東京，9.18, 2015
- 6) 武田伸一：国産初のアンチセンス核酸医薬品によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療。日本人類遺伝学会第60回大会，東京，10.17, 2015
- 7) 武田伸一：運動器としての骨格筋の肥大と萎縮の分子機構。第15回徳島 Bone Forum，徳島，10.29, 2015
- 8) 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。第38回日本分子生物学会年会，第88回日本生化学会大会合同大会，神戸，12.1, 2015
- 9) 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。日本核酸医薬学会第1回年会，京都，12.2, 2015
- 10) 齊藤崇，武田伸一：デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験。第22回JBIC バイオ関連基盤技術研究会，東京，12.11, 2015
- 11) 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・スキップの医師主導治験。平成27年度日本医療研究開発機構研究費 創薬基盤推進研究事業（研究委託事業）第47回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー神経難病への挑戦—創薬の実現に向けた様々な取り組み—，東京，12.18, 2015
- 12) Takeda S: Therapeutic Approaches to Duchenne Muscular Dystrophy. Asia TIDES Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development, Kyoto, 2.24, 2016
- 13) 青木吉嗣：遺伝性神経・筋変性疾患の新規分子病態に基づいた核酸治療法の開発。早稲田大学理工学部大学院先進理工学研究科生命医科学専攻 特別講演会，東京，5.8, 2015
- 14) 青木吉嗣：C9orf72 が原因の ALS/FTD を対象にした新規核酸治療法の開発。早稲田大学先進理工学部研究発表会，千葉，8.31, 2015
- 15) 青木吉嗣：遺伝性神経・筋難病に対する新規核酸治療法の開発。連携大学院山梨大学，NCNP 合同シンポジウム，東京，1.7, 2016

(2) 国際学会

- 1) Saito T, Nagata T, Masuda S, Aoki Y, Suzuki M, Nakamura H, Komaki H, Takeda S: First-in-Human Study of NS-065/NCNP-01; the Morpholino Based Antisense Oligonucleotide for Exon 53 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 18th Annual meeting, New Orleans, USA, 5.13, 2015
- 2) Okada H, Ishibashi H, Masuda C, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Endo-Takahashi Y, Kato K, Negishi Y, Takeda S, Okada T: Blood-Brain Interface Opening By Ultrasound in Adult Common Marmoset To Induce Brain Pathology With rAAV. American society of gene & cell therapy 18th Annual meeting, New Orleans, USA, 5.14, 2015
- 3) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Improved Transduction of Canine X-Linked Muscular Dystrophy With rAAV9-Microdystrophin By Using MSCs Pretreatment. American society of gene & cell therapy 18th Annual meeting, New Orleans, USA, 5.14, 2015
- 4) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Kuraoka M, Chiyo T, Okada H, Tsumita N,

- Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Mesenchymal Stromal Cells Can Ameliorate the Progressive Phenotype of Dog With Duchenne Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 18th Annual meeting, New Orleans, USA, 5.14, 2015
- 5) Narita A, Suzuki R, Masuda S, Suzuki M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Induction of myogenic cells from human induced pluripotent stem (iPS) cells using a stirred suspension culture. International Society for Stem Cell Research Annual meeting (ISSCR2015), Stockholm, Sweden, 6.26, 2015
 - 6) Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Aoki Y, Nakamura A, Takeda S: Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology, 10th Japanese-French Workshop, Paris, France, 7.2, 2015
 - 7) Aoki Y, Ezzat K, Wood MJ, Takeda S: Development of oligonucleotides-based therapy for Duchenne muscular dystrophy – Cellular uptake mechanism for therapeutic oligonucleotides. New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology, 10th Japanese-French Workshop, Paris, France, 7.3, 2015
 - 8) Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Low intensity training of mdx mice skeletal muscle: impact on protein expression, carbonylation and inflammatory statute. EMBO Workshop, Molecular mechanisms of muscle growth and wasting in health and disease, Ascona, Switzerland, 9.22, 2015
 - 9) Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto Y, Kashiwabara K, Kimura E, Takeda S: Trends of steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.1, 2015
 - 10) Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Tachimori H, Sasaki M, Takeda S: Exon 53 skipping of the dystrophin gene in patients with Duchenne muscular dystrophy by systemic administration of NS-065/NCNP-01: A phase 1, dose escalation, first-in-human study. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.2, 2015
 - 11) Velardo D, Domi T, Porrello E, Capotondo A, Biffi A, Tonlorenzi R, Takeda S, Amadio S, Ruegg M, Previtali S: Combined cell and gene therapy to treat merosin deficient congenital muscular dystrophy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.2, 2015
 - 12) Shiba N, Miyazakaki D, Yoshizawa T, Fukushima K, Imamura M, Takeda S, Nakamura A: Ablation of MMP-9 promotes resolution of inflammation and regeneration by modulating chemotaxis in early stage but exacerbates fibrosis in late stage in mdx mice. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.2, 2015
 - 13) Takeda S: Therapeutic approaches to muscular dystrophy. THE 12TH NIKKO INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2015, Tochigi, 11.20, 2015
 - 14) Narita A, Masuda S, Wakamatsu T, Wada M, Suzuki M, Fukada S, Uezumi A, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Derivation and purification of transplantable myogenic progenitors from human iPS cells via modified EZ-sphere method. Center for iPS Cell Research and Application (CiRA)/International Society of Stem Cell Research (ISSCR) 2016 International

Symposia, Kyoto, Japan, 3.22, 2016

- 15) Aoki Y: Personalised medicine for a rare disease: Multiexon skipping targeting the out-of-frame mutation in exons 46 to 51 of the human DMD gene. Muscular Dystrophy Ireland Annual General Meeting, Dublin, Ireland, 5.23, 2015
- 16) Aoki Y, Raquel M, Lee Y, Douglas A, Aoki M, Varela M, Sathyaprakash C, Mutihac R, Talbot K, Wood M: Development of LNA gapmer oligonucleotide based therapy for FTD/ALS caused by the C9orf72 repeat expansion. 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, England, 10.4, 2015

(3) 一般学会

- 1) 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 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20, 2015
- 2) 小牧宏文, 永田哲也, 齊藤崇, 竹下絵里, 立森久照, 清水玲子, 太幡真紀, 玉浦明美, 福田昂一, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 佐々木征行, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした NS-065/NCNP-01 の全身投与によるエクソンスキッピング, 第 I 相, First-in-Human 試験. 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 5.30, 2015
- 3) Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto N, Kashiwabara K, Kimura E, Takeda S: Trends with steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan (日本における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動向), 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 5.30, 2015
- 4) 笠原優子, 喜納裕美, 積田奈々, 武田伸一, 岡田尚巳: 炎症素因による筋ジストロフィー組織障害の重症化. 第 36 回日本炎症・再生医学会, 東京, 7.21, 2015
- 5) Okada H, Ishibashi H, Masuda C, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Endo-Takahashi Y, Kato K, Negishi Y, Takeda S, Okada T: Ultrasound-mediated transient modulation of blood-brain interface in adult common marmoset to induce brain pathology with rAAV. The 21st Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Osaka, 7.24, 2015
- 6) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Kuraoka M, Chiyo T, Okada H, Tsumita N, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Mesenchymal stromal cells ameliorate progressive phenotype of Duchenne muscular dystrophy in dog. The 21st Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Osaka, 7.24, 2015
- 7) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: Feasible gene transduction in non-human primate muscle with recombinant AAV following immunomodulation. The 21st Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Osaka, 7.25, 2015
- 8) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada H, Chiyo T, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Improved transduction of canine X-linked muscular dystrophy with rAAV9-microdystrophin by MSCs pretreatment. The 21st Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Osaka, 7.25, 2015
- 9) Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y: NMJ-enlarging therapy for neuromuscular diseases.

