

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 31 号 (通卷 39 号)

平成 28 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2016—————

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 31 号 (通卷 39 号)

平成 28 年度



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 平成29年3月1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28年度神経研究所構成員（表2） | 4 |
| 4. 平成28年度神経研究所セミナー及び講演会（表3） | 9 |
| 5. 平成28年度神経研究所研究発表会（第38回） | 11 |
| II. 研究業績 | |
| 1. 疾病研究第一部 | 17 |
| 2. 疾病研究第二部 | 31 |
| 3. 疾病研究第三部 | 40 |
| 4. 疾病研究第四部 | 52 |
| 5. 疾病研究第五部 | 61 |
| 6. 疾病研究第六部 | 67 |
| 7. 疾病研究第七部 | 72 |
| 8. 病態生化学研究部 | 77 |
| 9. 微細構造研究部 | 84 |
| 10. 免疫研究部 | 94 |
| 11. 神経薬理研究部 | 110 |
| 12. 遺伝子疾患治療研究部 | 116 |
| 13. モデル動物開発研究部 | 133 |
| 14. 実験動物管理室 | 144 |
| 15. 霊長類管理室 | 146 |
| 16. ラジオアイソトープ管理室 | 148 |
| III. 委員会 | 151 |
| 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 | 157 |
| 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 | 159 |
| 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 | 160 |
| 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 | 161 |
| 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 | 162 |
| 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 | 164 |
| 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 | 165 |
| 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 | 166 |
| 3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得 | 167 |
| 4. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費取扱規程 | 168 |
| 5. 平成28年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員委員名簿 | 171 |
| 6. 平成28年度 精神・神経疾患研究開発費課題表 | 172 |

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、平成23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，ジョンズホプキンス大学，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Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4(+) T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. Nat Commun. 2016 May 20;7:11639. (免疫研究部)，優秀論文賞にLysosomal putative RNA transporter SIDT2 mediates direct uptake of RNA by lysosomes. Autophagy. 2016;12(3):565-78. (疾病研究第四部)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「新規ポリサルファイド生成機序の解明：硫化水素 (H₂S) と一酸化窒素 (NO) による相乗効果」(神経薬理研究部)，優秀口演発表賞に「エクソソームによる制御性T細胞の抑制；多発性硬化症の新たな疾患メカニズム」(免疫研究部)，ポスター発表部門の最優秀ポスター発表賞に「クローニング不要CRISPR/Cas9法・受精卵エレクトロポレーションによる病態モデルノックインマウスの作製」(疾病研究第六部第二研究室)，優秀ポスター発表賞に「バルプロ酸暴露マーマウスにおけるミクログリアの形態異常」(微細構造研究部)が選ばれた。これらの表彰制度は研究所の活性化に大きく貢献している。本年度の研究成果発表会における発表の中には近い将来臨床応用が期待されるものが多く，センターのミッションが所員に確実に浸透してきたことがうかがわれる。

尚，昨年トムソン・ロイターによる表彰を受けた神経薬理研究部の木村部長が本年3月定年退職されたが，非常勤研究員として研究を継続されることになった。更なる発展を祈りたい。

平成29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28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 | 37 | |
| | その他 | 100 | |
| | 小計 | 137 | |
| 合計 | | 178 | |

| 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 | 科研費事務助手 ○科研費研究助手 | ○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 |
|----------------------|--------------------------|---|---|--|--|---------------------|---|----------|---|--|---|
| 薬毒研究第三部 功刀 浩 | 服部 功太郎 太田 深秀 惣谷 和広 | 三島 和夫 堀 弘明 | 尾関 祐二 古田 都 篠山 大明 沼川 忠広 安達 直樹 佐藤 隆 宮崎 智之 (29.2.1～) 實木 享 (29.2.1～) 高橋 琢也 (29.2.1～) | 小川 眞太郎 小倉 淳 大橋 一徳 鈴木 仁美 | 相澤 恵美子 古賀 賀恵 石田 一希 吉村 文 千葉 秀一 土嶺 章子 ○吉田 冬子 ○松尾 淳子 ○村木 友紀恵 ○平石 萌子 ○飯島 貴美子 ○飯田 純子 | 筒井 紀子 (～28.7.31) | | 五十嵐 悠子 | Tikhonova Maria Alexandrova (～28.8.23) 宮川 友子 | 二宮 碧 加藤 美恵 小川 麻美 秀瀬 真輔 Yoon Hyung Shin 芹澤 舞桜 矢作 拓也 石渡 小百合 若林 千里 小坂 漣 増田 悠斗 渡邊 彩歌 寺石 俊哉 渡邊 健太郎 田川 杏那 山田 理紗 (28.8.1～) 萩原 健斗 (28.8.1～) 五味 千帆 (28.10.1～) 石井 敬 (29.1.1～) 勝野 友貴 (29.2.1～) 柴田 裕介 (29.2.1～) 阿部 弘基 (29.2.1～) 嶋田 卓巳 (29.2.1～) 中齋 美咲 (29.2.1～) 柁津 晶子 (29.2.1～) ○土本 瑠子 ○池田 千夏 (29.2.1～) | ○研究見習生 早田 美佐 早田 暁伸 赤木 希衣 大和 濑 榎松 文子 相澤 修 上山 盛夫 加藤 理枝子 金井 雅裕 Contu Viorica Raluca 鈴木 マリ 高橋 昌幸 (～28.9.30) 長谷 勝徳 柳中 悠佑 ボビエル ヘレナ 明子 |
| 薬毒研究第四部 和田 圭司(兼任) | 関口 正幸 株田 智弘 | 船田 正彦 村田 美穂 山田 光彦 有賀 元 斎藤 顕宣 向井 洋平 安藤 哲也 齋藤 勇二 | 永井 義隆 武内 敏秀 | 皆川 栄子 竹内 絵理 藤原 悠紀 高橋 昌幸 (28.10.1～) | 山田 大輔 小田桐 紗織 (～28.9.30) ○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○益子原 敏子 ○篠田 千華 ○中村 泰子 ○和田 恵津子 (28.12.1～) | 原 佳子 (28.12.1～) | ○和田 恵津子 (～28.11.30) 原 佳子 (～28.11.30) 志鎌 昌子 村上 美和子 三田 幸子 | | 山田 美佐 早田 暁伸 赤木 希衣 大和 濑 榎松 文子 相澤 修 上山 盛夫 加藤 理枝子 金井 雅裕 Contu Viorica Raluca 鈴木 マリ 高橋 昌幸 (～28.9.30) 長谷 勝徳 柳中 悠佑 ボビエル ヘレナ 明子 | | |

| 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 |
|-------|--|----------------|--|---|---|---------------------|------------------------|----------|-------|---------------|--|
| 森本 敏之 | 長野 清一 (28.5.31) 若月 修二 柳下 聡介 (28.10.1～) | 高橋 祐二 | 辻野 精一 渡邊 将平 長野 清一 (28.6.1～) | 徳永 慎治 (28.7.1～) ○高橋 陽子 ○古野 暁子 | 柴田 恵 | ○島崎 由美子 深井 幸子 | | | | | 山本 あかね (28.4.11～) 中嶋 智史 (28.4.11～) 小田桐 紗織 (28.10.1～) 井川 彩土 (29.1.10～29.3.2) ○中武 優子 (28.4.11～) |
| 森本 敏之 | 荒木 亘 井上 高良 (大木 伸司) | 加藤 孝一 板東 香太 | 古川 貴子 (28.5.16～) | 平賀 孔 谷口 香織 | 井上 由紀子 | ○浅見 淳子 | | | | | 齋藤 文典 川岸 理紗 柳松 有里佳 佐藤 ふみ 松本 千尋 荒木 由美子 樺田 直美 山本 嗣子 ○森田 卓宏 ○堀田 真由子 (28.11.21～) |
| 本田 孝 | 花川 隆(併任) 山下 祐一 | 加藤 孝一 板東 香太 | 片桐 祥雅 花島 律子 宮本 順 八木 玲子 田中 悟志 森口 央基 河合 穂枝 仁科 工ミ 吉村 奈津江 前川 尊雄 小俣 圭 篠内 充 | 松本 結 宮前 光宏 (28.10.1～) | ○上野 修 | 土屋 由里子 | 赤迫 こずえ | | | | 北 佳保里 沼里 永穂 田中 智子 (28.4.11～) 笠原 和美 上原 一将 (28.7.31) 堀 祐樹 信重 宏樹 伊原 尚樹 緒方 洋輔 押山 千秋 菅井 智昭 沼澤 秀美 (28.5.24～) 高橋 真麻 (28.8.22～28.9.16) ○金子 悠也 |
| 星野 幹雄 | 田谷 真一郎 林 崇 堀 啓 | 辻村 啓太 | 有村 奈利子 大輪 智雄 江草 早紀 | 早瀬 三希子 菅野 康太 (28.5.6～28.9.30) 伊藤 政之 (28.6.1～) ○柳築 明子 (28.12.1～) | ○酒匂 潤子 ○菅野 幸江 ○坂本 亜沙美 (28.5.1～) 坂本 亜沙美 (28.4.30) | 高山 明美 | | | | | 宮下 聡 藤山 知之 出羽 健一 佐野 輝典 山下 真梨子 山田 光代 會田 将吾 足立 透真 山田 颯陽 小方 茂弘 山城 邦比古 横山 美和 ○垣内 雄太 (29.1.4～) |

| 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 | 科研究補助員 ○科研究事務助手 | 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 |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------------|---|--|--|-----------------------------|----------|--------------------------------|---|---|
| 微生物製造研究部 一戸 紀孝 | 鈴木 航 野口 潤 藤井 秀太 (～29.3.20) | | 谷 利樹 川合 伸幸 肥後 剛康 小柴 満美子 阿部 央 享 黒谷 真悟 松田 真悟 | 宮川 尚久 渡邊 恵 浅場 明莉 | 中垣 慶子 安江 みゆき 佐々木 哲也 | 真鍋 朋子 | 桑島 靖子 | | | 岡田 菜子 ○白石 裕花 ○金子 雅規 (28.10.25～) ○満尾 理沙子 (29.1.4～) ○村山 一輝 (29.3.14～) |
| 免疫研究部 山村 隆 (特任研究部長) | 佐藤 和貴郎 大木 伸司 | 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 千葉 麻子 | 佐賀 亮子 門脇 淳 (～28.10.31) 土居 芳充 (28.7.1～) | 山口 広美 任海 千春 Benjamin J. E. Raveney 張 晨阳 | | | | ○古澤 雅子 ○石田 直子 (～28.5.31) ○竹尾 明子 ○古藤 千春 ○村本 洋子 (28.5.23～) ○菅根 知子 (28.5.30～) | 松岡 貴子 池口 亮太郎 木村 公俊 能登 大介 小野 紘彦 中村 雅一 金澤 智美 大迫 美穂 (28.4.11～) 門脇 淳 (28.11.1～) |
| 遺伝子疾患治療 研究部 武田 伸一(併任) | 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 昭則 深田 宗一郎 横田 俊文 尾方 克久 越後谷 裕介 古庄 知己 小林 正典 岡田 尚巳 水田 哲也 鈴木 喜晴 齊藤 崇 | 倉岡 睦季 成田 麻子 宮武 正太 | 湯野 栄子 増田 智 Janek HYZEWICZ (～28.5.31) 谷端 淳 滝澤 歩武 溝部 吉高 (28.11.1～) ○原 裕子 ○竹村 英子 | ○清水 基子 ○海老澤 洋子 ○藤本 眞美 | | Urs T. Ruegg (28.4.26～5.30) | 渡辺 直樹 戸根 悠一郎 伊藤 歩 河野 孝男 高田 美生 (28.6.28～) 柳田 安則 (29.1.11～) ○星野 久美 ○渡辺 喜晴 (28.10.25～) | 柴崎 浩之 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 喜納 裕美 岡田 浩典 堂原 優子 田山 学 伊藤 尚基 (～28.10.31) 細川 元晴 Teiva BEYLIER (～28.6.10) 溝部 吉高 (～28.10.31) Janek HYZEWICZ (28.9.13～) ○新畑 里咲 (28.7.4～28.8.7) ○伊藤 国秋 (28.7.4～28.8.26) ○那 晴彦 (28.7.4～28.8.7) |

| 部長 | 室長 | 併任研究員 | 客員研究員 | 流動研究員 | 科研費研究員 ○科研費研究補助員 | 科研費研究助手 ○科研費事務助手 | ○センター研究補助員 センター研究助手 | センター事務助手 | 訪問研究員 | 外来研究員 ○補助員 | 研究生 ○研究見習生 |
|-------------------------|----------------------|-------|--|--|--|--------------------------------|---------------------------|----------------|---------------------------------|--|---------------|
| 神経生理研究室 木村 英雄 | 北條 浩彦 瀧谷 典広 | | 花岡 健二郎 平田 結喜緒 小池 伸 高橋 理貴 | 福岡 聖之 宮本 亮 | ○鈴木 恵里 | | ○木村 由佳 小林 さゆり 厚原 優子 | | | | |
| モリウ動物開発 研究部 関 和彦 | 梅田 達也 大屋 知徹 | | 萩原 直道 中島 剛 五味 裕章 武井 智彦 高山 修 駒井 章治 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 | 小泉 昌司 Roland Philipp 佐賀 洋介 (29.1.1 ~) 戸松 彩花 (~ 28.9.30) | 尾張 健介 (~ 29.1.15) 野上 尚武 佐々木 千香 Joachim Contais 戸松 もよこ 戸松 彩花 (28.10.1 ~) ○中谷 輝実 | ○三村 京子 ○大谷 暢子 (28.5.6 ~) | 田村 成実 | | ○川野邊 哲代 窪田 慎治 (28.8.23 ~) | Sidikeiang Wupuer 窪田 慎治 (~ 28.8.22) 日比野 秀崇 (29.2.14 ~) | |
| 実験動物管理室 | 山本 和弘 | | | | | | 伊達 真由美 干場 明希子 | | | | |
| 霊長類管理室 | 齋藤 亮一 | | | | | | | 平野 綾子 岡村 幸江 | | | |
| ゾウガリトラ管理室 | 橋戸 和夫 | | | 松坂 恭成 | ○大島 淑子 (29.2.1 ~) | | ○新田 悦子 西村 桂子 石田 浩子 | | | | |
| 神経発生学研究室 (29.3.17 ~) | 藤井 秀太 (29.3.21 ~) | | | | | | | | | | |
| 所長室：馬場 公恵、須藤 文和 | | | | | | | | | | | |

4. 平成 28 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 |
|-------------------------------|---|---|---------------------|
| H28.4.8 16:00 ~ 17:00 | HaiFang Yin 教授 天津医科大学基礎医学部 | アンチセンス核酸の筋への取り込み 効率を促進するための新規アプロー チ | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.5.12 16:00 ~ 17:00 | Matthew JA Wood 教授 オックスフォード大学副医学部長 | Targeting RNA to treat neuromuscular disease | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.5.26 16:00 ~ 17:00 | Urs T Ruegg 博士 ジュネーブ大学客員教授 | Tamoxifen:a potential drug for Duchenne muscular dystrophy | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.6.27 16:00 ~ 17:00 | Antonio Toscano 教授 メッシーナ大学神経学教授 | Glycogen storage diseases in skeletal muscle : new development in clinical, diagnostic and therapeutic aspects | 疾病研究第一部 西野 一三 |
| H28.6.30 11:00 ~ 12:00 | Thomas A.Rando 教授 スタンフォード大学 | The molecular Regulation of Stem Cell Quiescence and Activation | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.10.21 18:00 ~ 19:00 | Nancy klimas 教授 ノバサウスイースタン大学 神経免疫医学研究所長 | 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の 生体恒常性に関する研究 | 免疫研究部 山村 隆 |
| H28.10.24 15:00 ~ 16:00 | Fazel Shabanpoor 博士 メルボルン大学准教授 | Identification of a blood-brain barrier penetrating peptide for systemic brain delivery morpholino oligonucleotides. | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.11.4 11:00 ~ 12:00 | Shahragim Tajbakhsh 教授 パスツール研究所 | Stem cell heterogeneity and function in development and regeneration | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |
| H28.11.11 11:00 ~ 12:00 | Frederic RELAIX 教授 エストクレティユ大学 | Molecular and cellular mechanisms regulating satellite cell quiescence and growth arrest | 遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 |

○国際セミナー 9 件 (講師 9 名)

4. 平成 28 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 |
|-------------------------------|--|---|--------------------|
| H28.4.26 17:00 ~ 18:30 | 山村 隆特任研究部長 神経研究所免疫研究部 | 多発性硬化症・視神経脊髄炎のトランスレーション研究 | 病態生化学研究部 |
| H28.5.13 17:00 ~ 18:00 | 山田 哲也教授 東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 | 糖・エネルギー代謝調節における臓器間神経ネットワークの役割 | 疾病研究第 4 部 |
| H28.5.19 17:00 ~ 18:30 | 平瀬 肇博士 理化学研究所脳科学総合研究センター | マウス経頭蓋直流刺激 (tDCS) によるアストロサイト活性化 | 病態生化学研究部 |
| H28.7.15 17:00 ~ 18:30 | 井上 渉博士 ウエスタンオンタリオ大学ロバーツ研究所 | ストレスへの適応をシナプスから考える | 病態生化学研究部 |
| H28.7.27 17:00 ~ 18:30 | 高田 篤博士 横浜市立大学大学院医学系研究科 | Do novo mutations in neuropsychiatric disorders | 病態生化学研究部・微細構造研究部合同 |
| H28.9.13 17:00 ~ 18:30 | 寺島 俊雄博士 神戸大学 | リーラマウスの錐体路 pyramidal tract of reeler mouse | 病態生化学研究部 |
| H28.11.10 17:45 ~ 19:00 | 荒船 龍彦准教授 東京電機大学 | モバイル機器およびキネクトセンサを用いた医工連携研究 | 遺伝子疾患研究部 |
| H29.1.5 17:00 ~ 18:30 | 佐藤 達雄博士 ミュンヘン工科大学・神経科学研究所 | 大脳皮質一次視覚野における皮質遠位部からの結合作用とそのシナプス機序 | 病態生化学研究部 |
| H29.2.6 17:00 ~ 18:00 | 芦澤 哲夫先生 Department of Neurology, Neuroscience Research Program, Houston Methodist Research Institute | Single Molecule Real Time(SMRT) Sequence of large SCA10 expansions. | 疾病研究第 1 部 |
| H29.2.24 17:00 ~ 18:30 | 郷 康広博士 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 | ゲノムを通して我が身を知る～ヒトとサルの間にあるもの～ | 病態生化学研究部 |
| H29.3.3 17:00 ~ 18:30 | 廣井 昇博士 アルバート・アインシュタイン医科大学・教授 | 22q11.2 染色体数変異 -- 統合失調症と自閉スペクトラム症に関与する遺伝子、行動表現型の解体 | 病態生化学研究部 |

○所内セミナー 11 件 (講師 11 名)

平成28年度（第38回）国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

プログラム

<口頭発表> 教育研修棟 ユニバーサルホール

2月28日（火） 13:00～20:00

13:00～13:05 開会の辞

13:05～13:10 理事長挨拶

座長

西野先生

13:10～13:35 大久保 真理子 (疾病研究第一部)

13:35～14:00 谷端 淳 (遺伝子疾患治療研究部)

14:00～14:25 松坂恭成 (ラジオアイソトープ管理室)

14:25～14:35 休憩

14:35～15:00 皆川 栄子 (疾病研究第四部)

和田先生

15:00～15:20 柳下 聡介 (疾病研究第五部)

15:25～15:35 休憩

15:35～16:00 太田深秀 (疾病研究第三部)

功刀先生

16:00～16:25 佐々木哲也 (微細構造研究部)

16:25～16:50 梅田 達也 (モデル動物開発研究部)

16:50～17:00 休憩

17:00～18:00 ポスターセッション

18:00～20:00 懇親会

3月1日（水） 8:50～12:55

08:50～09:15 木村公俊 (免疫研究部)

本田先生

09:15～09:40 宮本亮 (神経薬理研究部)

09:40～10:05 松本 結 (疾病研究第七部)

10:05～10:25 集合写真撮影

10:25～10:50 大輪智雄 (病態生化学部)

星野先生

10:50～11:15 平賀 孔 (疾病研究第六部)

11:15～11:40 花井彩江 (疾病研究第二部)

11:40～11:45 休憩

11:45～12:35 木村英雄 (最終講義)

後藤先生

12:35～12:55 表彰式・閉会の辞

<口頭発表> 教育研修棟 ユニバーサルホール

2月28日(火) 13:00～20:00

| | | | |
|-------------|---|--------------------------|------|
| 13:00～13:05 | 開会の辞 | 神経研究所所長 武田伸一 | |
| 13:05～13:10 | 理事長挨拶 | 国立精神・神経医療研究センター 理事長 水澤英洋 | |
| | | | 座長 |
| 13:10～13:35 | 大久保真理子(疾病研究第一部) | | 西野先生 |
| | 次世代シーケンサーを用いた遺伝性筋疾患の診断 | | |
| 13:35～14:00 | 谷端 淳(遺伝子疾患治療研究部) | | |
| | 筋ジストロフィー病態における細胞内Ca ²⁺ 動態の解明と 新たな治療法の開発 | | |
| 14:00～14:25 | 松坂恭成(ラジオアイソトープ管理室) | | |
| | Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)モデルマウスにおける 筋再生および情動応答変容におけるSmpd3遺伝子の機能解析 | | |
| 14:25～14:35 | 休憩 | | |
| 14:35～15:00 | 皆川 栄子(疾病研究第四部) | | 和田先生 |
| | 中途覚醒の増加はアルツハイマー病モデルマウスの アミロイドβ病理を悪化させる | | |
| 15:00～15:20 | 柳下 聡介(疾病研究第五部) | | |
| | 間欠的低酸素負荷は部分的に加齢を模倣し、タウのリン酸化を促進する | | |
| 15:25～15:35 | 休憩 | | |
| 15:35～16:00 | 太田深秀(疾病研究第三部) | | 功刀先生 |
| | マルチモダリティ脳画像によるうつ病の脳基盤の解明と バイオマーカー開発 | | |
| 16:00～16:25 | 佐々木哲也(微細構造研究部) | | |
| | 胎生期バルプロ酸曝露マーマーモセットの大脳皮質シナプス形成・ 刈り込みの異常 | | |
| 16:25～16:50 | 梅田 達也(モデル動物開発研究部) | | |
| | 大脳皮質障害モデルマーマーモセットの開発 | | |
| 16:50～17:00 | 休憩 | | |
| 17:00～18:00 | ポスターセッション | | |
| 18:00～20:00 | 懇親会 | | |

3月1日(水) 8:50～12:55

| | | |
|-------------|---|--------------|
| 08:50～09:15 | 木村公俊(免疫研究部) エクソソームによる制御性T細胞の抑制；多発性硬化症の 新たな疾患メカニズム | 本田先生 |
| 09:15～09:40 | 宮本亮(神経薬理研究部) 新規ポリサルファイド生成機序の解明：硫化水素(H ₂ S)と 一酸化窒素(NO)による相乗効果 | |
| 09:40～10:05 | 松本 結(疾病研究第七部) 音声コミュニケーションにおける音響環境の影響 | |
| 10:05～10:25 | 集合写真撮影 | |
| 10:25～10:50 | 大輪智雄(病態生化学部) 転写因子 Meis1 による小脳顆粒細胞の多段階発生制御 | 星野先生 |
| 10:50～11:15 | 平賀 孔(疾病研究第六部) CRISPR/Cas9 システムを用いた複数クラシックカドヘリン 遺伝子ノックアウトマウスの作出 | |
| 11:15～11:40 | 花井彩江(疾病研究第二部) mTOR 遺伝子の活性変異体が細胞移動遅延を起こし、脳形 成異常をきたす | |
| 11:40～11:45 | 休憩 | |
| 11:45～12:35 | 木村英雄(最終講義) これまでの研究を振り返って | 後藤先生 |
| 12:35～12:55 | 表彰式・閉会の辞 | 神経研究所所長 武田伸一 |

<ポスター発表> 3号館セミナールーム&ホール

ポスター掲示日時 2月28日(火)09時00分～3月1日(火)12時00分

ポスターセッション 2月28日(火)17時00分～18時00分

座長

荒木(敏)先生

P01 宮川 美保 (疾病研究第一部)

GNE ミオパチーにおける筋収縮関連タンパク質及び代謝酵素の
S- ニトロシル化増加と NAC によるその軽減効果

P02 畠山 英之 (疾病研究第二部)

iPSC-based modeling of mitochondrial diseases
toward drug discovery

P03 加門 正義 (疾病研究第五部)

疾患特異的 iPS 細胞を用いた DM1 疾患モデルの作製と
薬剤スクリーニング系の構築

P04 倉岡 睦季 (遺伝子疾患治療研究部 (中型枠))

加速度・角速度センサを用いたイヌ筋ジストロフィー
モデルの運動機能評価および筋傷害との関連解析

P05 高橋 昌幸 (疾病研究第四部)

1 本鎖オリゴ核酸の細胞内への取り込みメカニズム

青木先生

P06 宮武 正太 (遺伝子疾患治療研究部)

筋収縮によるスカベンジャー受容体クラス A1 を介した
モルフォリノ核酸取り込み分子機構の解明

P07 鈴木 友子 (遺伝子疾患治療研究部)

ヒト iPSC 細胞を用いた難治性筋疾患に対する
細胞移植治療法の開発

P08 福岡聖之 (神経薬理研究部)

筋分化を促進させる機能性 RNA の解析
- 若齢および老齢マウスの血中 miRNA 発現解析から見出された
miRNA の筋分化誘導能に関する研究 -

P09 相澤 恵美子 (疾病研究第三部)

Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus
in the gut microbiota of patients with major depressive disorder
(大うつ病における腸内細菌ビフィズス菌及び乳酸菌の関連)

荒木(亘)先生

P10 山田 大輔 (疾病研究第四部)

ω 3 系脂肪酸の摂取はうつ様行動を減弱する
- 脳内ドパミン系とカンナビノイド系の関与 -

P11 松尾淳子 (疾病研究第三部)

中鎖脂肪酸を含むケトン食の単回投与による
高齢者の認知機能改善効果の検討

P12 荒木亘 (疾病研究第六部)

認知症疾患の診断バイオマーカーとしての脳脊髄液中分泌型 APP α 、
 β の有用性

- P13 小泉 昌司 (モデル動物開発研究部) 一戸先生
ポリグルタミン病モデルマーモセットの行動表現型解析
- P14 野上 尚武 (モデル動物開発研究部)
ポリグルタミン病モデルマーモセットのライン化及び表現型解析
第二世代の作出と評価
- P15 速水 琢 (微細構造研究部)
コモンマーモセットの脳皮質聴覚野における
コミュニケーションに関わる音声情報処基盤の解明
- P16 佐柳友規 (微細構造研究部)
バルプロ酸暴露マーモセットにおけるミクログリアの形態異常
- P17 徳永 慎治 (疾病研究第五部) 山村先生
ニコチンアミド類縁化合物による神経軸索変性抑止機構の検討
- P18 任海 千春 (免疫研究部)
NR4A2 はヘルパー T 細胞の自己反応性規定因子か
- P19 小野 紘彦 (免疫研究部)
筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群における
B 細胞異常に関する検討
- P20 宮前 光宏 (疾病研究第七部)
アナログ研究から臨床研究へ：感情調整に焦点を当てて
- P21 藤井 秀太 (微細構造研究部) 井上先生
ニワトリ網膜神経発生過程において細胞周期調節因子
Cdkn1c/p57Kip2 は Notch 経路 feed-forward loop により転写調節
される
- P22 井上一上野 由紀子 (疾病研究第六部)
クローニング不要 CRISPR/Cas9 法・受精卵エレクトロポレーション
による病態モデルノックインマウスの作製
- P23 伊藤政之 (病態生化学部)
パルミトイル化による AMPA 型グルタミン受容体の制御と
その異常に伴うてんかん発作
- P24 堀啓 (病態生化学部)
生後発達期脳における AUTS2 の生理機能の解析

<研究部紹介ポスター発表> 3号館ホール

ポスター掲示日時 2月28日(火)09時00分～3月1日(火)12時00分

ポスターセッション 2月28日(火)17時00分～18時00分

P25 疾病研究第一部

P26 疾病研究第二部

P27 疾病研究第三部

P28 疾病研究第四部

P29 疾病研究第五部

P30 疾病研究第六部

P31 疾病研究第七部

P32 病態生化学研究部

P33 微細構造研究部

P34 遺伝子疾患治療研究部

P35 免疫研究部

P36 神経薬理研究部

P37 モデル動物管理室

P38 霊長類管理室

P39 実験動物管理室

P40 ラジオアイソトープ管理室

II 研究業績

1. 疾病研究第一部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

疾病研究第一部では、遺伝性筋疾患を初めとする各種神経・筋疾患の病因・病態の解明と一日も早い治療法の開発を目指した研究を行っている。特に筋ジストロフィーや各種ミオパチーを中心とする遺伝性筋疾患は、根本的治療法がないばかりか、依然として病態が不明のことが多い。我々は、ヒト患者検体、培養細胞、動物モデル（独自に作製したものを含む）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 (～ 4.30) |
| (兼任研究員) | 大矢 寧, 南 成祐, 石山昭彦, Jongmok LEE (～ 2.28), 石川桂子 |
| (客員研究員) | 桑名正隆, 作田亮一, 杉江和馬, 鈴木重明, 高橋正紀, 中森雅之, 林由起子, 原 雄二, 平澤恵理, 村上てるみ, 村上信行 |
| (流動研究員) | 西川敦子, 宮川美保 |
| (科研費研究員) | 濱中耕平 (～ 12.31), 金子加奈子, 久禮友里子 |
| (科研費研究補助員) | 小田あゆみ, 中村寿良, 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 |
| (外来研究補助員) | 小川 恵, 久野かほる, 荒井麻美, 石崎律子, 角野千鶴 (～ 9.2), 伏見菜帆, 松山望未, 宮崎千賀子 |
| (研究生) | 栗野宏之, 石黒久美子, 井上道雄, 大久保真理子, 大熊 彩, 高山和子, 館澤 薫, 濱中耕平 (1.6～), 松田知栄, 三橋里美 (5.1～), 吉岡和香子, 安田 謙 (～ 6.30), 山下由莉 (11.1～), 山口浩司 (6.1～ 8.31), Jae So CHO (～ 4.28), Huan Thanh NGUYEN (10.11～ 10.31), Carmen Maria PARADAS LOPEZ (8.1～ 12.31), Wenhua ZHU, Kaona SUKSUCHANO (10.16～ 10.30), Atina HA (10.16～ 10.30), Krittima ASSAVAVEERADECH (10.30～ 11.13), Narumon TIAWIJIT (10.30～ 11.13), |

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

これまでに我々は、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）患者細胞ではシアリル化が低下していること、この低シアリル化はGNE代謝産物の投与で補正可能であることを明らかにしてきた。さらに、世界に先駆けて、臨床的・病理学的・生化学的に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、既に第III相国際共同治験が開始されたが、2017年1月には最後の患者のリクルートが完了していることから、2018年初頭にも有効性についての何らかの結果が明らかになると期待されている。また基礎研究レベルでは、上記モデルマウスを用いて抗酸化剤による治療開発並びに、より高いシアル酸増強効果、発症罹患筋の回復効果を示す薬剤の同定を進めている。また、患者の遺伝子解析に次世代シーケンサーを導入し、大欠失や重複などのcopy number variation (CNV) 変異を容易に同定できるようになった。その結果、従来片側アレルにしか変異が見いだされなかった例の半数以上にCNV変異を見いだした。

2) 次世代型シーケ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・臨床ゲノム解析部と協力して、次世代シーケ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。筋病理学的特徴に基づく4種類の既知遺伝子パネルを作成し、診断サービスの一環として既知遺伝子変異スクリーニングを行っている。変異同定率は約30%である。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、エクソームシーケンシング解析を行っている。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、エクソームシーケンシング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

顔面肩甲上腕型の原因とされる第4染色体長腕末端部のD4Z4リピート短縮を認めず、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、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィータイプ2 (FSHD2) を日本で初めて同定している。約6割の例でFSHD2の原因遺伝子として報告されているSMCHD1遺伝子に変異を認めたが、変異を見出せない患者も一定数存在した。これらの例を対象に、新規疾患関連遺伝子を目指して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、筋疾患医療を後方支援している。筋病理診断件数は、年々増加しており、2016年にはついに年間900検体を超すまでになった(2011年660件, 2012年732検体, 2013年839検体, 2014年827検体, 2015年849検体, 2016年914件)。遺伝子診断数は上記の既知遺伝子変異スクリーニングパネルによる解析が年間約500検体であり、更にこれ以外にも一部遺伝子についてはサンガー法での解析を試行している。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。ジストロフィン遺伝子についても次世代技術を導入し、理論上約99%の変異を同定可能なパネル解析システムを立ち上げつつある。この解析システムは企業への技術移転と保険収載を目指している。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。更に、国内外の客員教授(早稲田大学, 山梨大学, 国立交通大学(台湾), マヒドン大学シリラート病院(タイ)や非常勤講師(京都大学, 徳島大学)を務め、筋疾患学の裾野拡大に寄与している。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi HH, Takayama O, Saito Y, Popiel HA, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, Nagai Y, Seki K: Transgenic Monkey Model of the Polyglutamine Diseases Recapitulating Progressive Neurological Symptoms. *eNeuro*. 4 (2) : eCollection, Mar, 2017
- 2) Noguchi S, Ogawa M, Malicdan MC, Nonaka I, Nishino I: Muscle Weakness and Fibrosis Due to Cell Autonomous and Non-cell Autonomous Events in Collagen VI Deficient Congenital Muscular Dystrophy. *EBioMedicine*. 15 (2017) : 193-202, Feb, 2017
- 3) Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyata N, Nishino I: Targeted massively parallel sequencing and histological assessment of skeletal muscles for the molecular diagnosis of inherited muscle disorders. *J Med Genet*. 54 (2) : 104-110, Feb, 2017
- 4) Zhu W, Mitsuhashi S, Yonekawa T, Noguchi S, Huei JCY, Nalini A, Preethish-Kumar V, Yamamoto M, Murakata K, Mori-Yoshimura M, Kamada S, Yahikozawa H, Karasawa M, Kimura S, Yamashita F, Nishino I: Missing genetic variations in GNE myopathy: rearrangement hotspots encompassing 5' UTR and founder allele. *J Hum Genet*. 62 (2) : 159-166, Feb, 2017
- 5) Liang WC, Tian X, You CY, Chen WZ, Kan TM, Su YN, Nishino I, Wong LC, Jong YJ: Comprehensive target capture/ next-generation sequencing as a second-tier diagnostic approach for congenital muscular dystrophy in Taiwan. *PLoS One*. 12 (2) : e0170517, Feb, 2017
- 6) Liang WC, Uruha A, Suzuki S, Murakami N, Takeshita E, Chen WZ, Jong YJ, Endo Y, Komaki H, Fujii T, Kawano Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Xi J, Zhu W, Zhao C, Watanabe Y, Ikemoto K, Nishikawa A, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Suzuki N, Nishino I: Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology (Oxford)* . 56 (2) : 287-293, Feb, 2017
- 7) Nakamura K, Hamaguchi T, Sakai K, Noto D, Ono K, Hayashi YK, Nishino I, Yamada M: Granuloma formation in a patient with GNE myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord*. 27 (2) : 183-184, Feb, 2017
- 8) Munteanu I, Kalimo H, Saraste A, Nishino I, Minassian BA: Cardiac autophagic vacuolation in severe X-linked myopathy with excessive autophagy. *Neuromuscul Disord*. 27 (2) : 185-187, Feb, 2017
- 9) Tsunoda K, Yamashita T, Motokura E, Takahashi Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Nishikawa A, Nishino I, Abe K: A patient with slowly progressive adult-onset nemaline myopathy and novel compound heterozygous mutations in the nebulin gene. *J Neurol Sci*. 373 (2017) : 254-257, Feb, 2017
- 10) Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, Hamanaka K, Kuwana M, Watanabe Y, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I: Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis.

- Neurology. 88 (5) : 493-500, Jan, 2017
- 11) Mukai M, Nagata E, Mizuma A, Yamano M, Sugaya K, Nishino I, Goto YI, Takizawa S: Adult-onset Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke (MELAS) -like Encephalopathy Diagnosed Based on the Complete Sequencing of Mitochondrial DNA Extracted from Biopsied Muscle without any Myopathic Changes. Intern Med. 56 (1) : 95-99, Jan, 2017
 - 12) Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I: Biallelic Mutations in *MYPN*, Encoding Myopalladin, Are Associated with Childhood-Onset, Slowly Progressive Nemaline Myopathy. Am J Hum Genet. 100 (1) : 169-178, Jan, 2017
 - 13) Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK, Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S: Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo novel mutation of the LAMP2 gene. Neuropathology. 36 (6) : 561-565, Dec, 2016
 - 14) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y: Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. Mol Genet Metab Rep. 9 (2016) : 98-105, Dec, 2016
 - 15) Lee JM, Noguchi S: Calcium Dyshomeostasis in Tubular Aggregate Myopathy. Int J Mol Sci. 17 (11) : E1952, Nov, 2016
 - 16) Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Higuchi I, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M: Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. Orphanet J Rare Dis. 11 (1) : 146, Nov, 2016
 - 17) Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, Uruha A, Watanabe Y, Suzuki S, Izumi S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I: HLA-DRB1 alleles in Immune-mediated necrotizing myopathy. Neurology. 87 (18) : 1954-1955, Nov, 2016
 - 18) 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: DNMT1L-related encephalopathy in infancy with Leigh syndrome-like phenotype and suppression-burst. Clin Genet. 90 (5) : 472-474, Nov, 2016
 - 19) Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T, Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N: Biallelic TBCD Mutations Cause Early-Onset Neurodegenerative Encephalopathy. Am J Hum Genet. 99 (4) : 950-961, Oct, 2016
 - 20) Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N,

- Nishino I: Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 87 (10) : 1038-1044, Oct, 2016
- 21) Termglinchan T, Hisamatsu S, Ohmori J, Suzumura H, Sumitomo N, Imataka G, Arisaka O, Murakami N, Minami N, Ishiyama A, Sasaki M, Goto YI, Noguchi S, Nonaka I, Mitsuhashi S, Nishino I: Novel TK2 mutations as a cause of delayed muscle maturation in mtDNA depletion syndrome. *Neurol Genet*. 2 (5) : e95, eCollection, Oct, 2016
 - 22) Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I: Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1. *Brain*. 139 (Pt 9) : e50, Sep, 2016
 - 23) Takayama K, Mitsuhashi S, Shin JY, Tanaka R, Fujii T, Tsuburaya R, Mukaida S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Japanese multiple epidermal growth factor 10 (MEGF10) myopathy with novel mutations: A phenotype-genotype correlation. *Neuromuscul Disord*. 26 (9) : 604-609, Sep, 2016
 - 24) Furuta M, Sumi-Akamaru H, Takahashi MP, Hayashi YK, Nishino I, Mochizuki H: An elderly-onset limb girdle muscular dystrophy type 1B (LGMD1B) with pseudo-hypertrophy of paraspinal muscles. *Neuromuscul Disord*. 26 (9) : 593-597, Sep, 2016
 - 25) Preethish-Kumar V, Pogoryelova O, Polavarapu K, Gayathri N, Seena V, Hudson J, Nishino I, Prasad C, Lochmuller H, Nalini A: Beevor's sign: a potential clinical marker for GNE myopathy. *Eur J Neurol*. 23 (8) : e46-8, Aug, 2016
 - 26) Uezumi A, Nakatani M, Ikemoto-Uezumi M, Yamamoto N, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Kasai T, Masuda S, Narita A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Fukada SI, Nishino I, Tsuchida K: Cell-Surface Protein Profiling Identifies Distinctive Markers of Progenitor Cells in Human Skeletal Muscle. *Stem Cell Reports*. 7 (2) : 263-278, Aug, 2016
 - 27) Matsubara S, Shimizu T, Komori T, Mori-Yoshimura M, Minami N, Hayashi YK: Nuclear inclusions mimicking poly (A) -binding protein nuclear 1 inclusions in a case of inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia with a novel mutation in the valosin-containing protein gene. *Neuromuscul Disord*. 26 (7) : 436-440, Jul, 2016
 - 28) Ikeda K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sonoo M, Suzuki S, Kondo Y, Nakamura H, Mitsuhashi K, Maeda MH, Shimizu J, Hayashi YK, Nishino I, Oya Y, Murata M: Chronic Myopathy Associated With Anti-Signal Recognition Particle Antibodies Can Be Misdiagnosed As Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 17(4): 197-206, Jun, 2016
 - 29) Okubo M, Minami N, Goto K, Goto YI, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I: Genetic diagnosis of Duchenne/ Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *J Hum Genet*. 61 (6) : 483-489, Jun, 2016
 - 30) Van den Boogaard ML, Lemmers RJ, Balog J, Wohlgemuth M, Auranen M, Mitsuhashi S, van der Vliet PJ, Straasheijm KR, van den Akker RF, Kriek M, Laurence-Bik ME, Raz V, van Ostaijen-Ten, Dam MM, Hansson KB, van der Kooi EL, Kiuru-Enari S, Udd B, van Tol MJ, Nishino I, Tawil R, Tapscott SJ, van Engelen BG, van der Maarel SM: Mutations in DNMT3B Modify Epigenetic Repression of the D4Z4 Repeat and the Penetrance of Facioscapulohumeral Dystrophy. *Am J Hum Genet*. 98 (5) : 1020-1029, May, 2016