The 21st Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, Osaka, 7.25, 2015

- 10) 伊藤尚基, 清水宣明, 田中廣壽, 武田伸一: Ca²⁺ シグナルによって誘起される mTOR の活性化が筋肥大を促進する. 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 あり方委員会企画シンポジウム 筋・腱・靭帯シンポジウム, 東京, 7.25, 2015
- 11) 内田貴之, 安倍知紀, 近藤茂忠, 真板 (大野) 綾子, 中尾玲子, 平坂勝也, 小林剛, 曾我部正博, 東端晃, 石岡憲昭, 武田伸一: 無重力ストレスによる筋細胞内シグナル・トランスダクション. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 12) 細川元靖, 武内章英, 谷端淳, 武田伸一, 萩原正敏: 筋肉におけるジストロフィン等の超長鎖遺伝子特異的発現制御機構の解明. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 13) 成田麻子, 鈴木良次, 増田智, 鈴木正寿, 和田昌憲, 鈴木友子, 武田伸一: EZ-sphere 法を用いたヒト iPS 細胞からの骨格筋の誘導と再生医療への応用. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 14) 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における筋小胞体を介した細胞内 Ca²⁺ 動態の解明. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 15) 笠原優子, 喜納裕美, 積田奈々, 武田伸一, 岡田尚巳: IL-10 欠損 mdx マウスによって示された炎症素因による筋ジストロフィー組織障害の重症化機序. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 16) 松坂恭成, 谷端淳, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一, 橋戸和夫: DMD に対するマイクロ RNAs のエクソソーム放出機構を介した機能解析. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 17) 齊藤崇, 永田哲也, 増田智, 青木吉嗣, 岩沢和, 金子加奈子, 館澤薫, 金澤みゆき, 南成祐, 竹下絵里, 太幡真紀, 鈴木麻衣子, 山口和夫, 中村治雅, 立森久照, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行, 小牧宏文, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるエクソン 53 スキッピングを目的としたモルフォリノ・アンチセンス・オリゴヌクレオチド NS-065/NCNP-01 のファースト・イン・ヒューマン試験. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 18) 青木吉嗣, Ezzat K, 武田伸一, Wood MJ: 核酸のナノ粒子形成は, スカベンジャー受容体を介したアンチセンス核酸の細胞内取り込みに極めて重要である. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 19) 金川基, 大塚喜久, 小林千浩, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一, 戸田達史: 糖鎖異常型筋ジストロフィーモデルに対する遺伝子治療. 第 1 回日本筋学会学術集会, 東京, 8.8, 2015
- 20) Tanihata J, Takeda S: Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. 12th Meeting of Bone Biology Forum, Chiba, 8.22, 2015
- 21) 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新規核酸治療法の開発. アンチセンス核酸のナノ粒子形成は, スカベンジャー受容体を介したアンチセンス核酸の細胞内取り込みに極めて重要である. 第 1 回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会, 滋賀, 8.28, 2015
- 22) 倉岡睦季, 木村円, 永田哲也, 岡田尚巳, 青木吉嗣, 立森久照, 米本直裕, 今村道博, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における血清オステオポンチンの新規マーカーとしての検討. 第 158 回日本獣医学会学術集会, 青森, 9.8, 2015
- 23) 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 青木吉嗣, 齊藤崇, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺ 動態の解明と新たな治療法の開発. 第 70 回日本体力医学会大会, 和歌山, 9.18, 2015
- 24) 伊藤尚基, 清水宣明, 田中廣壽, 武田伸一: 負荷依存的な細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇および mTOR

の活性化が筋肥大を促進する。第 29 回宇宙生物科学学会大会，東京，9.26, 2015

- 25) 遠藤麻貴子，五郡直也，森まどか，太幡真紀，矢島寛之，田丸武志，坂元千佳子，立石貴之，芦田愛，中山貴博，中村治雅，佐藤福士，瀬川和彦，佐藤典子，村田美穂，武田伸一，和田圭司，松岡豊，木村円：ジスフェリノパチー臨床アウトカム研究における関係者間連携体制の構築—国際共同臨床研究支援に関する実際と課題。第 2 回筋ジストロフィー医療研究会，大阪，10.24, 2015
- 26) 木村円，中村治雅，三橋里美，森まどか，竹内芙実，小牧宏文，西野一三，川井充，武田伸一：Remudy の DMD/BMD のナショナルレジストリー。第 2 回筋ジストロフィー医療研究会，大阪，10.24, 2015
- 27) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する遺伝子治療。第 6 回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム，東京，1.21, 2016
- 28) 上住聡芳，上住円，山田治基，深田宗一郎，増田智，成田麻子，鈴木友子，武田伸一：ヒト骨格筋由来前駆細胞の新規マーカー探索とその応用。第 15 回日本再生医療学会総会，大阪，3.19, 2016
- 29) 成田麻子，増田智，若松俊史，鈴木正寿，深田宗一郎，上住聡芳，和田昌憲，鈴木友子，武田伸一：浮遊攪拌培養によるヒト iPS 細胞から骨格筋系譜細胞への分化誘導と純化法の確立。第 15 回日本再生医療学会総会，大阪，3.19, 2016

(4) その他

- 1) 武田伸一：神経研究所概要。平成 27 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, 2015
- 2) 武田伸一：動物モデルから読み解く治療薬開発。筋ジストロフィーにおける有効性のある薬剤と治療薬開発，技術情報協会，東京，5.8, 2015
- 3) 鈴木友子，武田伸一：研究班報告 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。一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 52 回全国大会，東京，5.16, 2015
- 4) 武田伸一：NCNP における難病医療の現況と課題。厚生科学審議会疾病対策部会第 39 回難病対策委員会厚生科学審議会疾病対策部会第 39 回難病対策委員会，東京，5.26, 2015
- 5) 武田伸一：はじめに。第 12 回筋ジストロフィー市民公開講座，国立精神・神経医療研究センター筋疾患センター，東京，6.13, 2015
- 6) 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，東京，6.17, 2015
- 7) Takeda S, Bonne G: Welcome address: From Basic to Applied Myology, 10th Japanese-French Workshop, Paris, France, 7.2, 2015
- 8) 青木吉嗣，武田伸一：第 2 回 NCGM - NCNP 合同若手会，幹事，東京，1.22, 2015
- 9) 武田伸一：筋ジストロフィーを対象とした新規核酸医薬品（アンチセンス核酸医薬）の開発状況と課題。レギュラとリーサイエンスエキスパート研修会専門コース（第 185 回）次世代革新的創薬シーズを活かす最先端医療へ向けて，東京，2.17, 2016
- 10) 武田伸一：筋ジストロフィーに対する治療戦略。2015 年度日本神経学会北海道地区生涯教育講演会，北海道，3.6, 2016
- 11) 伊藤尚基，清水宣明，田中廣壽，武田伸一：より未分化な筋衛星細胞集団の解析に基づいた骨格筋前駆細胞誘導法の開発。第 37 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，

東京, 3.15, 2016

- 12) 齊藤崇, 永田哲也, 増田智, 青木吉嗣, 鈴木麻衣子, 中村治雅, 立森久照, 小牧宏文, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン 53 スキップ薬の早期探索的臨床試験. 第 37 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, 東京, 3.16, 2016
- 13) 松坂恭成, 谷端淳, 井上由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: 筋特異的マイクロ RNAs の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) モデルマウスにおける筋再生および脳神経細胞における機能解析. 第 37 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, 東京, 3.16, 2016
- 14) 青木吉嗣: 筋ジストロフィーを対象とする臨床試験の動向. 市民公開講座, 国立精神・神経医療研究センター 平成 27 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, 1.8, 2016
- 15) 青木吉嗣: NCNP における橋渡し研究の現状. 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療. TRI サイトビジット. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所, 東京, 3.29, 2016