- 31) Inoue T, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nishino I, Goto YI, Koga Y, Sakuta R: Pyruvate improved insulin secretion status in a mitochondrial diabetes mellitus patient. J Clin Endocrinol Metab. 101 (5) : 1924-1926, May, 2016
- 32) Narumi S, Natori T, Miyazawa H, Kato T, Yonezawa H, Nishino I, Nakamura M, Sano A, Terayama Y: Case of McLeod syndrome with a novel genetic mutation. Neurology and Clinical Neuroscience. 4 (3) : 115-117, May, 2016
- 33) Hamanaka K, Goto K, Arai M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Nishino I: Clinical, muscle pathological, and genetic features of Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy 2 (FSHD2) patients with *SMCHD1* mutations. Neuromuscul Disord. 26 (4-5) : 300-308, Apr-May, 2016
- 34) 山口智久, 松永晶子, 井川正道, 白藤法道, 西野一三, 濱野忠則: 免疫グロブリン大量療法が奏効した進行胃癌合併抗 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase 抗体陽性傍腫瘍性壊死性ミオパチーの 1 例. 臨床神経学.
- 35) 水野由輝郎, 森まどか, 岡本智子, 大矢 寧, 西野一三, 村田美穂: 免疫治療が効果的であった sporadic late onset nemalin myopathy の 2 例. 臨床神経学. 56 (9) : 605-611, Sep, 2016
- 36) 横山晶一郎, 小出彩香, 西野一三, 林由起子, 大木寛生, 三浦 大, 澁谷和彦: *ACTA1* 変異を伴うネマリンミオパチーに合併した肥大型心筋症の 1 例. 日本小児循環器学会雑誌. 32 (2) : 181-186, May, 2016

(2) 著書

- 1) 青木正志, 荒木信夫, 安藤哲朗, 池田昭夫, 犬塚 貴, 漆谷 真, 大原義朗, 大和田潔, 亀井 聡, 荻田典生, 國本雅也, 栗山 勝, 黒川雅己, 小池春樹, 古和久朋, 古和久典, 齊藤祐子, 下畑享良, 鈴木匡子, 園生雅弘, 高橋慎一, 竹川英宏, 武田克彦, 谷脇考恭, 玉岡 晃, 富本秀和, 豊島 至, 中島一郎, 永山正雄, 西野一三, 丹羽淳一, 橋本洋一郎, 馬場泰尚, 原 英夫, 平田幸一, 松井 真, 松田 実, 三井良之, 村井弘之, 村田顕也, 森田昭彦, 矢部一郎, 山下 徹, 芳川浩男: 神経内科 専門医試験問題 解答と解説. (編集: 日本神経学会), 南江堂, 東京, pp1-228, Mar, 2017
- 2) 杉江和馬, 西野一三: 自己貧食空胞性ミオパチーとオートファジー. Annual Review 神経 2017 (編集: 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原 聡, 川原信隆), 中外医学社, 東京, pp39-46, Jan, 2017
- 3) 西野一三: 筋生検. 神経内科 検査・処置マニュアル (編集: 阿部康二) 新興医学出版社, 東京, pp71-77, Apr, 2016
- 4) 大久保真理子, 西野一三: ミトコンドリア病. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 (編集: 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻 貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝) メジカルビュー社, 東京, pp599-602, Apr, 2016
- 5) 大久保真理子, 西野一三: 糖原病. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 (編集: 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻 貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝) メジカルビュー社, 東京, pp611-614, Apr, 2016

(3) 総説

- 1) 森まどか, 西野一三: GNE ミオパチー (縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー) - 患者レジスト

- リーと治験. 神経内科. 85 (6) : 639-645, Dec, 2016
- 2) 井上道雄, 西野一三: 特発性炎症性筋疾患の診断－筋病理から何が読み取れるか. BRAIN and NERVE－神経研究の進歩. 68 (12) : 1431-1441, Dec, 2016
 - 3) 石黒久美子, 西野一三: 筋ジストロフィーの臨床と治療の最前線. Medical Science Digest, 42 (13) : 12-14, Dec, 2016
 - 4) 森まどか, 西野一三: GNE ミオパチー (緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー) のシアル酸治療. 医学のあゆみ. 259 (1) : 29-35, Oct, 2016
 - 5) 三橋里美, 西野一三: 次世代シーケンサーによる筋疾患の診断. 医学のあゆみ. 259 (1) : 45-49, Oct, 2016

(4) その他

- 1) 西野一三: 難病新薬開発へ患者動く. 読売新聞 第 50725 号, 3.31, 2017
- 2) 漆葉章典, 西野一三: 皮膚筋炎の高感度バイオマーカー. 科学新聞 週刊第 3617 号, 2.10, 2017
- 3) 漆葉章典, 西野一三: 封入体筋炎に C 型肝炎ウイルス関係か. 読売新聞 夕刊第 50481 号, 8.3, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演, シンポジウム

- 1) Nishino I: Approach to Patients Suspected Myopathy. The 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium. Jakarta, Indonesia (Borobudur Hotel), 3.25, 2017 (3.23-3.27)
- 2) Nishino I: Muscle Biopsy in Neuromuscular Disease. 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium. Jakarta, Indonesia (Department of Neurology, Faculty of Medicine Universities, Indonesia/ Cipto Mangunkusumo Hospital), 3.24, 2017 (3.23-3.27)
- 3) Nishino I: How to Diagnose Muscle Disease. 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium. Jakarta, Indonesia (Department of Neurology, Faculty of Medicine Universities, Indonesia/ Cipto Mangunkusumo Hospital), 3.24, 2017 (3.23-3.27)
- 4) Noguchi S, Ogawa M, Malicdan MC, Nonaka I, Nishino I: Muscle Weakness and Fibrosis Due to Cell Autonomous and Non-cell Autonomous Events in Collagen VI Deficient Congenital Muscular Dystrophy. International Conference on Collagen VI Disorders, Virginia, USA (the Hilton Crystal City), 2.24, 2017(2.24-2.25)
- 5) Nishino I: Development of Therapy for GNE Myopathy. 3rd International Rare Diseases Research Consortium Conference. Paris, France (Conference Center University Pierre et Marie Curie), 2.8, 2017 (2.8-2.9)
- 6) Nishino I: Basic Approach to Muscle Diseases & Beyond. 16th INTERNATIONAL NEUROLOGY UPDATE. Karachi, Pakistan (Movenpick Hotel), 12.24, 2016 (12.22-12.25)
- 7) Nishino I: Approach to Neuromuscular Pathology. 16th INTERNATIONAL NEUROLOGY UPDATE. Karachi, Pakistan (Movenpick Hotel), 12.22, 2016 (12.22-12.25)
- 8) Nishino I: Pathology of IMNM- The Japan experience. 224th ENMC International

Workshop: Clinicopathological classification of immune-mediated necrotising myopathies. Naarden, Netherlands (NH Naarden Hotel), 10.14, 2016 (10.14-10.16)

- 9) Nishino I: Updates on Limb-Girdle Muscular Dystrophy. Malaysia-Japan Neuromuscular Meeting. Kuala Lumpur, Malaysia (University of Malaya), 8.23, 2016 (8.22-8.23)
- 10) Nishino I: Updates on inflammatory myopathy. Malaysia-Japan Neuromuscular Meeting. Kuala Lumpur, Malaysia (University of Malaya), 8.22, 2016 (8.22-8.23)
- 11) Nishino I: IMMUNE MEDIATED NECROTIZING MYOPATHY. 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology. Kuala Lumpur, Malaysia (Kuala Lumpur Convention Centre), 8.21, 2016 (8.18-8.21)
- 12) Kimura E, Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Takeuchi F, Nakamura H, Komaki H, Ogata K, Nishino I, Mitsuru K, Takeda S: CURRENT STATUS OF DYSTROPHINOPATHY NATIONAL REGISTRY IN JAPAN. 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology. Kuala Lumpur, Malaysia (Kuala Lumpur Convention Centre), 8.20, 2016 (8.18-8.21)
- 13) Nishino I: An Update on Inflammatory Myopathies. 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. 20th Taiwan Child Neurology Society Annual Meeting. Hsinchu, Taiwan (National Chiao Tung University), 5.29, 2016 (5.26-5.29)
- 14) Nishino I: GNE Myopathy (Distal Myopathy with Rimmed Vacuole or hIBM). 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. 20th Taiwan Child Neurology Society Annual Meeting. Hsinchu, Taiwan (National Chiao Tung University), 5.27, 2016 (5.26-5.29)
- 15) Nishino I: The Basics of Muscle Pathology and Beyond. 15th Asian and Oceanian Myology Center Annual Scientific Meeting 2016. 20th Taiwan Child Neurology Society Annual Meeting. Hsinchu, Taiwan (National Chiao Tung University), 5.26, 2016 (5.26-5.29)
- 16) 西野一三: 多発筋炎 vs. 多発性筋炎. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市 (神戸ポートピアホテル), 5.20, 2016 (5.18-5.21)
- 17) 西野一三: ポンペ病の概要. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市 (神戸国際会議場), 5.19, 2016 (5.18-5.21)
- 18) 西野一三: 筋病理の ABC. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市 (神戸国際会議場), 5.18, 2016 (5.18-5.21)

(2) 国際学会

- 1) Hamanaka K, Mitsuhashi S, Goto K, Arai M, Oda A, Noguchi S, Nishino I: FSHD1 carrying 5-10 D4Z4 repeats and FSHD2 are disease spectrum. FSH Society Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy [FSHD] 2016 International Research Consortium & Research Planning Meetings, Boston, USA (The Westin Copley Place Hotel), 11.5, 2016 (11.5-11.6)
- 2) Nishikawa A, Mitsuhashi S, Nishino I: Comprehensive screening for genetic diagnosis in large Japanese congenital myopathy cohort. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
- 3) Van der Maarel S, Van den Boogaard M, Lemmers R, Balog J, Mitsuhashi S, Kriek M, Wohlgemuth M, Van der Kooi E, Auranen M, Udd B, Van Tol M, Nishino I, Tawil R, Tapscott S, van Engelen B: Gene variants in SMCHD1 and DNMT3B modify the risk for

- FSHD. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
- 4) El Sherif R, Nishino I, Nonaka I, Zaitoon S: Clinical, muscle pathology and genetic features of GNE myopathy patients in Egypt; case report. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
 - 5) Zhu W, Mitsuhashi S, Yonekawa T, Noguchi S, Chai Yui Huei J, Nalini A, Preethish-Kumar V, Yamamoto M, Murakata K, Mori-Yoshimura M, Kamada S, Yahikozawa H, Karasawa M, Kimura S, Yamashita F, Nishino I: Alu-mediated copy number variants in GNE myopathy. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
 - 6) Miyakawa M, Cho A, Malicdan MC, Nishino I, Noguchi S: S-nitrosylation of muscle contractile proteins and metabolic enzymes causes muscle atrophy and weakness in GNE myopathy. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
 - 7) Lee JM, Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Koshimizu E, Matsumoto N, Noguchi S, Nishino I: The novel STIM1 mutation with tubular aggregate myopathy and its pathogenicity. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
 - 8) Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Genotype-phenotype correlation in VLCAD deficiency. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8)
 - 9) Okubo M, Minami N, Goto K, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I: Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)
 - 10) Iwabuchi E, Ishiyama A, Nakayama T, Kuru S, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Mori M, Oya Y, Nishino I, Sasaki M: IBIC-LG: Selectivity pattern of muscular MRI images in limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) 2A using database of skeletal muscular images. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)
 - 11) Kimura E, Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Takeuchi F, Nakamura H, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current status of dystrophinopathy national registry in Japan. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)
 - 12) Liang WC, Uruha A, Suzuki S, Komaki H, Zhu W, Watanabe Y, Nishikawa A, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Nishino I: Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase antibody. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)
 - 13) El Sherif R, Nishino I, Uruha A, Suzuki S: Myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies; diagnosis and management in Egyptian patients: Case report. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio

de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)

- 14) Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya R, Suzuki S, Nishino I: Diagnostic utility of MxA expression for dermatomyositis. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)
- 15) Ishiyama A, Shibuya I, Motohashi Y, Takeshita E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Signal abnormalities of muscle and fascia in muscular MRI imaging at pretreatment stage in children with juvenile dermatomyositis. 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.5, 2016 (10.4-10.8)

(3) 一般学会

- 1) 野口 悟: ジストロフィン-結合糖タンパク質複合体研究の最近の展開. 第2回日本筋学会学術集会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 8.5, 2016 (8.5-8.6)
- 2) 藤田 諒, 三橋里美, 西野一三, 小野悠介: Zmynd17 controls systemic metabolic homeostasis through mitochondrial maintenance in muscle. 第2回日本筋学会学術集会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 8.5, 2016 (8.5-8.6)
- 3) 濱中耕平, 後藤加奈子, 荒井麻美, 小田あゆみ, 野口 悟, 三橋里美, 西野一三: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型における *SMCHD1* 遺伝子変異の同定. 第2回日本筋学会学術集会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 8.5, 2016 (8.5-8.6)
- 4) 宮川美保, Cho A, Malicdan MC, 西野一三, 野口 悟: GNE ミオパチーにおける筋収縮関連タンパク質及び代謝酵素の S- ニトロシル化増加と NAC によるその軽減効果. 第2回日本筋学会学術集会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 8.5, 2016 (8.5-8.6)
- 5) Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy (LSM). 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.4, 2016 (6.3-6.5)
- 6) 大久保真理子, 南 成祐, 後藤加奈子, 後藤雄一, 野口 悟, 三橋里美, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた *DMD* 遺伝子解析. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.4, 2016 (6.3-6.5)
- 7) 伊藤昌弘, 玉木久光, 立岡祐司, 西野一三, 後藤雄一, 春日悠岐, 川口忠恭: ミトコンドリア DNA324G>A 遺伝子変異を認めたミトコンドリア脳筋症の1女児例. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.3, 2016 (6.3-6.5)
- 8) 向田壮一, 鈴木理恵, 糸見世子, 三橋里美, 高山和子, 西野一三, 白石一浩: 全エクソーム解析により MEGF10 myopathy と診断された一例. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.3, 2016 (6.3-6.5)
- 9) 石山昭彦, 遠藤ゆかり, 斎藤義朗, 中川栄二, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 佐藤典子, 後藤雄一, 西野一三: 鉄硫黄アッセムプリング調節因子である IBA57 遺伝子は progressive cavitating leukoencephalopathy をひきおこす. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.3, 2016 (6.3-6.5)
- 10) 堀いくみ, 宮 冬樹, 中島光子, 大友孝信, 根岸 豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 西野一三, 金村米博, 吉森 保, 松本直通, 小崎健次郎, 齋藤伸治: Vici 症候群 9 例の臨床的および遺伝学的検討. 第58回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.3, 2016

(6.3-6.5)

- 11) 板橋 尚, 井上 健, 大谷良子, 村上信行, 作田亮一, 西野一三: 抗 HMGR 抗体陽性筋症の小児例. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 新宿区 (京王プラザホテル), 6.3, 2016 (6.3-6.5)
- 12) 西川敦子, 三橋里美, 西野一三: 先天性ミオパチーにおける既知既存原因遺伝子の検出頻度. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市 (神戸国際展示場), 5.18, 2016 (5.18-5.21)
- 13) 水野由輝郎, 森まどか, 吉田寿美子, 南 成祐, 服部功太郎, 大矢 寧, 小牧宏文, 大町佳永, 藤井 猛, 竹下絵里, 関口正幸, 西野一三, 村田美穂: ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市 (神戸国際展示場), 5.18, 2016 (5.18-5.21)

(4) その他 (研究成果発表会, 研究所発表会)

- 1) 大久保真理子, 西川敦子, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた遺伝性筋疾患の診断. 平成 28 年度 第 38 回国立精神・神経医療研究センター神経研究所発表会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2.28, 2017 (2.28-3.1)
- 2) 宮川美保, Cho A, Malicdan MC, 西野一三, 野口 悟: GNE ミオパチーにおける筋収縮関連タンパク質及び代謝酵素の S-ニトロシル化増加と NAC によるその軽減効果. 平成 28 年度 第 38 回 国立精神・神経医療研究センター神経研究所発表会, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2.28, 2017 (2.28-3.1)

3. 班会議発表

- 1) 西野一三, Zhu W: GNE 遺伝子の CNV 解析. 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」 (研究代表者: 青木正志) 平成 28 年度班会議, 仙台市 (東北大学) 2.17, 2017
- 2) 森まどか, 石山昭彦, 高橋正紀, 中村治雅, 西野一三, 小牧宏文, 川井 充, 武田伸一: Remudy 患者登録の現状と本研究の概要. 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 28 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター) 2.13, 2017
- 3) 高橋俊明, 鈴木直輝, 井泉瑠美子, 八木沼智香子, 小野洋也, 島倉奈緒子, 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, 三橋里美, 西野一三: 日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子検索への次世代シーケンサーの活用. 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 28 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター) 2.13, 2017
- 4) 野口 悟, 宮川美保, 小川 恵, 西野一三: 遺伝性筋疾患の病態解明と治療法の開発 - 優性遺伝型コラーゲン VI 欠損症のモデルマウスと治療法開発 -. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」 (主任研究者: 武田伸一) 平成 28 年度班会議, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター) 12.7, 2016 (12.7-12.8)
- 5) 西野一三: 次世代シーケンサーを用いた肢帯型筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明と診断・治療法開発 (顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの遺伝学的原因の解明). 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 「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28年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)12.6, 2016 (12.5-12.6)
- 6) 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. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)12.6, 2016 (12.5-12.6)
 - 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：筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療法開発研究. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)12.6, 2016 (12.5-12.6)
 - 8) 岩渕恵美, 石山昭彦, 中山貴博, 久留 聡, 竹下絵里, 本橋裕子, 小牧宏文, 森まどか, 大矢 寧, 西野一三, 佐々木征行：LGMD2Aにおける骨格筋画像の検討～骨格筋画像データを用いて～. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，千代田区(JA 共済ビル)11.25, 2016 (11.25-11.26)
 - 9) 南 成祐, 村山久美子, 後藤加奈子, 久禮友里子, 西野一三：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 -カルパインパチーの遺伝子変異について-. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，千代田区(JA 共済ビル)11.24, 2016 (11.24-11.25)
 - 10) 大久保真理子, 石黒久美子, 金子加奈子, 久禮友里子, 西野一三：遺伝子解析部門におけるDMD 遺伝子解析結果 ～3年間のまとめと今後の展望～. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，千代田区(JA 共済ビル)11.24, 2016 (11.24-11.25)
 - 11) 水野由輝郎, 吉田寿美子, 竹内芙実, 西野一三, 米本直裕, 村田美穂, 高橋祐二, 木村 円：Becker型筋ジストロフィーアンケート結果のまとめ -BMD患者の就学や就労についての現状と問題-. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，千代田区(JA 共済ビル)11.24, 2016 (11.24-11.25)
 - 12) 小林庸子, 瀬川和彦, 木村 円, 西野一三, 村田美穂, 高橋祐二, 森まどか：GNE ミオパチー自然歴長期観察結果. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度班会議，千代田区(JA 共済ビル)11.24, 2016 (11.24-11.25)