3. 班会議発表

- 1) 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム・技術開発個別課題, 平成 27 年度第 3 回課題運営会議, 東京, 8.26, 2015
- 2) 武田伸一: 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究. 再生医療実現拠点ネットワークプログラム, 平成 27 年度拠点運営会議, 京都, 8.27, 2015
- 3) 北秀樹, 弓削田直子, 倉岡陸季, 小林正典, 日景隆義, 今村道博, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬 (CXMD₁) および保因犬における上部消化管機能の評価. 第 10 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 長野, 11.7, 2015
- 4) 今村道博, 中村昭則, 万年英之, 武田伸一: 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 の特異な振舞い. 第 10 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 長野, 11.7, 2015
- 5) Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Ito N, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Low intensity training of mdx mice skeletal muscle: impact on protein expression, carbonylation and inflammatory statute. 第 10 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 長野, 11.7, 2015
- 6) 成田麻子, 増田智, 若松俊史, 鈴木正寿, 上住聡芳, 深田宗一郎, 鈴木友子, 武田伸一: 浮遊攪拌培養法を用いたヒト iPS 細胞からの骨格筋系譜細胞の分化誘導と移植に向けた細胞純化. 第 10 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, 長野, 11.7, 2015
- 7) 三橋里美, 竹内芙実, 米本直裕, 水野由輝郎, 南成祐, 吉田寿美子, 村田美穂, 武田伸一, 木村円: ベッカー型筋ジストロフィー病態解明のためにー登録データ解析とアンケート調査ー. 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 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, 11.27, 2015
- 8) 小田桐紗織, 齊藤祐子, 尾方克久, 松村剛, 小牧宏文, 武田伸一, 和田圭司, 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィー死後脳の免疫組織化学的研究: ブロードマン 35 野の検討. 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 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 27 年度班会議, 東京, 11.28, 2015

- 9) 武田伸一, 青木吉嗣, Raquel Manzano, 福田光則, Kevin Talbot, Matthew JA Wood : C9orf72-Rab mediates defective vesicle trafficking in C9ALS/FTD and rescue by antisense intervention. 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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 10) 鈴木仁, 亀山俊樹, 齊藤崇, 増田智, 永田哲也, 青木吉嗣, 前田明, 武田伸一, 塚原俊文 : DMD 遺伝子の稀少スプライシング産物に関する生成過程の検証. 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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 11) 横田俊文, 越後谷裕介, Bo Bao, Vincent Mouly, William Duddy, 青木吉嗣, 武田伸一 : *In Silico/In Vitro* システムを用いた DMD に対するアンチセンス配列スクリーニングツールの開発. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 25-5 「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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 12) 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 スキップ薬の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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 13) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端淳, 井上由紀子, 井上高良, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一 : エクソソーム表面抗原を標的とした DMD に対するバイオマーカーの検討およびエクソソーム分泌抑制を用いた筋特異的 miRNA の DMD 病態における機能解析. 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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 14) 武田伸一, Janek Hyzewicz, 倉岡睦季, 谷端淳, 笠原優子 : Low intensity training of mdx mice impacts on inflammatory statute. 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27年度班会議, 東京, 12.8, 2015
- 15) 喜納裕美, 笠原優子, 岡田浩典, 弓削田直子, 今川究, 立花克彦, 武田伸一, 岡田尚巳 : AAV ベクターを用いた筋ジストロフィー犬に対する遺伝子治療と免疫寛容誘導. 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27年度班会議, 東京, 12.9, 2015
- 16) 鈴木喜晴, 伊藤尚基, 深田宗一郎, 武田伸一, 関矢一郎, 赤澤智宏 : Teneurin-4 による軟骨・骨格筋組織の未分化性維持機構について. 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 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27年度班会議, 東京, 12.9, 2015
- 17) 上住聡芳, 上住円, 深田宗一郎, 山本直樹, 山田治基, 西野一三, 武田伸一, 土田邦博 : 骨格筋内在性間葉系前駆細胞を標的として骨格筋を維持・増強させる手法の開発. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 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27年度班会議, 東京, 12.9, 2015
- 18) 深田宗一郎, 大谷拓史, 中村美紀, 張礪丹, 上住聡芳, 鈴木友子, 武田伸一 : 古典的 Notch シグナルの二つの働き. 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27年度
班会議，東京，12.9, 2015

- 19) 武田伸一，倉岡睦季，木村円，永田哲也，岡田尚巳，青木吉嗣，立森久照，米本直裕，今村道博：
筋ジストロフィー病態における筋再生マーカー開発に向け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27年度班会議，東京，12.9, 2015
- 20) 小田桐紗織，齊藤祐子，尾方克久，松村剛，小牧宏文，武田伸一，和田圭司，関口正幸：
Duchenne 型筋ジストロフィー死後脳の免疫組織化学的研究：ブロードマン 35 野の検討。第 2
回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会，東京，1.9, 2016
- 21) 武田伸一：これからの臨床研究の 1 つのモデル～CIN について～。平成 27 年度第 2 回 (第 8 回)
臨床研究・治験活性化協議会プログラム，大阪，2.12, 2016
- 22) 森まどか，村田美穂，田丸武志，佐藤典子，瀬川和彦，芦田愛，矢島寛之，立石貴之，坂元千佳
子，佐藤福志，小林庸子，太幡真紀，中村治雅，林由起子，西野一三，遠藤麻貴，木村円，中山
貴博，高橋俊明，青木正志，武田伸一：dysferlinopathy の国際臨床アウトカム研究～希少疾患
の historical control および outcome measure 確立のために～。平成 27 年度 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))「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」(主任研究者：木村円)平
成 27 年度班会議，東京，2.4, 2016
- 23) 鈴木友子：多能性幹細胞を用いた遺伝性筋疾患に対する治療法の開発。国立精神・神経医療研究
センター精神・神経疾患研究開発費 27-7「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神
神経疾患の病態解明」(主任研究者：星野幹雄)キックオフミーティング，東京，6.15, 2015
- 24) 今村道博：トランスジェニックマウスを用いた変異型 WWP1 分子の解析。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 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 27 年度班会議，東京，12.6, 2015

4. 特許

【特許登録】

発明者：武田伸一，永田哲也，他 (日本新薬)

発明の名称：アンチセンス核酸

出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社

国：アメリカ

登録番号：9,079,934

登録日：2015 年 7 月 14 日

発明者：武田伸一，永田哲也，他 (日本新薬)

発明の名称：アンチセンス核酸

出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社

国：オーストラリア

登録番号：2011296882

登録日：2015 年 7 月 23 日

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：ロシア
登録番号：2567664
登録日：2015年11月15日

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：欧州（全38ヶ国）
登録番号：2612917
登録日：2016年2月24日

【特許出願】

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：オーストラリア（2010-4の分割出願）
出願番号：2015203659
出願日：2015年6月30日

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：欧州（2010-4の分割出願）
出願番号：15199455.5
出願日：2015年12月11日

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：日本（2010-4-1の分割出願）
出願番号：特願2015-256962
出願日：2015年12月28日

発明者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）
発明の名称：アンチセンス核酸
出願人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社
国：PTC出願
出願番号：PCT/JP2015/67238

出 願 日：2015 年 6 月 16 日

発 明 者：武田伸一，永田哲也，他（日本新薬）

発明の名称：アンチセンス核酸

出 願 人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社

国 国 内 出 願

出 願 番 号：104119378

出 願 日：2015 年 6 月 16 日

発 明 者：武田伸一，青木吉嗣，他（日本新薬）

発明の名称：アンチセンス核酸

出 願 人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社

国 国 内 出 願

出 願 番 号：特願 2015-182145

出 願 日：2015 年 9 月 15 日

発 明 者：武田伸一，青木吉嗣，他（日本新薬）

発明の名称：エクソスキッピングを可能にするアンチセンス核酸

出 願 人：国立精神・神経医療研究センター，日本新薬株式会社

国 国 内 出 願

出 願 番 号：特願 2015-256039

出 願 日：2015 年 12 月 28 日

【その他研究業績】

取材等

- 1) 武田伸一：精神・神経センターの武田所長，「筋ジスの核酸医薬の早期探索試験，ほぼ期待した通りの結果が得られた」。日経バイオテク ONLINE，4.20，2015
- 2) 齊藤崇，武田伸一：ASGCT，精神・神経医療研究センターが筋ジスの核酸医薬の治験結果を発表。日経バイオテク ONLINE，5.17，2015
- 3) 武田伸一：医師主導治験でジストロフィンの発現を確認，筋ジストロフィー治療に人口核酸が有望。日経メディカルオンラインレポート，9.18，2015
- 4) 武田伸一：ニーズを満たす新技術 核酸医薬 筋ジス治療に人工核酸が有望 海外でも開発が活発化，申請中の薬剤も。日経メディカル Special Autumn 2015，特別編集版，pp.32-34，2015
- 5) 武田伸一：「先駆け審査」に 6 品目 抗がん剤など 6 品目を初指定 厚労省，日本経済新聞他，10.27，2015
- 6) 武田伸一：筋ジス薬 米治験を申請 デュシェンヌ型 日本新薬の核酸医薬。日経産業新聞他，3.31，2016，
- 7) 青木吉嗣：＜薬分子＞塊が効く，吸収最大 50 倍 日英チーム。毎日新聞，8.9，2015

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 厚生労働省科学研究補助金 厚生労働科学特別研究事業 研究課題名「国立高度専門医療研究セ

- ンター（ナショナルセンター）等において構築する疾患登録システム（患者レジストリ）を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」（主任研究者 武田伸一）
- 2) 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）
 - 3) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明（27-7）」（分担研究者 鈴木友子）
 - 4) 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）
 - 5) 日本医療研究開発機構研究費（AMED）（臨床研究・治験推進研究事業）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」（研究代表者 武田伸一）（研究分担者 永田哲也）
 - 6) 日本医療研究開発機構研究費（AMED）（障害者対策総合研究開発事業）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・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」（研究代表者 武田伸一）
 - 7) 日本医療研究開発機構研究費（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）研究課題名「新規配列連結型核酸医薬品を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の実用化に関する研究」（研究代表者 武田伸一）（研究分担者 青木吉嗣）
 - 8) 日本医療研究開発機構研究費（AMED）（革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業）研究課題名「骨格筋指向性のあるペプチド付加モルフォリノ核酸 DDS 技術の臨床応用に向けた開発」（研究代表者 岡田尚巳）（研究分担者 武田伸一）（研究分担者 青木吉嗣）
 - 9) 日本医療研究開発機構研究費（AMED） 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」（分担機関代表 武田伸一）（分担研究者 鈴木友子）
 - 10) 日本医療研究開発機構研究費（AMED） 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」（研究代表者 武田伸一）（研究分担者 鈴木友子）
 - 11) 日本医療研究開発機構研究費（AMED）（難治性疾患実用化研究事業）研究課題名「デルマタン 4-O- 硫酸基転移酵素 -1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発」（研究分担者 青木吉嗣）
 - 12) 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）研究課題名「細胞内 Ca²⁺ 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」（研究代表者 武田伸一）（研究分担者 鈴木友子）（研究分担者 青木吉嗣）
 - 13) 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）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」（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）
 - 14) 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）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」（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）
 - 15) 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）研究課題名「DMD エクソン 46-55 欠失 iPS 細胞を用いたエクソン 45 スキップ治療の検討」（研究代表者 中村昭則）（研究分担者 武田伸一）

- 16) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) (研究活動スタート支援) 研究課題名「クラス A スカベンジャー受容体を介した, アンチセンス核酸の筋細胞内取り込み制御」(研究代表者 青木吉嗣)
- 17) 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) 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」(研究代表者 笠原優子)

プレスリリース

- 1) 平成 27 年 6 月 11 日

筋ジストロフィーに対する画期的な核酸医薬品開発につながる発見. - アンチセンス核酸のミセル化ナノ粒子は, マクロファージ・スカベンジャー受容体を介したエンドサイトーシスにより筋細胞に取り込まれることを報告. - 研究成果を米国化学会誌 Nano Letters に発表 -

- 2) 平成 28 年 2 月 12 日

先駆け審査指定制度の対象品目, デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-065/NCNP-01) の第 I / II 相試験が開始されます

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を用いて、多様な脳神経系部位を対象に研究が進展している。後者については、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 |
| (流動研究員) | Joachim Confais, Roland Philipp, 佐々木千香 |
| (科研費研究員) | 戸松彩花, 尾張健介, 小泉昌司, 野上尚武 |
| (科研費研究補助員) | 中谷輝実, 工藤もゑこ |
| (センター事務助手) | 三村京子 |
| (センター研究助手) | 田村成実 |
| (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, 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, 富岡郁夫, 高原大輔 (27.9.1 ~) |
| (研究生) | 小杉亮人, 佐藤健太, 秋元 望, Puentes Martinez Sandra Milena Sidikejiang Wupuer, 窪田慎治 (28.2.8 ~) |

II. 研究活動および研究紹介

1) 脳梗塞モデルマーマーモセットの作出解析

脳血管疾患は、死因の4位に位置し、死亡数の9.3%を占める。また、片麻痺や失語など日常生活を送るのに大切な機能に後遺症を残すことも多く、このことは、患者が遭遇する生活の質低下、患者をサポートする家族の苦勞を生じさせ、治療、介護のための費用や経済的な損失など社会の負担も大きい。これを減らすため治療法の開発が急がれており、リハビリ手法の向上への期待も大きい。しかし、脳血管疾患の一つである脳梗塞は、脳の灌流障害に始まる、虚血による脳組織の障害過程が複雑であり、損傷も多様であることから、神経保護薬など治療薬の開発は難航している。過去には齧歯類で認められた薬理活性が、臨床研究では有効性を見いだせなかった例などもあり、創薬には霊長類による評価が期待されている。当部では、小型の霊長類マーマーモセットによる脳梗塞モデルを開発している。本年度は、血管走行の個体差や作成時の手技の差による結果のばらつきを減じ、定量的な評価が可能なモデルとして、色素による光化学的な梗塞作成手法を導入することに成功している。また、マーマーモセットの身体運動能力の変化を定量化する方法も開発しており、効率的な上肢運動課題の訓練手法を見出した。(担当: 小泉)

2) 遺伝子改変マーマーモセット作出のための基礎的研究

本研究ではトランスジェニック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作出および解析を行ってきた。これまでに恒常的にトランスジーンが発現するライン(CMV-PQ120)と、人為的に遺伝子発現制御が可能なライン(TET-PQ120)のファウンダーが得られており、前者では進行性の

症状を示すことが明らかとなっている。平成 27 年度は昨年度から引き続き、F1 世代の獲得を目標とし研究を継続してきた。

CMV-PQ120 では、進行性の症状を示したオスのファウンダーの配偶子を用い、体外受精 (ICSI) および仮親への胚移植により個体作出を行ない、現在まで 4 頭の F1 個体が得られている。TET-PQ120 では、自然交配による F1 作出を行ってきた。現在、複数頭の妊娠が認められており、産仔獲得が見込まれる。今後はこれらの F1 動物を用いて、行動解析・脳イメージング・生化学バイオマーカーの探索を行なう予定である。

また、これまで発症が認められていなかった CMV-PQ120 ファウンダーの内 1 頭で、活動量低下や、筋委縮といった表現型を示した動物が現れたため、遅発性モデルとして行動解析、脳イメージング、血液採取を継続的行なってきた。残りの未発症個体についても今後何らかの表現型が現れる可能性が示されたため、こちらについても継続的に解析を行なっていく予定である。(担当：尾張)

3) 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かは、基礎的な運動制御研究として重要なだけでなく、効率的な運動学習方略やリハビリテーションの方向付けにとって重要な知見である。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。本研究ではサルを対象とした電気生理学的手法を用いてこの疑問にアプローチしている。昨年度は、末梢神経から単シナプス性に入力を受けるサルの脊髄介在ニューロンを同定し、随意運動および受動運動中の神経活動を記録して解析した。その結果、入力する末梢神経の種類に応じて、随意運動中および受動運動中の活動が変化することを報告した。すなわち、脊髄内神経回路は反射経路であるとともに、随意運動において重要な役割を果たしているといえる。近年ではこの反射経路を随意的に抑制するトレーニングが脊髄損傷患者の運動回復を補助することに注目が集まっており、本研究が示す運動遂行中の脊髄内ニューロンの活動特性は、その回復メカニズムの解明にもつながるものであるといえる。

本年度は、感覚入力に対する脊髄の感度が、シナプス前抑制により、運動の状況に応じて変化する様子を筋神経において記録するための準備を進めている。この現象の詳細が明らかになれば、健常な動物が脊髄反射経路を、随意運動中に適切にコントロールできることが示され、病態の解明およびリハビリテーション手法に対する重要なエビデンスとなることが期待できる。(担当：戸松)