V. 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) 「希少難治性筋疾患におけるオートファジーを介した蛋白分解機構と病態機序の解明」(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) 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)
- 5) 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「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(分担研究者：野口)
- 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「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：西野，三橋)
- 7) 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)
- 8) 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「細管集合体ミオパチーの臨床情報解析とモデルマウスでの病態解析並びに治療法開発」(研究代表者：野口)(研究分担者：西野)
- 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「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)
- 10) 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)
- 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「希少難治性疾患克服のための「生きたレジストリ」の設計と構築」(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「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」(研究分担者：西野)
- 13) 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)
- 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「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)
- 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「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」(研究分担者：西野)

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。

参加している主な研究プロジェクトとしては、ゲノム医療実現化プロジェクト関連、バイオリソースを用いた研究、AMED 難治性疾患実用化研究事業などである。

さらに、後藤は、平成26年4月に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，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、全エクソーム解析を用いた新たな診断システムの開発とともに、新規の原因遺伝子の同定作業を継続している。またH22年度から始まったCREST研究（研究代表者：吉田稔理化学研究所ケミカルゲノミクスチームリーダー）におけるiPS細胞研究を継続し、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報告した。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、本年度は、*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、論文を発表した。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130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，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。AMED ゲノム医療実現プラットフォーム事業として理化学研究所と協力して、全ゲノムシーケンス解析技術の臨床応用に関する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。現在多施設共同研究（東京大学医学部附属病院，埼玉県立小児医療センター，青梅市立総合病院，帝京大学医学部附属病院，小児総合医療センター）を開始した。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。また難治性てんかんをきたす限局性大脳皮質異形成と片側巨脳症 54 例について，PI3K-AKT-mTOR 系のターゲットシーケンス解析を行ない，脳病変固有の体細胞変異をみつけた。この遺伝子変異ベクターを作成して，機能解析と発現解析により脳形成障害の再現性を明らかにした。この成果をまとめ，論文発表を行った

6) 精神・神経疾患の遺伝カウンセリングに関する研究

担当者：後藤雄一，竹下絵里（併任），杉本立夏（併任）

病院遺伝カウンセリング室の運営をしながら，具体的な遺伝カウンセリングに対応した研究と研修を行っている。お茶の水女子大学，川崎医療福祉大学から実習生を受け入れた。また，遺伝勉強会（毎週月曜），遺伝カウンセリングセミナー（年 1 回）を実施し，センター内外から参加者を得た。

Ⅲ. 社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は，ミトコンドリア病患者家族の会の顧問をしており，また 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（ミトコンドリア病）」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。また，井上は福島県での震災支援こころケア活動を継続している。

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) Dai H, Goto Y, Itoh M: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction. *Am J Pathol.* 187 (2): 390-400, 2017
- 2) Nishikura N, Takano T, Ryuji F, Yoshioka S, Maruo Y, Takeuchi Y, Tamura K, Sakakibara T, Ito M: Remitted epilepsy with dysembryoplastic neuroepithelial tumor involving the thalamus. *Pediatr Int.* 58: 496-500, 2016
- 3) Fujita A, Waga C, Hachiya Y, Kurihara E, Kumada S, Takeshita E, Nakagawa E, Inoue K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Goto Y, Miyake N, Matsumoto N. Different X-linked KDM5C mutations in affected male siblings: is maternal reversion error involved? *Clin Genet* 90(3): 276-281, 2016 Sep
- 4) 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.* 90: 472-474, 2016
- 5) Shimojima K, Maruyama K, Kikuchi M, Imai A, Inoue K, Yamamoto T: Novel SLC16A2 mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 5; 214-217, 2016
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Hatakeyama H, Goto Y: Respiratory chain complex disorganization impairs mitochondrial and cellular integrity: Phenotypic variation in cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Pathol* 187(1): 110-121, 2017
- 9) Ling F, Niu R, Hatakeyama H, Goto Y, Shibata T, Yoshida M: Reactive oxygen species stimulate mitochondrial allele segregation toward homoplasmy in human cells. *Mol Biol*

Cell 27(10): 1684-1693, 2016

- 10) Kubota K, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Akatsuka S, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: The long-term health impact and potential predictors of cardiopulmonary arrest in patients with childhood-onset psychomotor impairments. Brain Dev. 38(4):392-8, 2016
- 11) Yokota M, Hatakeyama H, Ono Y, Kanazawa M, Goto Y: Mitochondrial respiratory dysfunction disturbs neuronal and cardiac lineage-commitment of human iPSCs. Cell Death Dis 8(1): e2551, 2017

(2) 著書

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 「特集 慢性疾患児の一生を診る」小児内科増刊号, 東京医学社, 東京, pp. 1527-1529, 2016 Jul
- 2) 後藤雄一: Kearns-Bayre 症候群. 「小児の症候群」小児科診療 2016 年増刊号, 診断と治療社, 東京, pp.102, 2016 Apr
- 3) 井上 健: 第9章 集団における遺伝学的多様性 「トンプソン&トンプソン 遺伝医学 第2版」(編集) R.L. Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard (監訳) 福嶋義光 メディカル・サイエンス・インターナショナル p181-198, 2016
- 4) 畠山英之: 疾患モデル iPS 細胞を活用したミトコンドリア病研究. 医学のあゆみ「特集: ミトコンドリア研究 UPDATE」260(1): 80-84, 2017
- 5) 三牧正和: 呼吸鎖複合体 I アセンブリー機構とミトコンドリア病. 医学のあゆみ 第1土曜特集 ミトコンドリア研究 UPDATE, 医歯薬出版株式会社, Vol.260, No.1 pp49-54.1, 2017
- 6) 三牧正和: ミトコンドリア病診療マニュアル編集委員会: ミトコンドリア病診療マニュアル 2017 (編集: 日本ミトコンドリア学会), 診断と治療社治療社, 12, 2016
- 7) 三牧正和: MELAS 症候群. 小児科診療増刊号 小児の症候群, 診断と治療社, pp108.4, 2016

(3) 総説

- 1) 後藤雄一: ミトコンドリア病の病因研究の現状, 特集ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ 260 (1): 63-66, 2017 Jan
- 2) 後藤雄一: ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題. 特集ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ 260 (1): 123-127, 2017 Jan
- 3) 伊藤雅之: レット症候群の病態と診断基準. 新薬と臨牀. 65(8): 1094 -1098, 2016
- 4) 伊藤雅之: Joubert 症候群関連疾患. 小児の症候群. 小児科診療 (増刊). 79(Suppl): 101, 2016
- 5) Inoue K: Cellular pathology of Pelizaeus-Merzbacher disease involving chaperones associated with endoplasmic reticulum stress. Front. Mol. Biosci. 4: 7, 2017
- 6) Inoue K: Brain atrophy in Pelizaeus-Merzbacher disease. Dev Med Child Neurol. 58(7): 653, 2016
- 7) 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. 18(1): 9-14, 2016
- 8) 杉本立夏: ミトコンドリア病の遺伝カウンセリング. 特集ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ. 260(1): 117-122, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Goto Y : Overview - mtDNA medicine, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), Tokyo, 10.31, 2016
- 2) Itoh M: For Advance of Curative Treatments of Rett Syndrome. The Tokyo Satellite Meeting of Rett Syndrome. Tokyo, Japan, 25 March, 2017.
- 3) Itoh M: Establishment of Japanese Rett Syndrome Database. The International Symposium of Rett Syndrome 2017 in KOBE. Kobe, Japan, 18-19 March, 2017.
- 4) 伊藤雅之. てんかんの病理. 第40回日本てんかん外科学会 / 第56回日本定位・機能神経外科学会. 合同教育セミナー. 大阪. 平成29年1月27日.
- 5) Hatakeyama H: iPSC-based modeling of mitochondrial diseases toward drug discovery. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, 10.30-11.1, 2016
- 6) 三牧正和: 第58回日本小児神経学会学術集会教育講演, 「小児神経科医が知っておくべきミトコンドリア病の多様性」, 6, 2016

(2) 国際学会

- 1) Itoh M, Saikusa T, Tanioka T, Ikenaga T, Hirayama, Nabatame S, Matsuishi T: A Study of *MECP2* Mutations and Locomotion Ability: Consideration from Japanese Rett Syndrome Database. The 50th Anniversary of the First Publication on Rett Syndrome (RTT50.1). Vienna, Austria, September 19, 2016.
- 2) Inoue K, Li H, Mangalika P.R., Nishizawa A, Saya H, Goto Y: Impaired ER-Golgi trafficking as a novel therapeutic target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2016. Vancouver, Canada (The Vancouver Convention Centre), 10.18-22, 2016
- 3) Inoue K, Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T: Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlying the complex phenotypes of PCWH. 21st Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. Juan les Pins, France (Palais des Congres d' Antibes).5.11-14, 2016
- 4) Inoue K, Li H, Mangalika P.R., Nishizawa A, Numata Y, Nakamura S, Morimura T, Saya H, Goto Y: ER-Golgi transport may serve as a novel drug target for Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 amino acid substitutions. 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan (Kyoto International Conference Center).4.3-7, 2016
- 5) Ling F, Niu R, Hatakeyama H, Goto Y, Shibata T, Yoshida M: An oxidative stress-stimulated mechanism for human mitochondrial alleles. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, 10.30-11.1, 2016

(3) 一般学会

- 1) 久保健一郎, 出口貴美子, 北澤彩子, 石井一裕, シン・ミンギョン, 高嶋幸男, 中山雅弘, 伊藤雅之, 井上健, 仲嶋一範: 超早産児脳障害のモデルマウス脳における組織構築の解析. 第122

回日本解剖学会総会，長崎（長崎大学坂本キャンパス）3.29, 2017 (3.28-3.30)

- 2) 出口貴美子，井上健：ADHD 患者の家族ケア：多職種連携の重要性．第 34 回日本小児心身医学会学術集会，長崎（長崎ブリックホール）9.9-11, 2016
- 3) 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：新規細胞病態を標的とした Pelizaeus-Merzbacher 病の治療薬の探索．第 58 回日本小児神経学会，東京（京王プラザホテル）6.3, 2016 (6.3-6.5)
- 4) 石山昭彦，遠藤ゆかり，斎藤義朗，中川栄二，小牧宏文，須貝研司，佐々木征行，佐藤典子，後藤雄一，西野一三：鉄硫黄アッセンブリング調節因子である IBA57 遺伝子は progressive cavitating leukoencephalopathy をひきおこす．第 58 回日本小児神経学会学術集会，東京（京王プラザホテル），6.3,2016(6.3-6.5)
- 5) 井上道雄，馬場信平，石山昭彦，竹下絵里，本橋裕子，齋藤貴志，小牧宏文，中川栄二，須貝研司，佐々木征行：MECP2 重複症候群 7 例における頭部画像，誘発電位検査所見の特徴．第 58 回日本小児神経学会学術集会，東京（京王プラザホテル），6.4,2016(6.3-6.5)

(4) その他

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病とはどんな病気？ - 難病研究班の活動と目標 -，市民公開講座 - ミトコンドリア病を知る，札幌，11.19, 2016
- 2) 後藤雄一：ミトコンドリア病，第 7 回遺伝カウンセリング研修会，札幌，7.17, 2016
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究の現況，ミトコンドリア病患者家族の会 2016 年大阪勉強会，大阪，7.2, 2016
- 4) 後藤雄一：エナジーメタボリズムとミトコンドリア病，ゲノム創薬・医療フォーラム第 5 回懇話会，東京，4.26, 2016
- 5) 畠山英之：iPSC-based modeling of mitochondrial diseases toward drug discovery: An update. 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 28 年度骨格筋領域カンファレンス，東京，2.20, 2016
- 6) 三牧正和：第 54 回医学系倫理審査委員会連絡会議，埼玉，ミトコンドリア DNA 異常によるミトコンドリア病をめぐる倫理的課題，12, 2016

3. 班会議発表

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア病研究のトピックスー iPS 細胞と生殖補助医療ー．日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」（主任研究者：砂田芳秀），平成 28 年度班会議，東京（丸ビルホール&コンフェレンススクエア）3.4, 2017
- 2) 杉本立夏，井上健，後藤雄一：当院における発症前診断実施者の精神科受診の検討．国立精神・神経医療研究センター「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」（27-4）（主任研究者：村田美穂），東京（国立精神・神経医療研究センター），11.18, 2016
- 3) 後藤雄一：ミトコンドリア研究班（政策研究事業）の活動概要．診断基準．レジストリー．まとめと今後の活動．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」（主任研究者：後藤雄一），平成 28 年度（AMED 実用化研究班との）合同班会議，東京（国際フォーラム），10.29, 2016
- 4) 後藤雄一：神経・筋疾患及び知的障害の対するゲノム医療実施基盤の研究．日本医療研究開発

- 機構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)，東京(国立がん研究センター)，平成28年度班会議，8.29, 2016
- 5) 後藤雄一：神経・筋疾患における希少・未診断患者への診断提供体制の構築と実践。日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「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研究」(主任研究者：松原洋一)，平成28年度第1回班会議，東京(フクラシア東京ステーション)，8.5, 2016
 - 6) 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」(主任研究者：伊藤雅之)平成28年度班会議，東京，12.13, 2016
 - 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」(28-4)(主任研究者：中川栄二)平成28年度班会議，小平，11.29, 2016
 - 8) 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」(主任研究者：伊藤雅之)平成28年度班会議，東京，6.21, 2016
 - 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28年度班会議，東京，6.15, 2016
 - 10) 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(28-4)「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28年度班会議，小平，6.14, 2016
 - 11) 井上健：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。日本医療研究開発機構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」(主任研究者：井上健)，平成28年度班会議，東京(東京女子医科大学)1.9, 2017
 - 12) 北澤彩子，井上健：国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患開発費(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)平成28年度班会議，東京(都市センターホテル)12.12, 2016
 - 13) 井上健：Pelizaeus-Merzbacher病の臨床・MRI画像所見とPLP1変異の関連。国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患開発費(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」(主任研究者：佐々木征行)，平成28年度班会議，小平市(国立精神・神経医療研究センター)11.27, 2016
 - 14) 中川栄二：発達障害を伴う小児てんかんの臨床病態の解明。国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度 第二回班会議。小平市(国立精神・神経医療研究センター)，11.27, 2016
 - 15) 中川栄二：発達障害を伴う小児てんかんの臨床病態の解明。国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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28年度 第一回班会議。小平

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化研究事業「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」(研究代表者:砂田芳秀) 分担研究者:後藤雄一
- 2) 日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化研究事業「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」(研究代表者:水澤英洋) 分担研究者:後藤雄一
- 3) 日本医療研究開発機構研究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:西野一三) 分担研究者:後藤雄一
- 4) 日本医療研究開発機構研究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」(研究代表者:武田伸一) 分担研究者:後藤雄一
- 5) 日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化研究事業「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研究」(研究代表者:松原洋一) 分担研究者:後藤雄一
- 6) 日本医療研究開発機構研究費ゲノム医療実用化研究事業「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」(研究代表者:中釜斉) 分担研究者:後藤雄一
- 7) 日本医療研究開発機構研究費ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「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:後藤雄一)
- 8) 日本医療研究開発機構研究費ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究」(研究代表者:筈田泰誠) 分担研究者:後藤雄一
- 9) 日本医療研究開発機構研究費臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築」(研究代表者:加藤規弘) 分担研究者:後藤雄一
- 10) 日本医療研究開発機構研究費難治性疾患実用化研究事業「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)
- 11) 日本医療研究開発機構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」(主任研究者:井上健)
- 12) 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:後藤雄一)
- 13) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症の調査研究」(研究代表者:筒井尚之) 分担研究者:後藤雄一
- 14) 1 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」(研究代表者:伊藤雅之)
- 15) 厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患の診断・治療・研究システムの構築」(研究代表者:小坂仁) 分担研究者:井上健
- 16) 科学研究費基盤研究 B「先天性大脳白質形成不全症の新規細胞病態:ER-Golgi 体輸送障害」(研究代表者:井上健)
- 17) 科学研究費基盤研究 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」 分担研究者:

井上健

- 18) 科学研究費助成事業若手研究 (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:北澤彩子)
- 19) 精神・神経研究開発費「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」(主任研究者:後藤雄一)
- 20) 精神・神経研究開発費「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) 分担研究者:後藤雄一
- 21) 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), 分担:伊藤雅之
- 22) 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) 分担:伊藤雅之
- 23) 精神・神経疾患研究委託費「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」(主任研究者:星野幹雄) 分担:井上健
- 24) 精神・神経疾患研究委託費「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」 分担研究者:井上健

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

疾病研究第三部は、統合失調症や躁うつ病などの機能性精神疾患を中心に、主として生物学的研究を行い、新しい診断・治療法の開発することを目指している。本研究部は、バイオマーカー研究や高次脳機能検査を中心としたヒトを被験者とする臨床研究に加えて、動物実験、細胞生物学的手法による基礎的研究により、疾患モデル動物の確立や細胞レベルの機能解析を行っている。それによって、精神疾患の分子基盤を解明し、診断・治療・予防法の開発に有用な分子の同定とその活用法について研究している。本年度の研究員の構成は以下の通りである。

| | |
|-------------|---|
| (部長) | 功刀浩 |
| (室長) | 服部功太郎, 太田深秀, 惣谷和広 |
| (流動研究員) | 小川眞太郎, 小倉淳, 大橋一徳, 鈴木仁美 |
| (外来研究員) | Tikhonova Maria Alexandrovna(～8.31) 宮川友子(4.1～) |
| (科研費研究員) | 石田一希, 古賀賀恵, 千葉秀一(4.1～), 土嶺章子(4.1～), 吉村 文(～3.31), 相澤恵美子(～3.31) |
| (客員研究員) | 尾関祐二, 古田都, 篠山大明, 沼川忠広, 安達直樹, 佐藤隆 高橋琢哉(2.1～), 實木亨(2.1～), 宮崎智之(2.1～) |
| (兼任研究員) | 三島和夫, 堀弘明 |
| (科研費研究補助員) | 松尾淳子, 吉田冬子, 平石萌子, 朽木友紀恵(～3.31), 飯島貴美子(～3.31), 筒井紀子(4.1～7.31), 飯田純子(4.1～) |
| (センター事務助手) | 五十嵐愁子 |
| (研究生/研究見習生) | 寺石俊也(4.1～), 秀瀬真輔, 二宮碧(～3.31), 加藤美恵, 小川麻美, 若林千里, Yoon Hyung Shin, 石渡小百合, 渡邊健太郎, 土本揺子, 田川杏那(4.1～3.31), 芹澤舞桜(～3.31), 小坂凜(～3.31), 増田悠斗(～3.31), 渡邊彩歌(～3.31), 矢作拓也(～3.31), 萩原健斗(8.1～), 山田理沙(8.1～), 五味千帆(10.1～), 石井敬(1.1～), 鴨田卓巳(2.1～), 中齋美咲(2.1～), 祢津晶子(2.1～), 阿部弘基(2.1～), 柴田裕介(2.1～), 池田千夏(2.1～), 勝野友貴(2.1～) |

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)