4) 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理解は脳損傷後の機能代償機構解明につながる重要な課題である。我々は、マカクザルをモデル動物として、覚醒行動下の動物から筋活動を生み出す運動ニューロンに投射する運動駆動細胞群の活動を記録し、各下行路が複数の関節、筋を協調的に動かすための機構を明らかにすることを目指している。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およ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、本年度は筋シナジーの観点から、運動駆動細胞のニューロンの投射パターンと筋シナジー解析によって得られた筋の機能的グループとの相関解析を行なったところ、大脳皮質運動野においても、大細胞性赤核においても、一つの細胞が最も相関の高い筋シナジー

(単一の機能的グループ)が、二番目以降に相関係数の高い筋シナジーとは有意に異なることが明らかとなった。赤核と皮質という異なった筋投射パターンを持つ運動駆動細胞群であるのにもかかわらず、両者は筋シナジーとしての観点からは同じ筋空間のグルーピングで表現しうることから、運動遂行にかか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、多次元の筋活動パターンを機能的に分解した筋シナジーでの次元では両者は統一した尺度の中で評価できることがわかり、さらには神経細胞が筋シナジーと共通の投射パターンを示唆することから、筋シナジー解析の有用性、神経学的基盤を補強するものと考えられる。(担当：大屋)

5) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発

ラットを含めた齧歯類の下降路および脊髄反射系は、ヒトを含めた霊長類の中樞神経系とは異なった特徴を持つ。例えば、一次運動野から運動神経への神経接続は霊長類では単シナプス性であるのに対し、齧歯類では2シナプス性接続であることが知られている。それらの解剖学的特徴の差異とその機能的意義を明らかにすることは、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ことを目的とする。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ことが可能であることを証明した。(担当：工藤・梅田)

6) 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

一次運動野は、モーター出力の内部コピー(遠心性コピー)を生成することによって感覚予測信号を一次体性感覚野に送っていると考えられる。しかし、一次運動野および末梢からの求心性入力、一次体性感覚野の活動をどのように生成するか明確な証拠はこれまでなかった。本研究では、一次運動野および末梢神経活動から一次体性感覚野の活動をデコーディングアルゴリズムを用いて計算することで、一次体性感覚野での体性感覚信号処理のメカニズムを調べた。2頭のサルから、自発運動時における一次運動野・一次体性感覚野を含む広範囲の領域の皮質脳波活動(EECoG)、多数の後根神経節(DRG)ニューロンの活動、11の上肢筋肉の筋活動、前肢の複数関節角度変化を同時記録した。一次運動野と一次体性感覚野の high gamma 帯域の活動、DRGニューロン活動は、それぞれ運動情報(関節角度変化)をコードしていた。DRGニューロン活動から一次体性感覚野 high gamma 帯域の活動を計算したところ、運動開始後の成分を予測することができたが、運動開始前にみられる活動は推定することができなかった。次に、DRGニューロン活動に加えて、一次運動野の high gamma 活動を含めて予測モデルを作製したところ、運動開始前の成分も推定することができた。更に、一次運動野および DRGニューロンの活動からの推定精度は、運動前野と DRGニューロンの活動からのものよりも正確だった。以上の結果は、一次体性感覚野は末梢からの体性感覚フィードバック情報を受ける前に、主に一次運動野から今後の動きを予測する遠心性コピーを受け取っていることを示唆している。このことは、一次運動野からの遠心性コピーが、次にくるであろう感覚フィードバック信号の処理に影響を与えうることを意味している。(担当：梅田)

7) Mirror activity of the spinal interneurons during action observation

During the last year, we improved our novel spinal recording system, doing test spinal

recordings on a monkey using e.g. laminar electrodes. We then performed the three necessary surgeries on a fully trained monkey in order to start the recording of spinal interneurons during action execution and observation. The monkey unfortunately died during the last surgery, and we could not pursue our initial experimental plan. We were however able to record its muscular activity in 24 muscles while the monkey was doing a complex behavioral task. We used these data to assess how common patterns of muscular activity (“muscular synergies”) are influenced by the task used to compute them (data will be presented to Japanese Neuroscience 2016). Another monkey was trained to do the task, and surgically implanted with a head post for head immobilization. The implant broke two month after surgery, but the monkey survived and the training resumed, in order using a non-surgical head immobilization method. In parallel, I analyzed data recorded by past and current lab members and wrote the results in a paper nearing completion. These data show that the input to spinal interneurons from peripheral nerves is differently modulated by behavior according to the type of nerve (proprioceptive vs cutaneous). (担当：Confais)

8) Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system

In the last fiscal year (2015) we successfully finished the EMG recordings of the first monkey which started in the second half of the fiscal year 2014. The data were analysed and prepared for presentation on conferences and subsequent publications (work in progress). A second monkey was trained in order to perform the first tendon cross-transfer between two muscles (a finger flexor and a finger extensor). This second monkey was trained in a wrist flexion-extension task using a manipulandum instead of grasping objects. In order to gain more experience and to prepare for this type of surgery we performed an EMG surgery and a tendon cross-union in the second arm of the first monkey (since this monkey fully recovered from its first tendon transfer in the first arm) while the second monkey was still trained. The monkey fully recovered from this procedure produced valuable information and data helping us to prepare the tendon cross-transfer in the second monkey. After the second monkey reached a steady performance in the wrist flexion-extension task we implanted EMG electrodes in several muscles of the forearm. Subsequently we recorded control EMG data while the monkey performed the task and prepared the tendon cross-transfer in this monkey. (担当：Philipp)

9) 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 研究を行った。昨年度中に 20 名の健常成人男女よりデータの記録を行ない、結果を解析中である。(担当：戸松)

10) 霊長類におけるガンマ運動ニューロンの解剖学的同定

ガンマ運動ニューロンは、モータープール内の全運動ニューロンの約 1/3 を占め、筋紡錘内にある錐内筋線維を支配する。そこでは筋肉の伸張に対する筋紡錘の感受性を調節しており、このニューロンを対象とした制御の破綻は、顕著な運動障害を生むと考えられる。我々は、近年報告された齧歯類

においてガンマ運動ニューロンを選択的に同定する分子マーカーを用いて、免疫組織学的手法によりマカクザル脊髄におけるガンマ運動ニューロンを初めて同定した。今後は髄節ごとにガンマ運動ニューロンの分布密度と分布パターンを明らかにし、さらにその中枢・末梢制御様式を解剖学的手法によって推定してゆく。(担当：工藤)

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) Yaguchi H, Takei T, Kowalski D, Suzuki T, Mabuchi K, and Seki K: Modulation of spinal motor output by initial arm postures in anesthetized Monkeys. *The Journal of Neuroscience* 35(17): 6937-6945 2015
- 2) Oguchi M, Okajima M, Tanaka S, Koizumi M, Kikusui T, Ichihara N, Kato S, Kobayashi K, Sakagami M: Double Virus Vector Infection to the Prefrontal Network of the Macaque Brain. *PLoS One* 10(7): 20, 2015
- 3) Ishida A, Isa K, Umeda T, Kobayashi K, Kobayashi K, Hida H, Isa T: Causal Link between the Cortico-Rubral Pathway and Functional Recovery through Forced Impaired Limb Use in Rats with Stroke *J.Neurosci.* 36 (2) ,455-467,01,2016
- 4) Hirashima M and Oya T: How does the brain solve muscle redundancy? Filling the gap between optimization and muscle synergy hypotheses. *Neuroscience Research*, 104, 80-87, 2016
- 5) Tomatsu S, Ishikawa T, Tsunoda, Y, Lee J, Hoffman D, Kakei S: Information processing in the hemisphere of the cerebellar cortex for control of wrist movement. *Journal of Neurophysiology* 115(1):255-270, 2016

(2) 著 書

- 1) 関和彦: 運動に関わる下行路と脊髄神経回路 神経科学の最前線とリハビリテーション-脳の可塑性と運動- 医師薬出版株式会社 pp9-15, 2015
- 2) 関和彦: 運動制御 脊髄レベル/末梢神経レベル 脳神経外科診療プラクティス 6 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識 文光堂 pp55-70, 2015

(3) 総 説

- 1) 関和彦: 手の運動と感覚の制御機構 バイオメカニズム学会誌 39 (2) pp81-86, 2015
- 2) 関和彦: 行動下の動物において神経細胞への入出力を解析する --- 手の運動制御を例に システム/制御/情報: システム制御情報学会誌 59(9)「神経データの信号解析」特集号 システム制御情報学会 pp336-341, 2015

(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) Seki K: Muscle synergy as a foundation of embodied brain. IROS2015-Gateway to the Era of Robots(International Conference on Intelligent Robots and Systems), Germany 9.28,2015
- 2) Seki K: Embodied-Brain Systems Sciences. 37th ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Italy 8.29,2015
- 3) Seki K: Restoring human hand function: Insights from neurophysiology and biomechanical study of non-human primates. SBHSE Seminar, U.S. 10.16,2015
- 4) 関和彦: 神経回路への理解がもたらすりハの革新. 第1回身体性システム公開シンポジウム「身体性システム科学が拓くりハビリテーションの未来」, 東京 10.25,2015
- 5) 関和彦: 運動と感覚の基礎. 神経生理に基づくくりハビリテーションに向けて, 第96回ロボット工学セミナー 愛知 11.17,2015
- 6) 関和彦: 神経投射に関する講演. 神経投射に関するセミナー, 東京 12.1,2015
- 7) 関和彦: ニューオーリンズのカフェにて. 平成27年度生理研研究会「行動システム脳科学の展開」, 愛知 12.4,2015
- 8) 関和彦: 多領域連関による感覚運動変換メカニズムとその病態. 平成27年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会「霊長類脳科学の新しい展開とゲノム科学との融合」, 京都 3.11,2016
- 9) 関和彦: 神経科学はスポーツパフォーマンス向上に貢献できるか. スポーツ脳科学セミナー, 北海道, 3.24,2016

(2) 国際学会

- 1) Confais J, Kim J, Tomatsu S, Takei T, Seki K: Differential modulation of sensory input from three forearm afferent nerves to the spinal cord of monkeys during delayed wrist movements. Society for Neuroscience, US 10.19,2015

(3) 一般学会

- 1) 永井義隆, 富岡郁夫, 石橋英俊, 本橋秀之, 高山修, 齊藤祐子, 皆川栄子, ポピエル明子, プエンテスサンドラ, 山本和弘, 野口悟, 西野一三, 和田圭司, 高坂新一, 関和彦: ポリグルタミン病トランスジェニックマーモセットの樹立. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟 5.20,2015
- 2) 梅田達也, 高草木薫, 伊佐正: Glycinergic inhibition of ipsilateral transmission of cortical excitation to forelimb motoneurons in monkey. 第38回日本神経科学大会, 神戸 7.28,2015

(4) その他

- 1) 関和彦: 講義: からだが動く仕組みを探る. 早稲田大学理工学術院「神経科学の最前線—基礎編」,

東京 5.21,2015

- 2) 関和彦：口演座長：感覚運動系の学習・可塑性. 第38回日本神経科学大会, 兵庫 7.28,2015
- 3) 大屋知徹：講義：手の神経科学. 早稲田大学理工学術院「神経科学の最前線—応用編」, 東京 11.10,2015
- 4) 梅田達也：講義：感覚と運動はどのように統合されるか. 早稲田大学理工学術院「神経科学の最前線—応用編」, 東京 11.17,2015
- 5) 関和彦：オーガナイザー：中枢神経系における身体表現と認知 - 運動連関の機能構築・再構築 第93回日本生理学大会, 北海道 3.22,2016

3. 班会議発表

- 1) 関和彦：Neural correlate of grasping in human subjects-An fMRI study. さきがけ「脳情報の解読と制御」研究領域第13回領域会議, 新潟 11.9,2015
- 2) 関和彦：筋電図多極記録による上肢筋シナジー解析プロジェクトの現状報告と今後の戦略. 身体性システムA班班会議, 大阪 1.21,2016
- 3) 関和彦：感覚帰還信号が内包する運動指令成分の抽出と利用. さきがけ「脳情報の解読と制御」研究領域 平成27年度研究成果報告会, 東京 2.16,2016
- 4) 関和彦：A02-01系研究成果報告. 第3回身体性システム領域会議, 新潟 3.7,2016
- 5) Philipp R, Confais J, Oya T, and Seki K: Neural adaptation in response to change in the musculo-skeletal system. 第3回身体性システム領域会議, 岩手 3.7,2016

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ウス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
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (挑戦的萌芽研究) 予見的刺激による反射的行動の促進: 刺激方法の体系化とつまずき転倒リスク低減 研究分担者 関和彦
- 4) 日本医療研究開発機構 (AMED) (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, マウスセットの行動解析) 研究代表者 関和彦
- 5) 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
- 6) 日本医療研究開発機構 (AMED) 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ータブル脳・行動指標の開発 (脳梗塞マウスセットモデルの作製と解析) 研究分担者 関和彦 梅田達也
- 7) Medtronic Japan ERI Development of a proprioceptive interface to restore proprioceptive sense by electrical stimulation of the primary sensory afferents. 代表者 梅田達也
- 8) 学術研究助成基金助成金 (基盤研究 (C)) 霊長類における皮質脊髄路の並列的情報処理機構の解明 研究代表者 梅田達也

14. 実験動物管理室

I. 管理室の概要

実験動物管理室は、小型実験動物を使用する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、および動物画像解析施設（以下、小型実験動物研究施設と総称する）の管理・運用実務に従事している。また小型実験動物研究施設の管理・運用実務に関連し、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の使用及び保管に関する基準、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律などの小型実験動物に関わる法規・法令等のへの対応、ならびに厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針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、流動研究員の吉村文がマウス及びラットのES細胞を使った遺伝子改変動物の作製に従事した。

平成27年度の人員構成は以下の通り。

| | |
|------------|---|
| (管理室長) | 玉井 淑貴（～2015.12.31）、荒木 敏之（2016.1.1～1.31） |
| | 山本 和弘（2016.2.1～） |
| (科研費研究員) | 山本 和弘（～2016.1.31） |
| (流動研究員) | 吉村 文（～2015.7.31） |
| (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、総合実験動物棟3階エリア）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実施に貢献した。H28年2月より、山本室長が着任し、引き続き管理業務を担当すると共に、小型実験動物研究施設の外部認証取得の準備を開始した。

小型実験動物棟で発生している消化管内原虫感染事故に関しては、発生が確認された飼育エリアの隔離対応を継続すると共に、一部の感染エリアの消毒作業を実施した。

- 2) 胚操作委託業務：山本室長は、動物実験を行なうにあたって必要となる胚操作業務を、各研究部より委託を受け実施した。加えて、外部研究機関より譲渡された凍結胚・凍結精子からの個体再生作業を、各研究部より委託を受け実施した。また、貴重な系統マウスの維持や飼育匹数の軽減を目的とした凍結胚の作製作業の委託も請け負った。
- 3) 研究面：山本室長は、平成27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、その解析を行なった。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 27 年度：山本室長が、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

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Nagano S, Takahashi Y, Yamamoto K, Masutani H, Fujiwara N, Urushitani M, Araki T: A cysteine residue affects the conformational state and neuronal toxicity of mutant SOD1 in mice: Relevance to the pathogenesis of ALS. *Hum. Mol. Genet.* 24: 3427-3439, 2015
- 2) Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Odaka h, Yoshimura A, Kunugi H: Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons. *Neurochem Int.* 91: 55-61, 2015
- 3) Yoshimura A, Numakawa T, Odaka H, Adachi N, Tamai Y, Kunugi H. Negative regulation of microRNA-132 in expression of synaptic proteins in neuronal differentiation of embryonic neural stem cells. *Neurochem Int.* 97: 26-33, 2016

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. 霊長類管理室

I. 霊長類管理室の概要

霊長類管理室は実験用霊長類のなかでも、小型霊長類であるコモンマーモセット (Common marmoset) 学名: *Callithrix jacchus* を維持・管理し、各研究部への動物の配分と実験の補助ならびに実験中の動物の健康管理を含めた飼育管理全般を行っている。それと同時に霊長類施設内において、センターで使用する動物の自家繁殖による生産を行っており、実験者の要望に応えた動物の供給を賄っている。動物実験の実施および実施施設の運用については、厚生労働省動物実験基本指針に基づきこれに則った運用を行っている。また動物愛護法に遵守した飼育管理を行っている。