機能性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。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や脳脊髄液中の分子、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4000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、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 900 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。ウェ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、プロテオミクスで網羅的に定量した脳脊髄液中のタンパク濃度を規定する遺伝子をゲノムワイドに明らかにした論文 (Hum Mol Genet, 2017)、脳脊髄液中の神経接着因子 (NCAM) が精神疾患で低下していることを示した論文 (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017)、統合失調症死後脳のメタボローム解析 (Schizophr Res, 2016)、九州大学などと共同で血液のメタボローム解析によるうつ病の症状予測に関する論文 (PLoS One, 2016)、世界最大級のサンプル数で解析した統合失調症やうつ病のプレパルス抑制テストに関する論文 (J Psychiatr Res, 2016; J Affect Disord, 2017)、アクチグラフによる気分障害の活動・睡眠に関する報告 (J Psychiatr Res, 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、精神疾患における海馬のサブフィールドに関する研究 (Psychiatry Res, 2017) などが出版された。

2) 精神疾患の遺伝子解析研究

精神疾患やその中間表現型のリスク遺伝子を見出すために、SNPs 解析を行っている。今年度は、BMI を規定する SNPs のいくつかが精神疾患や認知機能と関連することを示した論文 (Acta Neuropsychiatr, 2016) が出版された。DNA を他施設に供与し、それによる共同研究の成果も挙げられている (Mol Psychiatry, 2017 ほか)。

3) 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（これまでに総計およそ 700 人：古賀研究員）、精神疾患における栄養学的問題について検討している。腸内細菌の役割に関する検討も行っており、うつ病患者の腸内フローラを解析し善玉菌 (Bifidobacterium + Lactobacillus) が少ないことを明らかにした論文が出版された (J Affect Disord, 2016)。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、ケトン食が一般高齢者の認知機能を高めることを明らかにした論文 (Psychopharmacology, 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 がうつ病患者の不安・抑うつ症状、認知機能や睡眠障害を改善する可能性を示した論文 (Acta Neuropsychiatr, 2016)、アスパラガスの抽出液の神経保護効果に関する論文 (Neuroscience, 2016) が出版された。上記の腸内フローラに関する論文やケトン食に関する論文は、新聞などのメディアに多数取り上げられた。

4) 動物モデル

統合失調症や気分障害では、遺伝的要因だけでなく、養育環境やストレスが発症に重要な役割を果たす。そこで、マウスやラットの飼育環境（ストレス）による行動への影響や中枢神経の可塑性に対する影響をみるために、行動解析と分子生物学的解析を行っている。精神疾患感受性遺伝子の遺伝子改変マウスに関する行動解析や新しい向精神薬の薬理行動学的検討も行っている。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、エクソソームのマーカーを蛍光標識した遺伝子

改変ラットの作成に関する論文 (Sci Rep, 2016) が主な成果である。

5) 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、精神疾患との関連が示唆される microRNA132 の解析 (Neurochem Int, 2016)、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化を抑制するメカニズムに関する論文 (Neurosci Res, 2016) などが主な成果である。

III. 社会的活動

1) 行政等への貢献

バイオバンクの国際標準 (ISO_TC276/WG2) の作成に参加した。国内委員会約 20 回、国際会議 2 回等 (服部)。

2) 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)。

3) 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, 惣谷), 学位審査
- 3) 山梨大学連携大学院として大学院生の指導, 学位審査 (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, 惣谷)

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Jalsrai A, Numakawa T, Kunugi H, Dieterich DC, Becker A: The neuroprotective effects and possible mechanism of action of a methanol extract from *Asparagus cochinchinensis*: In vitro and in vivo studies. *Neuroscience*, 13 (322): 452-463, 2016
- 2) 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
- 3) Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto YI, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D, Kanba S: Plasma Metabolites Predict Severity of Depression and Suicidal Ideation in Psychiatric Patients-A Multicenter Pilot Analysis. *PLoS One*, 11 (12): e0165267, 2016
- 4) Yoshimura A, Kawamata M, Yoshioka Y, Katsuda T, Kikuchi H, Nagai Y, Adachi N, Numakawa T, Kunugi H, Ochiya T, Tamai Y.: Generation of a novel transgenic rat model for tracing extracellular vesicles in body fluids. *Sci Rep*, 6 : 31172, 2016

- 5) Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, Noda T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H: Effects of chronic l-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta Neuropsychiatr*, 2017 Apr;29(2):72-79. Epub 2016 Jul 11.
- 6) Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, Koga N, Hattori K, Kunugi H: Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder.. *J Affect Disord*, 202: 254-257, 2016
- 7) Matsuo J, Ota M, Hori H, Hidese S, Teraishi T, Ishida I, Hiraishi M, Kunugi H: A large single ethnicity study of prepulse inhibition in schizophrenia: Separate analysis by sex focusing on effect of symptoms. *J Psychiatr Res*, 82: 155-162, 2016
- 8) Ota M, Matsuo J, Ishida I, Hattori K, Teraishi T, Tonouchi H, Ashida K, Takahashi T, Kunugi H: Effect of a ketogenic meal on cognitive function in elderly adults: potential for cognitive enhancement. *Psychopharmacology (Berl)*, 233 (21-22): 3797-3820, 2016
- 9) Ota M, Hori H, Sato N, Yoshida F, Hattori K, Teraishi T, Kunugi H: Effects of ankyrin 3 gene risk variants on brain structures in patients with bipolar disorder and healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 (11): 498-506, 2016
- 10) Ota M, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Maikusa N, Matsuda H, Hattori K, Kunugi H: Structural differences in hippocampal subfields among schizophrenia patients, major depressive disorder patients, and healthy subjects. *Psychiatry Res*, 259: 54-59, 2017
- 11) Odaka H, Numakawa T, Yoshimura A, Nakajima S, Adachi N, Ooshima Y, Inoue T, Kunugi H.: Chronic glucocorticoid exposure suppressed the differentiation and survival of embryonic neural stem/progenitor cells: Possible involvement of ERK and PI3K/Akt signaling in the neuronal differentiation. *Neurosci Res*, 113: 28-36, 2016
- 12) 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
- 13) Matsuo J, Ota M, Hidese S, Hori H, Teraishi T, Ishida I, Hiraishi M, Kunugi H.: Sexually dimorphic deficits of prepulse inhibition in patients with major depressive disorder and their relationship to symptoms: A large single ethnicity study. *J Affect Disord*, 211 : 75-82, 2017
- 14) Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Noda T, Yoshida S, Teraishi T, Hori H, Ota M, Kunugi H.: Cerebrospinal fluid neural cell adhesion molecule levels and their correlation with clinical variables in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76: 12-18, 2017
- 15) Sasayama D, Hattori K, Ogawa S, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Kunugi H.: Genome-wide quantitative trait loci mapping of the human cerebrospinal fluid proteome. *Hum Mol Genet*, 26(1): 44-51, 2017
- 16) Ninomiya-Baba M, Matsuo J, Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Ota M, Hattori K, Noda T, Ishida I, Shibata S, Kunugi H: Association of body mass index-related single nucleotide polymorphisms with psychiatric disease and memory performance in a Japanese population. *Acta Neuropsychiatr* : 2016 Dec 7:1-10. [Epub ahead of print]
- 17) Fujii T, Hattori K, Miyakawa T, Ohashi Y, Sato H, Kunugi H: Metabolic profile alterations

- in the postmortem brains of patients with schizophrenia using capillary electrophoresis-mass spectrometry.. *Schizophr Res*, 2016 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 18) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N.: A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2017 Jan 24. [Epub ahead of print]
 - 19) Sone D, Ota M, Yokoyama K, Sumida K, Kimura Y, Imabayashi E, Matsuda H, Sato N.: Noninvasive evaluation of the correlation between regional cerebral blood flow and intraventricular brain temperature in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 34 (4): 451-454, 2016
 - 20) Sumida K, Sato N, Ota M, Sakai K, Sone D, Yokoyama K, Kimura Y, Maikusa N, Imabayashi E, Matsuda H, Kunimatsu A, Ohtomo K: Intraventricular temperature measured by diffusion-weighted imaging compared with brain parenchymal temperature measured by MRS in vivo. *NMR Biomed*, 29 (7): 890-895, 2016
 - 21) Sone D, Sato N, Maikusa N, Ota M, Sumida K, Yokoyama K, Kimura Y, Imabayashi E, Watanabe Y, Watanabe M, Okazaki M, Onuma T, Matsuda H: Automated subfield volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *Neuroimage Clin*, 12 : 57-64, 2016
 - 22) Sone D, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N: Graph Theoretical Analysis of Structural Neuroimaging in Temporal Lobe Epilepsy with and without Psychosis. *PLoS One*, 11 (7): e0158728-, 2016
 - 23) Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N, Matsuda H: White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement: Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects. *Epilepsy Res*, 127 : 221-228, 2016
 - 24) Sone D, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, Imabayashi E, Watanabe M, Watanabe Y, Okazaki M, Sato N.: Impaired cerebral blood flow networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: A graph theoretical approach. *Epilepsy Behav*, 62 : 239-245, 2016
 - 25) Sone D, Watanabe M, Ota M, Kimura Y, Sugiyama A, Maekawa T, Okura M, Enokizono M, Imabayashi E, Sato N, Matsuda H.: Thalamic hypoperfusion and disrupted cerebral blood flow networks in idiopathic generalized epilepsy: Arterial spin labeling and graph theoretical analysis. *Epilepsy Res*, 129 : 95-100, 2017
 - 26) Kuroki N, Kashiwagi H, Ota M, Ishikawa M, Kunugi H, Sato N, Hirabayashi N, Ota T.: Brain structure differences among male schizophrenic patients with history of serious violent acts: an MRI voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry*. 2017 Mar

(2) 著書

- 1) 功刀浩：思春期のうつ病を食事で予防する．体と心保健総合大百科中・高校編，少年写真新聞社，東京，253-256，2016
- 2) 功刀浩：気分障害の診断・治療に役立つ最近の脳機能検査法をめぐって．外来精神科治療シリーズ メンタルクリニックでの主要な精神疾患への対応【3】統合失調症，気分障害，中山書店書店，東京，216-222，2016

(3) 総説

- 1) 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
- 2) 功刀浩：なかなかよくなるうつ病をストレス反応（視床下部一下垂体一副腎系）から考察する．精神科臨床サービス，16(2)：176-182，2016
- 3) 寺石俊也，功刀浩：キヌレニン経路．分子精神医学，16(4)：47-49，2016
- 4) 功刀浩：精神科薬物療法．精神保健医療福祉白書 2017 地域社会での共生に向けて，180-180，2016
- 5) 功刀浩，太田深秀，若林千里，秀瀬真輔，小澤隼人，大久保勉：緑茶成分テアニンの向精神作用について．日本生物学的精神医学会誌，27(4)：177-181，2016
- 6) 功刀浩：うつ病と腸脳連関．Brain and Nerve 特集 脳とフローラ，68(6)：641-646，2016
- 7) 岩田仲生，岡本泰昌，功刀浩，加藤隆弘：Round Table Discussion うつ病概念を再考する．精神科臨床 Legato(レガート)，2(4)，168-176，2016

(4) 特許・出願

- 1) 発明の名称：うつ状態判定方法及びうつ状態判定装置
出願人：(株)東洋紡，(株)ユニオンツール，国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
出願番号：特願 2016-171242
発明者：小松陽子，石丸園子，篠崎亮，功刀浩，古賀賀恵
提出日：2016年9月1日
- 2) 発明の名称：「気分障害を判定可能な遺伝子発現マーカー」
出願人：国立精神・神経医療研究センター，DNAチップ研究所
発明者：功刀浩，堀弘明，中村誠二，石澤洋平，的場亮，松原謙一
出願形態：米国仮出願（米国プロビジョナル出願）
仮出願日：2016年9月23日
仮出願番号：62/398,843

(5) その他

- 1) 功刀浩：特集 8 運動とバイオマーカーの研究 うつ病と運動．こころの元気 +plus，10(4)：20-21，2016
- 2) 功刀浩：特集 8 運動とバイオマーカーの研究 バイオマーカー．こころの元気 +plus，10(4)：22-23，2016

- 3) 功刀浩：朝食をおいしく食べること（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.4). こころの元気 +plus, 10 (4): 26-27, 2016
- 4) 功刀浩：薬による体重増加作用．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.5), 10 (5): 26-27, 2016
- 5) 功刀浩：ビタミンの話．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.6), 10 (6): 26-27, 2016
- 6) 功刀浩：ミネラルの話．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.7), 10 (7): 26-27, 2016
- 7) 功刀浩：魚の油（EPA・DHA）．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.8), 10 (8): 28-29, 2016
- 8) 功刀浩：腸内細菌．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.9), 10 (9): 26-27, 2016
- 9) 功刀浩：緑茶の健康効果．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.10), 10 (10): 26-27, 2016
- 10) 功刀浩：運動の効果．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.11), 10 (11): 30-31, 2016
- 11) 功刀浩：運動が脳によいメカニズム．こころの元気 +plus（連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.12), 10 (12): 26-27, 2016
- 12) 功刀浩：Q&A(その1)．こころの元気 +plus(連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.13), 11 (1): 26-27, 2017
- 13) 功刀浩：Q&A(その2)．こころの元気 +plus(連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.14), 11 (2): 26-27, 2017
- 14) 功刀浩：Q&A(その3)．こころの元気 +plus(連載リカバリーをめざす食事と運動 vol.15), 11 (3): 28-29, 2017
- 15) 功刀浩：うつ病と食生活習慣．中学保健ニュース第1654号付録, 高校保健ニュース第559号, (): -, 2016
- 16) 功刀浩：精神疾患（自閉症, うつ病）と腸内細菌．メディカル・ビューポイント, 37 (5): 8-, 2016
- 17) 功刀浩：脳と腸の密接な関係 腸内フローラのバランスが「うつ病」リスクに影響！．ヘルシスト 242, 41 (2): 12-15, 2017

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩：メンタルヘルスと食事（栄養）について．福井県精神保健福祉協会特別講演会．福井：20160711
- 2) Nakamura S, Hori H, Ishizawa Y, Matsubara K, Matoba R, Kunugi H: Identification of blood-based gene expression biomarkers for major depressive and bipolar disorders. 日本薬学会第137回年会 3rd International Symposium of Medicinal Sciences. 仙台：20170326
- 3) 功刀浩：うつ病や関連疾患における腸内細菌の役割．第94回日本生理学会大会．浜松：20170329
- 4) Hattori K: Altered protein patterns in cerebrospinal fluid of psychiatric disorders. 30th

CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. Seoul: 20160703

- 5) 服部功太郎, 篠山大明, 太田深秀, 宮川友子, 横田悠季, 松村亮, 秀瀬真輔, 朽木友紀恵, 吉田寿美子, 功刀浩: うつ病の脳脊髄液バイオマーカーの開発, 第13回日本うつ病学会総会. 名古屋: 20160805

(2) 国際学会

- 1) Yoon HS, Hattori K, Sasayama D, Kunugi H.: The change of Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide levels in human cerebrospinal fluid (hCSF) of major depressive disorder (MDD) and the role of CART to modulate basal anxiety-related behaviors in rats.. 2014 Society For Neuroscience. San Diego, USA: 20131109 - 29131113
- 2) Yoon Hyung Shin, Hattori K, Kunugi H, Ogawa S, Ota M, Sasayama D, Teraishi T: Altered balance between monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid with major depressive disorder. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160703
- 3) Ogawa S, Hattori K, Higuchi T, Hori H, Kunugi H, Matsumura R, Matsuo J, Motohashi N, Noda T, Ohashi Y, Ota M, Sasayama D, Sato H, Teraishi T, Tokota Y, Yoshida S: Reduced cerebrospinal fluid ethanolamine concentration in major depressive disorder. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160703
- 4) Matsuo K, Fujita Y, Harada K, Inoue T, Kunugi H, Kusumi I, Narita H, Okada G, Okamoto Y, Ota M, Takamura M, Watanabe Y, Yamagata H, Yamawaki S: Distinct and shared morphometric biomarkers of depressed individuals with bipolar disorder and major depressive disorder. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160703
- 5) Aizawa E, Yoshida S, Tajima S, Hattori K, Segawa K, Kunugi H: Major depressive disorder and initial insulin hyposecretion in oral glucose tolerance test. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160703
- 6) Ishiwata-Matsushima S, Hattori K, Kunugi H, Matsumura R, Miyakawa T, Nishikawa T, Sasayama D, Teraishi T,: Evaluation of plasma cerebrospinal fluid G72 protein levels and their correlations with psychiatric symptoms in schizophrenia and major depression. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160704
- 7) Matsuo J, Ashida K, Hattori K, Kunugi H, Ota M, Takahashi T, Teraishi T, Tonouchi H, Yoshida H: Effect of single ketogenic diet containing medium chain triglycerides on cognitive functions in elderly adults. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160705
- 8) Ikeda DD, Okuda K, Nagasaka S, Ono T, Masuda M, Fujiwara T, Haretsugu H, Hattori K, Kunugi H: Variants in mitochondrial metabolic enzymes are associated with major depressive disorder in the Japanese population. American Society of Human Genetics (ASHG) 2016. Vancouver: 20161018 - 20161022
- 9) Kageyama Y, Kasahara T, Deguchi Y, Tani M, Kuroda K, Hattori K, Yoshida s, Inoue K, Kato T: A clinical pilot study of plasma mitochondrial DNA as a biomarker for bipolar

disorder. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. Seoul: 20160703

- 10) Hattori K, Sasayama D, Hidese S, Miyakawa T, Ota M, Hori H, Yoshida S, Goto Y, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid fibrinogen in major depressive disorder; reconfirmed in larger sample size. 29th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress. Vienna: 20160919
- 11) Shoko T, Inoue Y, Ochi S, Suzuki Y, Tajiri M, Tasui-Furukori N: Effects of CYP2C19 genotype on steady-state plasma concentrations of escitalopram and desmethyl metabolite in Japanese depressed patients. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. ソウル: 20160703

(3) 一般学会

- 1) 小川眞太郎, 服部功太郎, 古賀賀恵, 篠山大明, 太田深秀, 堀弘明, 寺石俊也, 吉田寿美子, 野田隆政, 樋口輝彦, 功刀浩: 大うつ病性障害における血漿中アミノ酸濃度の変化. 第46回日本神経精神薬理学会年会. ソウル: 20160703
- 2) 長島杏那, 小川眞太郎, 功刀浩: うつ病患者におけるテストステロン値の文献的検討. 第13回日本うつ病学会. 愛知: 20160806
- 3) 松尾淳子, 太田深秀, 寺石俊也, 堀弘明, 功刀浩: 統合失調症患者における聴覚性驚愕反応のレパルス抑制障害. 第114回日本精神神経学会. 千葉: 20160602
- 4) 秀瀬真輔, 太田深秀, 若林千里, 野田隆政, 小澤隼人, 大久保勉, 功刀浩: L-テアニン慢性投与の大うつ病性障害患者における効果. 第46回日本神経精神薬理学会年会. ソウル: 20160702
- 5) 堀弘明, 古賀賀恵, 秀瀬真輔, 金吉晴, 樋口輝彦, 功刀浩: 大うつ病エピソードの外来患者における概日活動リズムと睡眠. 第13回日本うつ病学会. 愛知: 20160806
- 6) 太田深秀, 秀瀬真輔, 寺石俊也, 服部功太郎, 松田博史, 功刀浩: Differences of hippocampal subfield change among schizophrenia, major depressive disorder, and healthy subjects. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160909
- 7) 寺石俊也, 堀弘明, 篠山大明, 松尾淳子, 小川眞太郎, 太田深秀, 服部功太郎, 梶原正宏, 功刀浩: 13C-トリプトファン呼気検査による, うつ病のキヌレニン仮説についての検討. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160909
- 8) 安達直樹, 吉村文, 千葉秀一, 小川眞太郎, 功刀浩: Subchronic rotigotine treatment affects expression of brain-derived neurotrophic factor in the cortex and hippocampus in rats. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908
- 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: Involvement of hypothalamic-adrenal-pituitary axis in the mechanism of transcriptome-wide identified differentially expressed genes for depression. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908
- 10) 石渡小百合, 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 宮川友子, 横田悠季, 松村亮, 太田深秀, 西川徹, 功刀浩: D-セリンおよびD-セリン割合と統合失調症陰性症状の関連. 第38回日本生物学的精神医学会 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160910
- 11) 服部功太郎, 太田深秀, 篠山大明, 宮川友子, 横田悠季, 松村亮, 吉田寿美子, 功刀浩: うつ病における脳脊髄液 fibrinogen 亢進: 精神疾患 384 症例を用いた検証. 第38回日本生物学的精

(4) その他

- 1) 功刀浩 : 精神疾患と生活習慣病～食と運動からのアプローチ～. 練馬区ウォーキングマップ活用講演会@練馬区石神井保健相談所. 東京 : 20160530
- 2) 功刀浩 : うつ病と食事との関連, およびテアニンの多彩な向精神作用について. 太陽化学(株)総合研究所社内講演会. 四日市 : 20160519
- 3) 功刀浩 : リハビリをめざす食生活と運動. さいたま市障害者社会参加推進事業講演会. 浦和 : 20161023
- 4) 功刀浩 : こころの健康と栄養～こころを元気にするための食事や運動について考えよう～. 富山市精神保健福祉講演会. 東京 : 20161112
- 5) 功刀浩 : うつ病のメカニズムと診断方法について. 東洋紡(株)総合研究所講演会. 滋賀 : 20160930
- 6) 功刀浩 : 精神疾患と栄養. 三基商事(株)健康と栄養に関する勉強会. 滋賀 : 20160923
- 7) 功刀浩 : 元気な心を保つための食生活と腸内細菌作り. 風間新聞店創業 80 周年記念健康セミナー. 掛川 : 20161119
- 8) 功刀浩 : こころの健康に良い生活習慣 (食事・運動・睡眠) とは. 埼玉県西部地域保健所合同研修会. 川越 : 20161219
- 9) 功刀浩 : こころを元気にする食生活. 足立区こころといのちの講演会. 東京 : 20170116
- 10) 功刀浩 : 脳とこころに効く栄養学. 第 49 回東京女子医科大学 神経懇話会. 東京 : 20170117
- 11) 功刀浩 : 認知症予防のための食生活習慣. 平成 28 年度東京都特別区専門研修「栄養士」, 特別区職員研修所. 東京 : 20170120
- 12) 功刀浩 : リハビリに役立つ生活習慣～食事と運動で認知機能改善～. むさしの会勉強会. 東京 : 20170128
- 13) 功刀浩 : 知っておきたいうつ病と食事・運動の関係～回復を助ける生活習慣とは～. 練馬区保健相談所精神講演会. 東京 : 20170206
- 14) 功刀浩 : こころに効く栄養のススメ. 埼玉県日高市こころの健康づくり講演会. 埼玉 : 20170222
- 15) 功刀浩 : こころの病気に効く食事と運動. 世田谷さくら会家族教室. 東京 : 20170218

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. 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」(主任研究者中込和幸) 班会議. 東京 : 20160713
- 2) 功刀浩 : 食事・栄養療法による脳機能改善に関する研究～ケトン食の認知機能改善効果の検討～. 一般財団法人糧食研究会特定委託研究成果報告会. 品川 : 20160720
- 3) 功刀浩 : 脳脊髄液試料を活用した認知症の分子病態と脳形態に関する研究. 平成 28 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」研究成果報告会. 東京 : 20161101
- 4) 太田深秀, 松尾淳子, 功刀浩 : 関下 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 28 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」第一回班会議. 東京: 20161114

- 5) 功刀浩: 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. 平成 28 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」第一回班会議. 品川: 20161124

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)「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)
- 7) 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)
- 8) 日本医療研究開発機構研究費 (創業基盤推進研究事業)「多層的オミックス解析による, がん, 精神疾患, 腎疾患を対象とした医療技術開発」功刀浩 (分担)
- 9) 日本医療研究開発機構研究費 (精神障害分野研究事業)「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) 日本医療研究開発機構研究費 (脳科学研究戦略推進プログラム)「栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発」功刀浩 (分担)
- 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) 日本医療研究開発機構研究費 (ゲノム創業基盤推進研究事業)「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」服部功太郎 (分担)
- 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)「精神疾患の特徴的脳変化と関連する脳脊髄液中タンパクの同定」太田深秀 (代表)
- 18) 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)
- 19) 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）

- 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）「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）
- 21) 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）挑戦的萌芽「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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 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）「社会報酬反応の原体に関与する分子基盤に関する研究」千葉秀一（代表）
- 25) 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）「脳内 D－セリン分子機構の解明に基づく統合失調症新規治療薬の開発」石渡小百合（代表）
- 26) 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）「自殺関連血中バイオマーカーからの自殺予測およびパターンの探索」土嶺章子（代表）

4. 疾病研究第四部

I. 研究部の概要

研究目的

疾病研究第四部では神経変性疾患の発症にまつわる現象を分子レベルで解明し、先駆的予防・治療法を開発することを目標に研究を行なっている。神経変性疾患については細胞死だけでなく神経機能不全の重要性が指摘されている。神経機能不全の成立には、神経細胞だけでなく脳を構成する重要なエレメントであるグリア細胞や血管系との協調性、運動性の破綻が関わり、酸化ストレスをはじめとする外的要因や生体内環境要因がその破綻に重大に関与すると考えられている。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、東京農工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。

研究者の構成

| | |
|------------|--|
| (部長) | 和田圭司 |
| (室長) | 関口正幸, 株田智弘 |
| (兼任研究員) | 有賀元, 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) | 武内敏秀, 永井義隆 |
| (流動研究員) | 高橋昌幸, 竹内絵理, 藤原悠紀, 皆川栄子 |
| (科研費研究員) | 山田大輔 |
| (科研費研究補助員) | 株田千華, 菊地寿枝, 中村泰子, 藤田寛美, 盆子原紘子, 和田恵津子 |
| (科研費研究助手) | 原 佳子 |
| (センター研究助手) | 志鎌昌子, 三田幸子, 村上美和子 |
| (研究生) | 相澤修, 赤木希衣, 上山盛夫, 小田桐紗織, 加藤理枝子, 金井雅裕, 樽松文子, コンツーヴィオリカラルカ, 鈴木マリ, 早田暁伸, 中嶋智史, 長谷勝徳, 畑中悠佑, ポピエルヘレナ明子, 諸園正敏, 山田美佐, 大和滋, 山本あかね |
| (研究見習生) | 中武優子 |

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), 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, アルツハイマー病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、リソソームにおける RNA トランスポーター候補 SIDT2 が DNA の取り込みも仲介することを明らかにした。蛋白質については、 α Synuclein, Tau, TDP-43 など原因蛋白質、病態関連タンパク質のリソソームにおける分解制御解明を目指す研究を展開した。また、神経変性疾患患者に共通して出現する睡眠の異常と神経変性疾患の病態との関連性に注目した研究に着手した。最近開発された、患者類似の睡眠障害を慢性的にマウスに誘導することのできる装置を導入し、患者様同様の中途覚醒の増加がアルツハイマー病モデルマウス脳において異常蛋白質の蓄積を増悪させることを明らかにした。さらに、AMED 研究費、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モック作製と解析が神経研究所各部、センター病院や外部の医療機関、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、昨年度に引き続き以下のような研究が展開された。

- ① 食による負情動修飾メカニズムを探る（オメガ3 脂肪酸）：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としてオメガ3 脂肪酸を見いだしており、H28 年度にはその作用メカニズムについて、オプトジェネシスを併用した電気生理学的検討を行い、「エンドカンナビノイドシグナル伝達を介した扁桃体シナプス伝達可塑性修飾の関与」を論文発表した。なお、オメガ3 脂肪酸のこの作用に関してはH28 年度までに特許取得が完了し、人への応用へとステップアップするための準備段階となった。PTSD などの治療への応用が期待される。また、恐怖記憶のトラウマ化軽減とは別に、オメガ3 脂肪酸の抗うつ様作用も動物実験レベルでの確認が終了しており、この作用については、別途精神・神経疾患研究開発費の援助を得て、臨床研究との融合を図りつつ研究を進めている。更に、カンナビノイドシグナル伝達については、危険ドラッグの主成分である合成カンナビノイドの恐怖記憶修飾という観点から検討中である。
- ② 食による負情動修飾メカニズムを探る（ペプチド）：抗不安作用を有する食物由来ペプチドの作用機序に腸-脳相関が関与することを見出した（H29 年度論文発表）。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。
- ③ 脳-臓器間ネットワークを探る：肝臓特異的な転写因子過剰発現が負情動性行動（不安・恐怖）の変化を誘発することを見出している。この変化誘発は肝臓と脳を繋ぐ迷走神経依存的であり、この迷走神経は末梢での刺激に応答して脳領域特異的な活動を誘発することも見出した。これらは、特にうつと肥満などの関係を考える上で有用なデータと思われる。
- ④ 遺伝性疾患における脳とこころの健康についての研究：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。科学コミュニティ全般への貢献として、和田は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・神経科学振興財団選考委員会委員、理化学研究所レビュー委員会委員、自然科学研究機構外部点検評価員、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。関口は日本不安症学会編集委員、第59回日本神経化学会大会実行委員、第27回日本病態生理学会大会事務局、日本脂質栄養学会評議員、日本脂質栄養学会第26回大会プログラム委員、自然科学研究機構生理学研究所共同利用研究研究会代表者、株田は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、神経化学の若手研究者育成セミナー世話人代表を務めた。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。

専門教育への貢献

- 1) 関口正幸：情動性恐怖記憶の脳科学。早稲田大学理工学術院 平成28年度「神経科学の最前線 - 応用編」講義 2016.11.1
- 2) 株田智弘：細胞内分解と神経変性疾患。早稲田大学理工学術院 平成28年度「神経科学の最前線 - 応用編」講義 2016.11.8
- 3) 株田智弘：神経変性疾患と細胞内分解システム 東京農工大学度義 2016.6.25
- 4) 和田圭司：神経変性疾患の機能形態学 山形大学医学部講義 2016.6.24
- 5) 和田圭司：脳の研究から人間を知る。早稲田大学理工学術院 平成28年度「神経科学の最前線 - 応用編」講義 2016.5.31
- 6) 和田圭司：東京薬科大学「細胞生物学特論I」講義 2016.5.25・6.1・6.8

論文査読

部長・室長・流動研究員等が個別に Autophagy, Cell Death Dis, Neurotox Res, Neurochem Int, Psychoneuroendocrinology, Neurosci Res, Sci Rep, Aging Dis などの科学専門誌への投稿論文の査読を行った。

(部長 和田 圭司)

IV. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原著

- 1) Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa E, Motohashi H, Takayama O, Saito Y, Popiel HA, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, Nagai Y, Seki K. Transgenic Monkey Model of the Polyglutamine Diseases Recapitulating Progressive Neurological Symptoms. *eNeuro*. 4 (2): March 2017,
- 2) Aizawa S, Viorica Ralca Contu, Fujiwara Y, Hase K, Kikuchi H, Kabuta C, Wada K, Kabuta T: Lysosomal membrane protein SIDT2 mediates the direct uptake of DNA by lysosomes. *Autophagy*, 13 (1): 218-222, 2017
- 3) Yamada D, Wada K, Sekiguchi M: Modulation of Long-Term Potentiation of Cortico-Amygdala Synaptic Responses and Auditory Fear Memory by Dietary Polyunsaturated Fatty Acid. *Front Behav Neurosci*, 23 (10): 164-164, Aug, 2016
- 4) Hatanaka Y, Wada K, Kabuta T: Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation. *Neurochem Int.*, 97 : 99-108, 2016
- 5) Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, Narumiya S. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Cell Rep*, 17: 2405-2417, Nov, 2016
- 6) Yoshimura A, Kawamata M, Yoshioka Y, Katsuda T, Kikuchi H, Nagai Y, Adachi N, Numakawa T, Kunugi H, Ochiya T, Tamai Y: Generation of a novel transgenic rat model for tracing extracellular vesicles in body fluids. *Scientific Reports*, 6: 31172, Aug, 2016

(2) 総説

- 1) Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T: Lysosomal degradation of intracellular nucleic acids- multiple autophagic pathways. *J Biochem*, 161 (2): 145-154, 2017
- 2) 藤原悠紀, 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーとマイクロオートファジー. *最新医学*, 72 (2): 78-83, 2017
- 3) Hatanaka Y, Kabuta T, Wada K: Disturbance in Maternal Environment Leads to Abnormal Synaptic Instability During Neuronal Circuitry Development. *Front. Neurosci.*, 11 (35), 2017

(3) 特許・出願

- 1) 関口正幸, 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司: 恐怖記憶の軽減方法. 日本国特許第 6067558 号, 20170106
- 2) 関口正幸, 山田大輔, 竹尾仁良, 関和佳子, 和田圭司: 恐怖記憶の軽減方法. 中華人民共和国特許第 2301212 号, 20161130
- 3) 長野清一, 荒木敏之, 上山盛夫, 永井義隆: TDP-43 プロテインパッチー治療用組成物. 2016-

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 和田圭司: 精神・神経疾患：予防・治療の新視点. 関東メディカルオープンイノベーションミーティング. 東京: 20170222
- 2) 和田圭司: 神経変性疾患：予防と治療の新視点. 昭和大学学士会後援セミナー. 東京: 20161209
- 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) 和田圭司: 「多臓器円環研究」の哲学と神経疾患. 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 – 20160910
- 5) Sekiguchi M, Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Yamada T, Katagiri H, Wada K: Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve. 第39回日本神経科学大会. 横浜: 20160720 – 20160722
- 6) Sekiguchi M: The common hepatic branch of the vagal nerve and emotional behaviors. 第94回日本生理学会大会. 静岡: 20170328 – 20170330
- 7) 関口正幸: 肝環境の変動による不安・条件性恐怖記憶の変化：モデルシステムを用いて. 第21回日本心療内科学会総会・学術大会. 奈良: 20161204
- 8) 関口正幸: 情動行動に影響を与える物質と回路についての研究. 2016年 医療心理懇話会. 東京: 20161102 - 20161103
- 9) 関口正幸: Duchenne 型筋ジストロフィーの中核症状. 第3回筋ジストロフィー医療研究会. 名古屋: 20161014 – 20161015
- 10) 関口正幸: 不飽和脂肪酸バランスによるマウス条件性恐怖記憶のコントロール. 第59回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 - 20160910
- 11) Sekiguchi M, Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Yamada T, Katagiri H, Wada K: Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve. 第39回日本神経科学大会. 横浜: 20160720 – 20160722
- 12) 関口正幸: 条件性恐怖記憶・不安症を考える. 第4回オメガ-3脂肪酸研究会. 盛岡: 20160525
- 13) 株田智弘: 核酸を分解する非小胞輸送型オートファジー – その発見と解明への挑戦 – 第33回高峰カンファレンス「オートファジー：基礎生物学から疾患の理解へ」. 東京: 20170313

(2) 国際学会

- 1) Takeuchi E: The role of corticotropin releasing factor on motor learning. 10th FENS Forum of Neuroscience 2016. Copenhagen, Denmark: 20160702 - 20160706

(3) 一般学会

- 1) 藤原悠紀, 小祿和希, 佐藤哲朗, 堤信幸, 和田圭司, 株田智弘: 核酸分解システム RNautophagy/DNautophagy によるウイルス増殖抑制. 第10回オートファジー研究会・第4回新学術「オートファジー」班会議. 新潟: 20161113 - 20161115
- 2) Viorica Ralca Contu, 藤原悠紀, 長谷勝徳, 株田千華, 高橋昌幸, 和田圭司, 株田智弘: SIDT2

- は Dnautophagy における DNA の取り込みを仲介する. 第 10 回オートファジー研究会・第 4 回新学術「オートファジー」班会議. 新潟: 20161113 - 20161115
- 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は α シヌクレインの異常構造変化を促進して神経変性を増悪する. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京: 20161006 - 20161008 最優秀ポスター賞
 - 4) 畑中悠佑, 和田圭司, 株田智弘: Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation. 第 59 回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 - 20160910
 - 5) 山田大輔, 小田桐紗織, 和田圭司, 関口正幸: 肝臓代謝状態の変化は迷走神経を介して情動行動に影響する. 第 59 回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 - 20160910
 - 6) 小田桐紗織, 森薫葉, 山本あかね, 山田大輔, 和田圭司, 大日向耕作, 関口正幸: 経口投与により抗うつ薬様作用を示す大豆由来ペプチドは迷走神経依存的に脳神経活動を変化させる. 第 59 回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 - 20160910
 - 7) 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 齊藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 永井義隆: 過栄養食が神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性を増悪する分子メカニズムの探索. 第 59 回日本神経化学学会大会. 福岡: 20160908 - 20160910
 - 8) 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 - シヌクレインの異常構造変化を促進して神経変性を悪化させる. 第 26 回日本病態生理学会大会. 金沢: 20160805 - 20160807 奨励賞
 - 9) Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Sekiguchi M: Activities of the common hepatic branch of the vagus are localized in distinct brain regions depending on stimulants. 第 39 回日本神経科学大会. 横浜: 20160720 - 20160722
 - 10) Ohinata K, Mori Y, Yamamoto A, Kurabayashi A, Sato M, Suzuki M, Odagiri S, Yamada D, Sekiguchi M, Wada K: Characterization of novel orally active soy-derived decapeptide that exerts antidepressant-like effect via the gut-brain axis. 第 39 回日本神経科学大会. 横浜: 20160720 - 20160722
 - 11) 関口正幸: 迷走神経共通肝枝と情動行動. 第 94 回日本生理学会大会. 静岡: 20170328 - 20170330
 - 12) 山田大輔, 関口正幸: 肝環境と情動性 - 迷走神経を介した情動行動制御 -. 平成 28 年度生理学研究所研究会「神経回路研究と精神疾患研究の連合による情動機構解明」. 岡崎: 20161017 - 20161018
 - 13) 山田大輔, 関口正幸: 食中脂肪酸バランスによる情動制御とその神経メカニズム. 第 134 回日本薬理学会関東部会. 栃木: 20160709
 - 14) 金井雅裕: 神経変性疾患における血中エクソソームを利用したバイオマーカーの探索. 第 8 回日本 RNAi 研究会 / 第 3 回日本細胞外小胞学会. 広島: 20160831 - 20160902 ベストポスター賞
 - 15) 鈴木マリ: パーキンソン病リスク遺伝子 GBA の機能喪失は α - シヌクレインの異常構造変化を促進して神経変性を悪化させる. 第 26 回日本病態生理学会大会. 金沢: 20160805 - 20160807 奨励賞
 - 16) 武内敏秀: Non-cell autonomous therapeutic effects on polyQ disease models by exosomal

(4) その他

- 1) Viorica Ralca Contu, 相澤修, 和田圭司, 株田智弘: RNautophagy/DNautophagy における核酸のリソソーム内取り込み機構. 第 3 回 NCGM-NCNP 合同若手会. 東京: 20170120
- 2) 藤原悠紀, 相澤修, Viorica Ralca Contu, 菊地寿枝, 和田圭司, 株田智弘: 核酸を分解する新しいオートファジーシステム. 東京農工大学 - 国立精神・神経医療研究センター 第 2 回合同シンポジウム. 東京: 20160920
- 3) 武内敏秀: 細胞非自律的な細胞機能制御機構の解明. 平成 29 年度日本薬学会. 東京: 20161117 奨励賞
- 4) 永井義隆: エクソソームを介する非細胞自律的な蛋白質凝集・神経変性の抑制. 平成 28 年度日本認知症学会. 東京: 20161202 学会賞