【平成 27 年度の人員構成】

| | | | |
|------|---------|-----------------|-----------------|
| 管理室長 | : 齋藤 亮一 | 飼育管理スタッフ (業務委託) | |
| 事務助手 | : 平野 綾子 | (一社) 予防衛生協会 | : 冷岡 昭雄 |
| 研究助手 | : 岡村 幸江 | ” | : 片貝 祐子 (管理獣医師) |
| | | ” | : 山口 孝雄 |
| | | ” | : 江本 康憲 |
| | | ” | : 森田 俊介 |

II. 管理室業務及び研究紹介

霊長類研究施設内で維持しているコモンマーモセットの維持・管理を 365 日間休みなく実施している。研究者に配分・供給した個体の飼育管理、健康管理も行い、実験者の要望によっては実験の補助や実験処置後の術後管理を行っている。また、霊長類管理室としてコモンマーモセットの計画繁殖を行い、ユーザーである研究者の求める個体を配分・供給できるよう、繁殖成績を基に繁殖ペア動物の交配管理を行っている。

霊長類管理室で行われる研究活動は、維持動物の健康管理業務から発生する様々な症例とそれに対して行った処置や治療の治験から、新しい治療方法や診断方法の確立を目指すものである。

III. 社会活動

霊長類管理室業務委託スタッフとユーザー研究者を対象とした、実験用コモンマーモセットに関する教育セミナーを平成 28 年 2 月と 3 月に開催した。

2 月 3 日「マーモセットの飼育管理」齋藤亮一、総合動物実験棟 2F 霊長類管理室

3 月 17 日「コモンマーモセットの日常観察」齋藤亮一、総合動物実験棟 2F 霊長類管理室

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

(2) 著書

(3) 総説

(4) その他

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 齋藤亮一：第36回予報衛生協会セミナー，つくば市，12.05.2015
- 2) 齋藤亮一：第32回実技協関東支部サル部会，東京，2.20.2016

(2) 国際学会

(3) 一般学会

(4) その他

3. 班会議発表

16. ラジオアイソトープ管理室

I. 管理室の概要

ラジオアイソトープ管理室は、本研究所 RI 施設における放射線障害防止法に基づく放射線安全管理と、ラジオアイソトープを用いた新しい研究方法の開発を行うことを目的としている。本年度の人事配置に関しては、松坂恭成が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。

定期検査・定期確認および立ち入り検査は行われなかった。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立し、リアルタイム PCR 等による発現解析、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

2. 学会発表

(3) 一般学会

- 1) 松坂恭成, 谷端淳, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一, 橋戸和夫: Role of miR-133a for cell survive via exosomes and possible DMD therapy by nSMase inhibitor, 第 17 回日本 RNA 学会 平成 27 年 7 月 15 日・16 日, 札幌
- 2) 松坂恭成, 谷端淳, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一, 橋戸和夫: DMD に対するマイクロ RNAs のエクソソーム放出機構を介した機能解析, Functional analysis of microRNAs for DMD through exosomal secretion, 第一回日本筋学会, 平成 27 年 8 月 8 日, 東京

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, ○松坂恭成, 谷端淳, 井上由紀子, 井上高良, 小牧宏文, 大矢寧, 武田伸一: エクソソーム表面抗原を標的とした DMD に対するバイオマーカーの検討およびエクソソーム分泌抑制を用いた筋特異的 miRNA の DMD 病態における機能解析, 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 27 年度研究班会議, 東京, 12.8, 2015

V. 競争的研究費獲得状況

平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費 (AMED) 障害者対策総合研究事業 (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 (15dk0310040h0002), (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27年10月16日に行った。樋口理事長から動物慰霊祭の挨拶、武田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28年3月現在委員は、井上高良、功刀浩、後藤雄一、鈴木友子、星野幹雄、小川祥子、山本和弘と荒木である。

(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27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。

(小型実験動物研究施設管理委員会委員長 荒木敏之)

中型実験動物倫理問題検討委員会

中型実験動物倫理問題検討委員会は総合実験動物棟中型実験動物研究施設の竣工を受け平成13年7月に発足した。本委員会はイヌなどの中型動物を扱う動物実験が医学的に重要であって他の方法では行いがたく、かつ動物福祉・倫理の観点から適切に施行されているかどうか検討することを目的としている。本年度は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」、「国立研究開発法人国立精神・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28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2題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である理事長へ具申し承認を受けた。なお、平成27年10月16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、樋口理事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28年3月現在、委員は武田伸一、山村 隆、武藤 眞（外部委員）、荒木敏之、関 和彦、小川祥子、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)

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28年3月8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27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2題については実験終了報告書が提出された。併せて平成28年度の申請状況についても報告された。平成28年3月現在、委員は山本和弘、齋藤亮一、橋戸和夫、関口正幸、井上 健、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)

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・管理および使用に関するガイドライン」や関連法規に準拠しているかどうか、特に動物実験の3R (Reduction: 使用頭数の削減, Refinement: 苦痛の軽減, Replacement: 代替法の検討) に十分配慮し計画されているかどうかを中心に検討した。本年度は年に2回の新規・継続申請および随時提出の修正申請について審議を行なった。提出されたすべての研究計画を慎重に審査した結果、修正を要求するものがあったが、採択可と判断した課題に対して理事長が承認した。本年度の委員は、神経研究所部長から3名 (関モデル動物開発研究部部長、功刀疾病研究第三部部長、本田疾病研究第七部部長)、霊長類管理室より1名 (齋藤霊長類管理室室長)、事務部門より1名 (齋藤企画医療研究課課長)、霊長類に関する外部有識者1名、獣医師の資格を持つ者1名 (中垣獣医師) であった。

(霊長類実験倫理委員会委員長 関 和彦)

霊長類管理委員会

霊長類管理委員会は、神経研究所「霊長類研究施設管理運営規約」「霊長類施設利用細則」および「霊長類の飼育・管理およ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、12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った。本年度の委員は、霊長類研究施設利用研究部代表者 (関口疾病研究第四部室長、一戸微細構造研究部部長、梅田モデル動物開発研究部室長、荒木疾病研究第五部部長、太田疾病研究第三部室長、片貝霊長類管理室管理獣医師)、管理室代表者 (齋藤霊長類管理室室長)、委員長 (関モデル動物開発研究部部長) であった。

(霊長類管理委員会委員長 関 和彦)

RI委員会

登録人数：85人（昨年度：92人）。

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64%減少している。これは主としてサイクロトロンによる ^{11}C ・ ^{18}F 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、立ち入り検査等が行われなかった。

変更申請等：組織の名称変更（国立研究開発法人）に伴い、変更申請を行った。

施設の運用等について：引き続き通常は空調を停止しRI実験の申請があるときのみ空調機を運転することとした。経年劣化による排気設備の送風機等の更新・修理、排風機の防振ゴム・プーリーの交換を行った。

神経研究所 RI 年間使用量

（単位 MBq）

| 核種 | 平成 26 年度 (2014) | 平成 27 年度 (2015) | 増減 |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| ^{32}P | 137.0 | 183.0 | 46.0 |
| ^3H | 119.9 | 194.3 | 74.4 |
| ^{35}S | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ^{14}C | 0.0 | 7.4 | 7.4 |
| ^{51}Cr | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ^{125}I | 0.4 | 0.0 | -0.4 |
| ^{45}Ca | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ^{33}P | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ^{11}C | 512210.0 | 198510.0 | -313700.0 |
| ^{18}F | 737468.0 | 257184.0 | -480284.0 |
| 年間総使用量 | 1249935.3 | 456078.7 | -793856.6 |

放射線業務従事者数

| | | |
|--------------------|------|---------|
| 平成 26 年度 (2014) | 92 人 | (年度末人数) |
| 平成 27 年度 (2015) | 85 人 | (年度末人数) |