C. 班会議発表

- 1) 水澤英洋, 和田圭司, 祖父江元, 貫名信行, 石浦浩之, 岡澤均, 小野寺理, 平井宏和, 阿部康二, 池田佳生, 松浦徹, 佐々木秀直, 若林孝一, 武田篤, 石川欽也, 宮嶋裕明, 瀧山嘉久, 宇川義一, 田中真樹, 寛慎治, 永井義隆: 運動失調症の克服を目指した創薬シーズとバイオマーカーの開発 運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究. 難治性疾患実用化研究事業・免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 2016 年度合同成果報告会. 東京: 20170210
- 2) 皆川栄子, 和田圭司: QA11 はポリグルタミン蛋白質のオリゴマー化を阻害し, ポリグルタミン病モデルマウスの運動障害および神経変性を抑制する. H28 年度「運動失調症の医薬基盤に関する調査研究」班「運動失調症の分子病態解明・治療法の開発に関する研究」班 合同研究報告会. 東京: 20170119 - 20170120
- 3) 関口正幸, 山田大輔: 合成カンナビノイドと恐怖記憶. H28 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「危険ドラッグの有害作用発現機序の解明と評価技術開発に関する研究」. 東京: 20161213
- 4) 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検討. 第 3 回筋ジストロフィーの CNS 障害研究会. 大阪: 20161211
- 5) 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検討. H28 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: 20161125
- 6) 関口正幸: 不飽和脂肪酸と条件性恐怖記憶・意欲. H28 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「 ω 3 系脂肪酸によるうつ病の予防・治療を目指した基礎・臨床の融合的研究」. 東京: 20160610
- 7) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーの分子機構と生理的役割の解明. H28 年度 精神・神経疾患研究開発費班会議「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」. 東京: 20161212
- 8) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーの分子メカニズム. 第 10 回オートファジー研究会・第 4 回新学術「オートファジー」班会議. 新潟: 20161113 - 20161115
- 9) 株田智弘: α シヌクレインの新規分解制御機構の解明. H28 年度第 2 回脳プロ融合脳認知症分科会. 東京: 20161102
- 10) 株田智弘: α シヌクレインの新規分解制御機構の解明. H28 年度第 1 回脳プロ融合脳認知症分

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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 CREST) 研究課題名「代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明」(研究代表者 片桐秀樹)(研究分担者 和田圭司)
- 2) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) (創薬基盤推進研究事業) 研究課題名「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」(研究代表者 関和彦)(研究分担者 和田圭司)
- 3) 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「運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究」(研究代表者 水澤英洋)(研究分担者 和田圭司)
- 4) 農林水産業 (農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業) 研究課題名「ペプチド構造-活性相関を基盤とする神経系に作用する高齢者対応食品の開発」(研究代表者 大日向耕作)(研究分担者 和田圭司・関口正幸)
- 5) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「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)(研究分担者 和田圭司)
- 6) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「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」(研究代表者 関和彦)(研究分担者 和田圭司)
- 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「強力な筋分化誘導能を有するマイクロを用いた新規筋疾患治療アプローチの開発と確立」(研究代表者 北條浩彦)(研究分担者 関口正幸)
- 8) 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C) 研究課題名「条件性恐怖記憶を修飾する内環境受容回路の解明」(研究代表者 関口正幸)
- 9) 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「式抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する情動制御の機序解明」研究代表者 斎藤顕宣 (研究分担者 関口正幸)
- 10) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「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」(研究代表者 小牧宏文)(研究分担者 関口正幸)
- 11) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「 ω 3系脂肪酸によるうつ病の予防・治療を目指した基礎・臨床の融合的研究」(研究代表者 西大輔)(研究分担者 関口正幸)
- 12) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「危険ドラッグの有害作用発現機序の解明と評価技術開発に関する研究」(研究代表者 船田正彦)(研究分担者 関口正幸)
- 13) 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」(研究代表者 星野幹雄)(研究分担者 株田智弘)
- 14) 日本医療研究開発機構研究費 (AMED) (脳科学研究戦略推進プログラム) 研究課題名「 α シヌクレインの新規分解制御機構の解明」(研究代表者 株田智弘)
- 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) 新学術領域研究 (研究領域提案型) 研究課題名「非小胞輸送型オートファジーの分子メカニズム」(研究代表者 株田智弘)
- 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) 基盤研究 (B) 研究課題名「非小胞輸送型オートファジーの生理・病態生理的意義」(研究代表者 株田智弘)
- 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) 挑戦的萌芽研究 研究課題

- 名「新たな細胞内分解システム発見への挑戦」(研究代表者 株田智弘)
- 18) 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「1本鎖核酸の細胞内への取り込みメカニズムの解明」(研究代表者 高橋昌幸)
 - 19) 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「運動学習の神経機序に対するコルチコトロピン放出ホルモンの役割の解明」(研究代表者 竹内絵理)
 - 20) (公財)加藤記念バイオサイエンス振興財団 国際交流助成金(代表 竹内絵理)
 - 21) 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「睡眠-覚醒リズムの異常が神経変性疾患の病態を修飾する機構の探索的研究」(研究代表者 皆川栄子)
 - 22) 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「食中不飽和脂肪酸バランスによる情動性神経回路制御メカニズムの解明」(研究代表者 山田大輔)

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・筋疾患の病因・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。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 28 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 (～ 28.5.31), 柳下聡介 (28.10.1～) |
| (併 任 研 究 員) | | 高橋祐二 |
| (客 員 研 究 員) | | 辻野精一, 渡邊将平, 長野清一 (28.6.1～) |
| (流 動 研 究 員) | | 徳永慎治 (～ 28.6.30), 加門正義, 氏家悠佳 |
| (科 研 費 研 究 員) | | 徳永慎治 (28.7.1～) |
| (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) | | 齋藤文典, 川岸理紗, 植松有里佳, 佐藤ふみ, 松本千尋 |

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を得ることを目指して研究を行っている。

平成 28 年度には、主として下記の研究を行った。

- ① 神経変性を進行させる細胞内反応機序において重要な役割を果たしている GSK3B の活性化の下流現象として、ミトコンドリアに局在する BCL2 ファミリー分子である「MCL1」のリン酸化を同定して報告した。MCL1 はミトコンドリア上で BECLIN1 と結合して存在しているが、リン酸化に伴ってミトコンドリアと BECLIN1 から遊離するとともに分解される。MCL1 から遊離した BECLIN1 は、変性軸索中でオートファジーを活性化する。変性軸索中で活性化するオートファジーは、フォスファチジルセリンの細胞膜表面表出に必要なエネルギーを軸索中で局所的に産生することによって、変性軸索の貪食細胞による処理を促進して変性を効率的に促進させることに寄与しているものと考えられる。28 年度はこれらの研究成果を示した論文を 2 報発表した。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、軸索変性開始における神経細胞内でのシグナル伝達に関する研究、神経細胞内におけるオートファジー活性化機序に関する研究を継続した。

- 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

- ① 28 年度途中に着任した柳下室長を中心に、間欠的低酸素負荷など生理的状況に類似したストレスモデルを用いた認知症及びその類縁疾患の病因・病態に関する研究を開始した。
- ② 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継続した。
- ③ 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

- ① グルタミン酸が Schwann 細胞に対して脱分化・増殖を刺激するメカニズムを示した論文を発表した。
- ② 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の機能解析を継続した。

4) iPS 細胞技術を用いた研究

- ① 平成 28 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の最終年度で、これまでの研究成果に基づいて、製薬企業を交えた共同研究契約を締結して、製薬企業における創薬スクリーニングを実施した。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。
- ② 患者検体由来 iPS 細胞を活用し、筋強直性ジストロフィーの CTG リピート伸長病態再現を行った研究に関する論文を発表した。
- ③ iPS 細胞から分化させた細胞を用いた神経筋共培養モデルの最適化に関する研究を継続した。

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 28 年 9 月 20 日に連携シンポジウムを NCNP において開催した。

平成 28 年度は、東京農工大工学部生命工学科学生修士 2 年 1 名、1 年 1 名を、それぞれ当研究室に研究生として受け入れた。

- 2) 荒木は、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)、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、長野は、精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服を目指す基礎・臨床融合研究」(主任研究者:水澤英洋)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) 荒木をはじめ研究室員は、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 28 年 7 月 16 日に当センターで開催された世界脳週間 2017 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) Wakatsuki S, Araki T: Specific phospholipid scramblases are involved in exposure of phosphatidylserine, an “eat-me” signal for phagocytes, on degenerating axons. *Communicative & Integrative Biology*, 10 (2): e1296615, Feb, 2017
- 2) Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, Nishikawa M, Yoshida Y, Tanaka A, Morizane A, Kamon M, Araki T, Takahashi MP, Watanabe A, Inagaki N, Sakurai H: Myotonic dystrophy type 1 patient-derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. *Scientific Reports*, 7: 42522, Feb, 2017
- 3) Wakatsuki S, Tokunaga S, Shibata M, Araki T: GSK3B-mediated phosphorylation of MCL1 regulates axonal autophagy to promote Wallerian degeneration. *The Journal of Cell Biology*, 216(2): 477-493, Jan, 2017
- 4) Takahashi Y, Kanai M, Taminato T, Watanabe S, Matsumoto C, Araki T, Okamoto T, Ogawa M, Murata M: Compound heterozygous intermediate MJD alleles cause cerebellar ataxia with sensory neuropathy. *Neurol Genet*, 3(1): e123, Nov, 2016
- 5) Saitoh F, Wakatsuki S, Tokunaga S, Fujieda H, Araki T: Glutamate signals through mGluR2 to control Schwann cell differentiation and proliferation. *Scientific Reports*, 6: 29856, July, 2016
- 6) Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi HH, Takayama O, Saito Y, H. Popiel A, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino S, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, Nagai Y, Seki K: Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. *eNeuro*, 4(2): 0250-16, Mar, 2017

- 7) Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K, Iida K, Hirata A, Suzuki M, Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji A: Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. *Molecular Brain*, 10(2), Jan, 2017
- 8) Asai M, Kinjo A, Kimura S, Mori R, Kawakubo T, Shirotani K, Yagishita S, Maruyama K, Iwata N: Perturbed Calcineurin-NFAT Signaling Is Associated with the Development of Alzheimer's Disease. *Biol Pharm Bull*, 39(10): 1646-1652, Oct, 2016

(2) 著書

- 1) 若月修二, 荒木敏之: ユビキチンリガーゼ ZNRF1. 脳内環境辞典 (編集: 高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷真), メディカルドゥ, 大阪, pp 94-95, Mar, 2017
- 2) Nagano S, Araki T: Chapter 5: Role of Cysteine Residue of Mutant Cu, Zn - Superoxide Dismutase (SOD1) in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Update on Amyotrophic Lateral Sclerosis (編集: Humberto Foyaca Sibat ; Lurdes de Fatima Ibanez Valdes), INTECH, Croatia, pp87-100, Sep, 2016

(3) 総説

- 1) 荒木敏之: ミトコンドリア機能と末梢神経障害. *末梢神経*, 27(2), Dec, 2016
- 2) 若月修二, 荒木敏之: 特集 I オートファジー: 基礎から病態まで「酸化ストレスを神経変性に変換する仕組み: 鍵分子 ZNRF1 の活性化メカニズムと変性する軸索におけるオートファジー誘導」. *臨床免疫・アレルギー科*, 66(4):337-344, Oct, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 若月修二, 荒木敏之: シンポジウム「神経変性疾患研究の最前線: 蛋白質分解の観点から神経変性を見直す」軸索変性におけるオートファジーの役割. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 (パシフィコ横浜), 11.30, 2016 (11.30-12.2)
- 2) 荒木敏之: シンポジウム「神経線維の発達・可塑性・変性が解き明かす精神と神経系の生理と病理」ユビキチンリガーゼ ZNRF1 による神経細胞の形態形成制御. 第 59 回日本神経化学学会大会・第 38 回日本生物学的精神医学会合同年会, 福岡 (福岡国際会議場), 9.8, 2016 (9.8-9.10)
- 3) 荒木敏之: ミトコンドリア機能と末梢神経障害. 第 27 回日本末梢神経学会学術集会, 大阪 (大阪国際会議場), 8.26, 2016 (8.26-8.27)

(2) 国際学会

- 1) Nagano S, Ueyama M, Wada K, Nagai Y, Araki T: Identification of target mRNA transported to axons by TDP-43. 11th Brain Research Conference, Paradise Point, San Diego, USA (Paradise Point Resort), 11.10, 2016 (11.10-11.11)
- 2) Araki T, Wakatsuki S: Regulation of neuronal apoptosis and axonal degeneration by ZNRF1 ubiquitin ligase. 6th Molecular Mechanisms of Axon Degeneration Meeting, Bar Harbor ME, USA (The Jackson Laboratory), 9.27, 2016 (9.25-9.28)
- 3) Tokunaga S, Araki T: NADH diphosphatase activity promotes injury-induced axonal

degeneration. 6th Molecular Mechanisms of Axon Degeneration Meeting, Bar Harbor ME, USA (The Jackson Laboratory), 9.27, 2016 (9.25-9.28)

- 4) Yagishita S, Murayama M, Ebihara T, Maruyama K, Takashima A: GSK-3 β -mediated phosphorylation of PICK1 regulates the GluA2-PICK1 interaction. Society for Neuroscience 2016, San Diego, CA, USA (San Diego Convention Center), 11.14, 2016 (11.12-11.16)
- 5) Matsumoto C, Takahashi Y, Murata M, Fujigasaki J, Murayama S, Saito Y: A Causative Gene Product of Familial ALS (ALS19), Accumulates in the Neurons and Oligodendrocytes in Patients with Frontotemporal Dementia. 27th Annual International Symposium on ALS/MND, Dublin, Ireland (The Convention Center Dublin), 12.8, 2016 (12.7-12.9)

(3) 一般学会

- 1) Nagano S, Ueyama M, Wada K, Nagai Y, Araki T: Neurotoxicity of TDP-43 is linked to axonal dysfunction of ribosomal proteins. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京 (東京国際フォーラム), 12.2, 2016 (12.1-12.3)
- 2) 加門正義, 若月修二, 長野清一, 荒木敏之: DM1 疾患特異的 iPS 細胞を用いた CTG リピートの解析. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 (パシフィコ横浜), 11.30, 2016 (11.30-12.2)
- 3) 佐藤ふみ, 長野清一, 荒木敏之: 家族性 ALS における SOD1 蛋白のミスフォールディングを抑制する候補蛋白の検討. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台 (仙台国際センター / 東北大学川内北キャンパス), 9.25, 2016 (9.25-9.27)
- 4) Nagano S, Ueyama M, Wada K, Nagai Y, Saito Y, Araki T: MND (Pathophysiology) : Neuronal toxicity of TDP-43 is associated with the dysfunction of ribosomal proteins in axons. 第 57 回日本神経学会学術集会, 神戸 (神戸コンベンションセンター), 5.20, 2016 (5.18-5.21)
- 5) 長野清一: TDP-43 によるリボソーム蛋白質 mRNA の神経軸索への輸送. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 (パシフィコ横浜), 11.30, 2016 (11.30-12.2)
- 6) 植松有里佳, 若月修二, 境和久, 一戸紀孝, 植松貢, 呉繁夫, 荒木敏之: 末梢神経の髄鞘化を再現する新しい培養モデルの構築. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京 (京王プラザホテル新宿), 6.3, 2016 (6.2-6.5)
- 7) 柳下聡介, 鈴木星也, 吉川圭介, 飯田桂子, 平田理子, 鈴木正彦, 高島明彦, 丸山敬, 平澤明, 淡路健雄: 内在性リン酸化タウ増加モデルのマイクロアレイ解析. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京 (東京国際フォーラム), 12.2, 2016 (12.1-12.3)

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 総括. 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「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」(代表研究者: 戸口田淳也) 第五回骨格筋領域カンファレンス, 小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 2.20, 2017
- 2) 若月修二, 荒木敏之: 軸索変性におけるオートファジーの役割. 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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 28 年度班会議, 千代田区 (都市センターホテル), 12.12.2016
- 3) 荒木敏之: 筋強直性ジストロフィー, 分担期間進捗状況. 再生医療実現拠点ネットワークプロ

ラム共同研究拠点「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」(代表研究者：戸口田淳也) 平成 28 年度拠点運営会議，京都市（京都大学ウイルス・再生医科学研究所），11.28, 2016 (11.28-11.29)

- 4) 長野清一：TDP-43 による mRNA 神経軸索内輸送の障害に着目した前頭側頭葉変性症の病態解析．国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「認知症疾患の克服を目指す基礎・臨床融合研究」(主任研究者：水澤英洋) 平成 28 年度班会議，小平市（国立精神・神経医療研究センター），11.1.2016
- 5) 加門正義：DM1 患者由来 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニングと CTG リピート伸長メカニズムの解明．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「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究」(代表研究者：戸口田淳也) 第五回骨格筋領域カンファレンス，小平市（国立精神・神経医療研究センター），2.20, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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（分担研究者：荒木敏之）
- 2) 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」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」代表研究者：戸口田淳也（分担研究者：荒木敏之）
- 3) 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「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）」代表研究者：武田伸一（分担研究者：荒木敏之）
- 4) 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」主任研究者：水澤英洋（分担研究者：長野清一）
- 5) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「mRNA 輸送障害に基づく TDP-43 関連疾患発症機序の解明」研究代表者：長野清一
- 6) 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）
- 7) AMED 認知症研究開発事業「Gene Ontology に基づいたマイクロアレイ解析による認知症進行または抑制機構の解明」代表研究者：柳下聡介
- 8) 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「タウのリン酸化亢進によって惹起される認知機能障害のメカニズム解明」研究代表者：柳下聡介
- 9) 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
- 10) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) 「末梢神経傷害後の組織酸素ダイナミクスとシュワン細胞機能調節機構の解析」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、アルツハイマー型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。当室は、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) 功刀 浩 (兼任)

第一研究室：

(室 長) 荒木 亘

(流動研究員) 谷口 香織

(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

(研究見習生) 森田 卓宏, 堀田 真由子

(客員研究員) 吉川 貴子

II. 研究活動及び研究紹介

第一研究室：

1) アルツハイマー型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タンパク質 (Aβ) はアルツハイマー型認知症 (AD) の病原的因子と考えられている。特に、同疾患の初期病態においては、Aβの集合体であるAβオリゴマーが神経・シナプス障害の引金として作用すると想定されている。また、Aβの生成に必須な膜結合型プロテアーゼ BACE1 も同疾患の標的分子として重要なものである。当研究室では、AD病態の本態解明と新規治療法の開発を目指して、BACE1の制御機構及び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。

Aβオリゴマーの神経障害作用の解析のため、我々は独自に確立した初代培養神経細胞の実験モデル系を主に用いている。この実験系では、Aβオリゴマーの添加により、カスパーゼ3の活性化、タウの異常リン酸化・切断、βカテニンの異常化などが観察され、特徴的なAD病理変化を反映していた。興味深いことに、細胞外からAβオリゴマーを除去することにより、これらの

異常変化が回復したことから、A β オリゴマーの神経細胞毒性は可逆的性質を持つことが示された (Mol Brain 誌に論文発表)。この新発見は、アルツハイマー型認知症の治療・予防の観点から非常に重要なものであり、新聞・テレビなどでも報道がなされた。

A β オリゴマーは、神経細胞外から何らかの受容体を介して、神経・シナプス毒性を引き起こす可能性が考えられる。この分子メカニズムを明らかにするための研究も進めた。

さらに、治療法開発研究として、A β オリゴマーの神経細胞毒性を軽減する効果を持つ天然物由来物質に関する研究を継続した。これまでの研究で特定された1種の低分子化合物に注目し、その化合物をADモデルマウスに慢性的に投与し、その抗認知症効果について検討中である。

その他、BACE1の翻訳後制御メカニズムに関する研究、ミトコンドリア内でA β がアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から産生されるかを明らかにするための研究も行った。

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。これらの物質の早期診断における有用性を明らかにするための共同臨床研究を継続した。sAPP 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などが判明し、論文化を準備中である。

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継続的に取得することができ、研究の活性化の糧となった。

第二研究室：

- 1) 大脳皮質は哺乳類に特異的な脳領域であり、ヒトでは言語コミュニケーションなど高次脳機能の中枢をなしている。大脳皮質の組織学的な特徴としては、放射軸方向に神経細胞が層状に積み重なっていること、それら層構造が接線軸方向に機能と密接に関連した様式で多様に変化し、『領野』と呼ばれるユニットに細分化されていること等が挙げられる。このような大脳皮質に特徴的な組織構築様式の発生や進化の仕組みを明らかにすることは、大脳皮質の発達異常に基づく自閉症スペクトラム障害 (ASD) 等、発達障害の病因解明にきわめて重要である。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一方で、それ以後、機能領野がどのように形成されるのかについては不明な点が多い。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・シナプス接着分子であるカドヘリン2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 や Tbr1, Tbr2, Btbd3 などの転写因子群に注目し、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、これら遺伝子の領野特異性を決めている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が進んでいる (井上高, 平賀, 井上由, 浅見, 森田, 堀田)。
- 2) 基盤研究を支える特殊技術をもとに精神・神経疾患や発達障害の発症機序解明や診断・治療法の開発につなげる研究はきわめて重要である。この観点から ASD 関連遺伝子であるオキシトシン受容体や AUTS2, SHANK3 遺伝子座から産出されるさまざまなバリエーション、あるいは ASD 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) 等の発現特異性の違いについて BAC を解析単位とした体系的研究を行っており、今年度は ASD 患者間で最も共有されている遺伝的リスク SNPs について脳内エンハンサー活性との連関を初めて明確にした論文を発表すると同時にプレスリリースを行った (後述; 井上高, 井上由, 浅見).