(RI委員会委員長 功刀 浩・RI管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

電顕委員会は、神経研究所2号館にある電子顕微鏡施設の利用に関わる決定をする委員会である。平成27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、基礎的な脳科学の素養があり PhD をもつ境技師がこの任に当たった。また、境技師は電顕のメンテナンスの担当も行った。主として疾病一部の自分で全て行う技術を持つユーザーには、境技師が3回にわたって電顕の扱いをチェックし、認定ユーザーとして、自分で予約を入れて電顕を扱えることにしている。また、技術のないラボからの依頼は、一戸と境が目的と手法等を聞いて議論の後に研究に携わった。概ねデータに関しては好評を得た。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成27年度に申請のあった病原体は、EBウイルスおよび弱毒性狂犬病ウイルスであり、申請が承認された(5件)。また、平成28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27年度については、平成27年9月17日に「組換え DNA 実験安全講習会」を開催した。平成28年度申請され承認を受けた課題は39(うち継続38, 新規1)件である。平成28年3月時点での委員は、星野幹雄、木村英雄、大木伸司、長野清一、井上高良、株田智弘、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。センター内多施設と協議の上、論文ダウンロード実績の高い雑誌を優先的に購読するようにした。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。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 情報委員会が定めるセンター全体の情報戦略に沿って、神経研究所情報委員会の活動を実施した。特に、2015年6月に発生したネットワーク接続端末のウイルス感染疑いに伴い、NCNP ネットワーク全体が長期にわたってインターネット接続が遮断されるという緊急事態に対し、その接続復旧に向けた諸対策を、情報管理室と緊密に連絡をとりながら実施した。具体的には、ネットワーク接続全端末への中央管理可能なウイルス対策ソフトの導入と定期スキャンの実施、IT 資産管理システムの導入と管理、プロキシサーバーの導入と端末の接続設定、HTTP および HTTPS プロトコルのモニタリング対応、上記未対策端末のネットワーク遮断を含む全端末の棚卸しなどである。その他、情

報セキュリティに関する調査に適宜対応した。今後も一段と厳しいネットワークセキュリティ対策を求められることが想定されているので、適宜対応していく。

(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、通常業務として動物画像解析施設への入館申請の受付や入館時に必要な麻疹抗体価の管理業務、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 検査の全生 data のバックアップ作成に加え PET カメラおよび MRI の取り扱い講習などを行った。今年度は、2014 年 10 月に小動物用 MRI が施設内に搬入されたことを受け、MRI を搬入した無菌操作室の空調整備を行った。また、これまで使用していた動物画像解析施設の排気フィルターの交換を行った。

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、花川隆、MRI 担当委員として今村道博、大屋知徹、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小倉淳が担当した。

本年度には動物画像解析施設を使用して 4 研究部が研究を行った。

(動物画像研究推進委員会委員長 功刀 浩)

IV 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領

1 目的

国立精神・神経医療研究センター研究所では、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、理事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理事長が任命する。

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、国立開発研究法人国立精神・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。

附 則

この要領は、平成27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、理事長が任命する。
- (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。

附 則

この運営要領は、平成27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、准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理事長あてに提出する。
- 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、理事長がこれを行う。
- 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。

附 則

この内規は、平成27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・外来研究補助員に関する内規

- 1 神経研究所に外来研究員・外来研究補助員を置くことができる。
- 2 外来研究員・外来研究補助員は、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・外来研究補助員は、研究業務の一環として派遣された者で、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 外来研究員・外来研究補助員を受け入れようとする部長は、神経研究所外来研究員・外来研究補助員申請書を理事長あてに提出する。
- 6 承認は、神経研究所部長会議の決定に基づき承認しようとする者の所属先の同意を得た後、理事長がこれを行う。
- 7 外来研究員・外来研究補助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。

附 則

この内規は、平成27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理事長（以下「理事長」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理事長が同等以上の学力を有するものと認められた者で，所属する機関長の推薦するもの。

3 選 考

（1）神経研究所部長会議で選考を行い，理事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，理事長が承認する。

（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理事長に提出するものとする。

9 承認の取消

理事長は，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。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

2-E. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成27年4月1日より施行する。

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

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

附 則

この内規は、平成27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、理事長が任命する。
- 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。

附 則

この内規は、平成27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理事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27年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員会 委員名簿

(学識経験者)

| 委員名 | 所属及び役職 | 専門分野・対象分野 |
|-------|-------------------------------|---------------------|
| 清水 輝夫 | 帝京大学医学部 教授 | 神経内科学・筋疾患 |
| 楠 進 | 近畿大学医学部神経内科 教授 | 神経分野 |
| 高橋 良輔 | 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授 | 臨床神経学・神経分野 |
| 加藤 進昌 | 昭和大学附属烏山病院 病院長 | 臨床精神学・精神分野 |
| 池淵 恵美 | 帝京大学医学部精神神経科 教授 | 精神神経疾患 |
| 橋本 俊顕 | 徳島赤十字ひのみね総合療育センター 顧問(27.4.1～) | 発達支援医学・発達障害 |
| 高嶋 幸男 | 柳川療育センター 施設長 | リハビリテーション学・ 発達障害 |

(官職指定委員)

| | | |
|-------|-----------------------------|--|
| | 厚生労働省医政局医療経営支援課長 | |
| | 厚生労働省健康局難病対策課長 | |
| | 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 | |
| 樋口 輝彦 | 国立精神・神経医療研究センター理事長 | |
| 水澤 英洋 | 国立精神・神経医療研究センター病院長 | |
| 武田 伸一 | 国立精神・神経医療研究センター神経研究所長 | |
| 中込 和幸 | 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所長 | |
| 和田 圭司 | 国立精神・神経医療研究センターTMCセンター長 | |

6. 平成27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 | 研究事業額 単位：千円 | 研究終了 予定年月 | 研究者数 (人) |
|-------|--|--------------------------------------|----------------|--------------|-------------|
| 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 | 6,000 | 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 部長 松本 俊彦 | 6,000 | " | 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 | 11,000 | " | 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 | 10,000 | " | 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 | 33,000 | " | 18 |
| 25-6 | 発達障害の包括的診断・治療プログラム開発に関する研究 | 精神保健研究所 知的障害研究部 部長 稲垣 真澄 | 14,000 | " | 7 |
| 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 | 10,000 | 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 | 13,000 | " | 11 |
| 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 | 9,000 | " | 7 |
| 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 | 病院 第一精神診療部 医長 坂田 増弘 | 10,000 | " | 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 | 38,000 | " | 20 |
| 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 | 28,000 | " | 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 | 38,000 | " | 19 |
| 26-9 | 霊長類自閉症様モデル動物の遺伝子発現と中間フェノタイプの関連検討による自閉症の生物学的メカニズム検討と、それを利用した自閉症の診断・治療へのアプローチの探索 | 神経研究所 微細構造研究部 部長 一戸 紀孝 | 12,000 | " | 4 |
| 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 精神保健計画研究部 部長 山之内 芳雄 | 8,000 | " | 3 |
| 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 | 17,500 | " | 4 |

| 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) |
|-----------|--|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------|
| 27-1 | 精神疾患の機能ドメインに基づく新しい治療法の開発 | 精神保健研究所 所長 中込 和幸 | 64,000 | 平成30年 3月 | 5 |
| 27-2 | 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 室長 安藤 久美子 | 12,000 | " | 7 |
| 27-3 | 認知行動療法・栄養精神医学の理解に基づくうつ病の保健医療イノベーション創出 | CBT センター長 堀越 勝 | 20,000 | " | 9 |
| 27-4 | パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の包括医療に関する研究 | 病院 副院長 村田 美穂 | 20,000 | " | 11 |
| 27-5 | 運動症状を主症状とする先天性発達期脳障害に関する研究 | 病院 小児神経診療部 部長 佐々木 征行 | 12,000 | " | 6 |
| 27-6 | 精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基盤研究 | 神経研究所 疾病研究第二部 部長 後藤 雄一 | 40,000 | " | 17 |
| 27-7 | ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明 | 神経研究所 病態生化学研究部 部長 星野 幹雄 | 30,000 | " | 14 |
| 27-8 | 精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化に関する研究 | IBIC センター長 松田 博史 | 19,000 | " | 7 |
| 27-9 | 認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究 | 病院 院長 水澤 英洋 | 20,000 | " | 12 |
| (25) 研究課題 | | | 500,500 | | |

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第30号 (通号38号) 平成27年度

発行 平成28年3月31日
発行者 武田伸一
編集者 山村隆
印刷 ナカバヤシ株式会社

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所

〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

電話 042 (341) 2711