- 3) ゲノム編集技術は近年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, 高効率かつ安価なゲノム編集技術の確立を試み, 数多くのノックアウト, ノックイン動物個体の作出に成功している (井上由, 井上高, 平賀, 吉川). 現在これら有用技術体系を最新のものに更新しつつ, センターワイドに共有できるプラットフォーム整備を行っており, その現状を報告したポスター演題が本年度神経研究所発表会で最優秀発表賞に選出された (井上由, 井上高).

III. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生 2 名の研究指導にあたり, 1 名は学位を取得した.
- 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) 荒木らの研究グループは, *Mol Brain* 誌に発表した研究成果についてプレスリリースを行った. 主なマスコミ報道: 毎日新聞 (2016.1.31). アルツハイマーの細胞回復. 日刊工業新聞 (2016.2.1). アルツハイマー病 原因物質除けば回復. NHK ニュース (2016.2.4). 初期のアルツハイマー病 原因物質取り除けば回復の可能性.
- 4) 井上高は北里大学理学部から卒業研究生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった.
- 5) 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するとともに卒業研究生 1 名を受け入れ, 研究指導にあたった.
- 6) 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.
- 7) 井上由と井上高は *Scientific Reports* 誌に公表した研究成果 (研究業績欄参照) に基づき, 9 月 1 日付けでプレスリリースを行い (詳細は <http://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=115>), 『科学新聞』第 3600 号へ掲載されるなど大きな反響を呼んだ.

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Taniguchi K, Tamaoka A, Lakshmana MK, Araki W: The neurotoxicity of amyloid β -protein oligomers is reversible in a primary neuron model. *Mol Brain* 10:4, 2017
- 2) Inoue YU, Inoue T: Brain enhancer activities at the gene poor 5p14.1 autism-associated locus. *Sci Rep* 6, 31227, 2016
- 3) Hashimoto R, Hori K, Owa T, Miyashita S, Dewa K, Masuyama N, Sakai K, Hayase Y, Sto 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

- 4) 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, 2016

(2) 総説

- 1) Araki W: Post-translational regulation of the β -secretase BACE1. *Brain Res Bull* 126, 170-177, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 井上高良 : 脳の設計図を読み解く「ゲノム編集やトランスジェニック技術を用いた脳発生研究の最先端」. 北里大学, 東京, 7.1, 2016

(2) 一般学会

- 1) Araki W, Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Taniguchi K, Tamaoka A, Lakshmana MK: The reversibility of the neurotoxicity induced by amyloid β -protein oligomers. 第90回日本薬理学会年会, 長崎, 3.15, 2017
- 2) Araki W, Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Tamaoka A, Lakshmana MK: The neurotoxicity of amyloid β -protein oligomers is reversible in nature. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016
- 3) Mamada N, Araki W, Tanokashira D, Kametani F, Tamaoka A : Amyloid beta oligomers induce BACE1 augmentation in the neuritic compartment of neurons. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.19, 2016
- 4) Inoue YU, Inoue T : クローニングフリー CRISPR/Cas システムによるノックインマウス作製 . 第1回日本ゲノム編集学会大会, 広島, 9.6, 2016
- 5) Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Casingal CR, Osumi N : Analysis of *CyclinD2* mRNA transportation in the cortical development using CRISPR/Cas9 genome editing system. 第39回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.1, 2016
- 6) Inoue YU, Inoue T : クローニングフリー CRISPR/Cas システムによるノックインマウス作製 . 第39回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.2, 2016
- 7) Hiraga K, Inoue YU, Hoshino M, Inoue T : CRISPR/Cas9 システムを用いた複数クラッシュクカドヘリン遺伝子ノックアウトマウスの作出 . 第39回日本分子生物学会大会, 横浜, 12.2, 2016

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, 11.1, 2016
- 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 . 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, 12.12, 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) : アルツハイマー病態における BACE1 発現異常及びシナプス変性の分子機序 (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 (～平成 28 年 12 月). オートファジー修飾によるアルツハイマー病理防止の可能性に関する研究 (平成 29 年 1 月～). (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) 科学研究費補助金 基盤研究 (B) : マウス大脳皮質パレル領野構築に関わる細胞・分子機序の解明 (研究代表者 井上高良)
- 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 井上高良)
- 6) 平成 28 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 井上高良)
- 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 井上高良)
- 8) 科学研究費補助金 新学術領域研究 計画研究 : 個性の多様性を担保する遺伝子の解析 (研究分担者 井上高良)
- 9) 科学研究費補助金 基盤研究 (C) : オキシトシン受容体の脳領域特異的エンハンサー探索 : 自閉症関連 SNP との関係 (研究代表者 井上由紀子)

7. 疾病研究第七部

I. 研究部の概要

疾病研究第七部では、「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さまざまな特徴をもった複数の非侵襲的脳機能イメージング手法を統合的に用いることにより、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 28 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推進し、重要な成果を得た。

また、部長の本田が脳病態統合イメージングセンター (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 29 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) |
| (室 長) | 山下祐一, 花川 隆 (本務 IBIC 先進脳画像研究部長) |
| (併 任 研 究 員) | 加藤孝一, 板東杏太 |
| (客 員 研 究 員) | 宮本 順, 森口央基, 吉村奈津江, 八木玲子, 幕内 充, 河合徳枝, 片桐祥雅, 仁科エミ, 田中悟志, 前川督雄, 花島律子, 小俣 圭 |
| (流 動 研 究 員) | 松本 結, 宮前光宏 (10.1 ~) |
| (科研費研究補助員) | 上野 修 |
| (科 研 費 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 (~ 7.31), 堀 祐樹, 宿里充穂, 北佳保里, 押山千秋, 倉重宏樹, 疋島 (笠原) 和美, 伊原尚樹, 緒方洋輔, 菅井智昭, 田中智子 (4.11 ~), 沼澤秀美, (5.24 ~), 高橋真麻 (8.22 ~ 9.16) |
| (研 究 見 習 生) | 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する効果 (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) 音響情報を用いた新規非薬物療法の開発 (臨床研究)

平成 28 年度は、ハイパーソニック・エフェクトを応用して、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研究を実施した。介護施設のデイルームや入院病室などでの音響療法を可能にするため、安全に配慮したコンパクトな音響呈示システムを構築し、超高周波成分を含む音を呈示した時の BPSD 症状の変化について検討した。その結果、患者群全体では 4 週間の介入前後での症状の変化は統計的有意性を示さ

なかったが、介入前の NPI-NH スコアが 20 以上の中等～重症群では改善が見られ、介入前の NPI-NH スコアと改善度の間に有意な相関が認められた。この結果は、BPSD に対する音響情報を用いた新しい非薬物的アプローチを拓くものと期待される。

また認知行動療法（CBT）センターとの共同研究を立ち上げ、ハイパーソニック・エフェクトを応用することにより、うつ病や不安症状の患者に対する CBT の効果増強についての検討を開始した。そのために流動研究員 1 名（宮前）を採用した。

さらに、ハイパーソニック・エフェクトが報酬系神経回路を活性化する点に着目し、アルコール・薬物依存症に対する新たな非薬物置換療法の開発に向けた研究を、アルコール依存症に対する治療施設としてはわが国を代表する国立病院機構・久里浜医療センターとの共同研究として開始した。

(2) 情報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）

環境のエンリッチメントは、疾病の予防、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。本研究部では、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、飼育環境の音響情報の複雑性が、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、音響情報環境エンリッチ条件群のマウスで、対照群のマウスと比較して寿命が有意に延長し、自発活動量の増加が認められた。これらの傾向には性差があり、寿命の延長はオスで有意であり、自発活動量の増加は、メスで有意に認められた。一方、寿命と自発活動量の間には、有意な相関は認めなかった。これらの結果は、通常の飼育環境に多様な刺激を加えるという音響情報環境エンリッチメントが、寿命の延長という、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。また、その効果には性差があり、自発活動量の増加を介して寿命延長をもたらすという単純なプロセスではない可能性が示唆されることを明らかにした。

(3) 非言語コミュニケーション「阿吽の呼吸」の神経基盤の解明（ヒトを対象とした基礎研究）

日本を含む多くの文化圏では、指揮者やメトロノームのような基準なしに、複数の演奏者同士が「阿吽の呼吸」や「以心伝心」で自律的に表現行動の同期をとり、一糸乱れぬ見事な演奏を実現する表現芸術が多く存在する。こうした演奏を成立させるためには、演奏者の行動を高度に同期させる必要があるが、その背景となる神経基盤はわかっていない。本研究部では、大規模な人間集団の同期現象によって魅力的な芸術表現を実現している典型例として、インドネシア・バリ島の祭祀祝祭芸能「ケチャ」をとりあげ、その表現行動を支える脳機能の同期性を明らかにすることにより、「阿吽の呼吸」のコミュニケーションを支える神経基盤に迫る。そのために、ケチャ演奏中の複数被験者から脳波同時計測を行い、個体間脳波成分の同期の程度と表現されたりズムの同期性との関連を検討する。本研究は、自閉症をはじめとする非言語コミュニケーション能力の障害に対する有効な非薬物療法の開発に繋がることが期待される。

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。また、脳の世紀推進会議の正会員として、脳の世紀シンポジウムの企画立案や、世界脳週間の実施に協力した。本研究部としては、神経研究所が実施した高校生を対象とした世界脳週間行事のラボツアーに協力した。

IV. 研究業績

1 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamashita Y, Fujimura T, Katahira K, Honda M, Okada M, and Okanoya K : Context sensitivity in the detection of changes in facial emotion. Scientific Reports, 6 : pp27798-27798, Jun, 2016
- 2) 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, May, 2016

(2) 著 書

- 1) 本田 学: 聴く脳・見る脳の仕組み. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp22-41, Mar, 2017
- 2) 本田 学: 感動する脳の仕組み. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp42-61, Mar, 2017
- 3) 本田 学: 音楽を感じる脳は変化を感じる脳. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp62-78, Mar, 2017
- 4) 本田 学: 感性と情動を生み出す脳. 質感の科学, 朝倉書店, 東京, pp104-123, Oct, 2016
- 5) 本田 学: 耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める. 音楽と脳, クバプロ, 東京, pp29-66, Jun, 2016

(3) 総 説

なし

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

- 1) 本田 学: インタビュー記事 (脳科学監修), 映画「秘密 THE TOP SECRET」劇場販売パンフレット, 松竹株式会社, Aug. 6, 2016
- 2) 本田 学: 「死者の記憶を覗き見る脳科学」の向こう側, 映画「秘密 THE TOP SECRET」マスコミ向けパンフレット, 松竹株式会社, Jun, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

なし

(2) 国際学会

- 1) Yamashita Y, Kawai N, Ueno O, Oohashi T, Honda M: Acoustic environmental enrichment prolonged natural lifespan of mice. SFN2016. San Diego: 11.14, 2016 (11.12 – 11.16)
- 2) Honda M, Yagi R, Kawai N, Ueno O, Yamashita Y, Oohashi T: An open pilot study of non-

pharmacological augmentation therapy in major depressive patients using inaudible high-frequency sounds. SFN2016. San Diego, USA: 11.12, 2016, (11.12 -11.16) 2016

- 3) Matsumoto K Y, Kasahara T, Okanoya K: Melatonin productivity changes a quality of courtship vocalizations in male mice. the 31st International Congress of Psychology 2016 (ICP2016). 神奈川: 7.26, 2016 (7.24 – 7.29)

(3) 一般学会

- 1) 松本 結, 浅場明莉, 菅野康太, 菊水健史, 本田 学, 岡ノ谷一夫: 社会的場面におけるマウスの発声型とその機能. 日本動物行動学会大 35 回大会. 新潟: 11.12, 2016 (11.11 – 11.13)
- 2) Yamashita Y, Kawai N, Ueno O, Oohashi T, Honda M: Prolongation of lifespan in mice induced by acoustic environmental enrichment. Neuroscience2016. Yokohama: 7.22, 2016 (7.20 – 7.22)
- 3) 中條亨一, 高橋真麻, 村田真悟, 山下祐一, 尾形哲也: 3次元畳み込みを用いた深層学習による安静時機能的 MRI の空間的次元圧縮. 第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 京都: 3.10, 2017 (3.9 – 310)
- 4) 伊藤 拓, 深澤佑介, 沖村 宰, 山下祐一, 前田貴記, 太田 順: スマートフォンの利用ログの特徴量設計による不安度の予測. 情報処理学会第 82 回モバイルコンピューティングとパーベイスブシステム研究会. 東京: 3.10, 2017 (3.9 – 310)
- 5) 菅野俊介, 緒方大樹, 沖村 宰, 山下祐一, 前田貴記, 太田 順: 身体運動同期の相互依存性が印象形成に与える影響. 計測自動制御学会 第 22 回創発システム・シンポジウム. 諏訪 (長野) : 8.24, 2016 (8.24 – 8.26)
- 6) 伊藤 拓, 深澤佑介, 沖村 宰, 山下祐一, 前田貴記, 太田 順: スマートフォンのセンサログとアプリ履歴を用いた不安度の予測. 情報処理学会 モバイルコンピューティングとユビキタス通信研究会第 79 回研究発表会. 沖縄: 5.26, 2016
- 7) 松本 結: 音響環境における周波数特徴と嗜好性の関係. 超異分野学会. 東京: 3.2, 2017 (3.2 – 3.3)

(4) その他

- 1) 本田 学: 聴こえない超高周波を含む音が心を豊かにし躰を健やかにする～ハイパーソニック・エフェクトの発見～. 東京大学科学技術インタープリター養成部門「科学と音楽イベント」. 東京: 11.7, 2016

3. 班会議発表

- 1) 山下祐一, 河合徳枝, 上野 修, 大橋 力, 本田 学: 環境エンリッチメントがマウスの行動・寿命に与える影響の検討. 第 3 回多元質感知領域班会議. 東京: 3.7, 2017 (3.6 – 3.8)
- 2) 本田 学: 「阿吽の呼吸」の神経基盤. オシロロジー夏の班会議. 札幌: 6.28, 2016 (6.27 – 6.28)
- 3) 南本敬史, 本田 学, 鯉田孝和: 質感認知に伴う情動惹起の神経機構. 第 2 回多元質感知班会議. 宮崎: 6.22, 2016 (6.21–6.23)
- 4) 山下祐一, 河合徳枝, 上野 修, 大橋 力, 本田 学: 聴覚環境エンリッチメントがマウスの寿命を延長する. 第 2 回多元質感知領域班会議. 宮崎: 6.22, 2016 (6.21 – 6.23)
- 5) 山下祐一: 認知(障害)原理を検証する神経回路モデルの開発と評価. CREST「認知ミラーリング:

認知過程の自己理解と社会的共有による発達障害者支援」キックオフシンポジウム. 東京：3.26, 2017

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 AMED 「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)
- ・科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)「阿吽の呼吸の神経基盤」(研究代表者 本田 学)
- ・科学研究費助成事業 基盤研究B 「ハイパーソニック・エフェクト発現機構への統合的アプローチ」(研究代表者 本田 学)
- ・科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)「質感認知に伴う情動惹起の神経機構」(研究分担者 本田 学)
- ・科学研究費助成事業 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)
- ・日本医療研究開発機構委託研究開発費 認知症研究開発事業 AMED 「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」(研究分担者 山下祐一)
- ・科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 基盤研究C 「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)
- ・科学技術振興機構委託研究費 戦略的創造研究推進事業 CREST 「認知ミラーリング：認知過程の自己理解と社会的共有による発達障害者支援」(主たる共同研究者 山下祐一)
- ・公益財団法人住友財団助成金 「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)
- ・科学研究費助成事業 若手研究B 「診断横断的認知行動療法の神経基盤および治療反応性の予測；感情調整の観点から」(研究代表者 宮前光宏)
- ・第32回バネス研究費 吉野家賞 「音響環境における周波数特徴と嗜好性の関係」(研究代表者 松本 結)

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) 研究員の構成

| | |
|------------|--|
| (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 |
| (科研費研究員) | 早瀬ヨネ子, 菅野康太 (28.5.6 ~ 9.30), 伊藤政之 (28.6.1 ~) |
| (外来研究補助員) | 貝塚利恵 (28.6.20 ~) |
| (科研費研究補助員) | 都築明子 (28.12.1 ~) |
| (センター事務助手) | 高山明美 |
| (科研費事務助手) | 酒匂潤子, 菅野幸江, 坂本亜沙美 |
| (研究生) | 宮下 聡, 出羽健一, 藤山知之, 山下真梨子, 小方茂弘, 山城邦比古, 會田将吾, 足立透真, 山田滉陽, 山田光代, 横山美和 |
| (研究見習生) | 岡田茉莉, 白石玲花, 金子雅規 (28.10.25 ~), 満尾理沙子 (29.1.4 ~), 垣内雄太 (29.1.4 ~), 村山一輝 (29.3.14 ~) |
| (客員研究員) | 辻村啓太 |

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) 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、AUTS2 の小脳および終脳特異的のノックアウトマウスを作成し、小脳・大脳皮質・海馬発生における役割について調べた。また、ノックアウトマウスにおけるマウス超音波発声について詳細に解析し、AUTS2 が音声コミュニケーションに果たす機能についても調べた (堀, 坂本, 江草, 山城, 山田光, 白石)。
- 2) 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い、てんかん発症の病理を明らかにした。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の候補を同定し、その異常をマウスゲノムに再現する動物モデルを作成した (早瀬, 田谷, 有村, 小方, 菅野, 出羽, 岡田)。
- 3) 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、続けて 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，伊藤，貝塚）。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、有意な差を確認した（林，伊藤）。更に、疾病研究第四部との共同研究により、電気生理学的解析を進めている（林，伊藤）。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、解析を行った（林，伊藤，貝塚，金子）。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った（林）。

- 4) 神経前駆細胞が増殖を停止して神経細胞へと分化するしくみについて、小脳顆粒細胞系をモデルとして研究している。我々は、Meis1 が転写因子および蛋白質安定化因子として働き、顆粒細胞前駆細胞の細胞周期離脱と顆粒細胞の分化に重要な働きをしていることを見出した（大輪，山田滉，横山）。また、顆粒細胞前駆細胞の分裂方向の決定と姉妹細胞の運命決定に関わる因子を探索し、いくつかの分子を同定した（宮下，山下，足立，會田）。

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，東邦大学理学部で，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で講義を行った。
- 2) 星野は，早稲田大学の大学院生 2 名（同大学の客員教授として），東京医科歯科大学の大学院生 5 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），東邦大学の大学院生 2 名（同大学の客員教授として），北里大学の大学生 2 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 2 名，東邦大学の大学院生 1 名，北里大学の大学生 1 名，新潟大学の大学生 1 名の研究指導を行った。田谷は，山梨大学の大学院生 1 名，東京医科歯科大学の大学院生 1 名，北里大学の大学生 1 名，新潟大学の大学生 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 名と東京バイオテクノロジー専門学校のインターンシップ卒業研究生 1 名の研究指導を行った。
- 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，Journal of Neuroscience, Scientific Reports, Neuroscience, Neuroscience Research, Biochemie Open, Development Growth and Differentiation 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行った。林は，Neuron, Frontiers in Molecular Neuroscience, Journal of Neuroscience, Neurochemistry International, Molecular Brain 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行った。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Adachi T, Hayashi T: Evolutionarily conserved phosphorylation and palmitoylation-dependent regulation of dopamine D1-like receptors in vertebrates. Neurotransmitter, 2016 (3): e1434, Oct, 2016

(2) 著 書

- 1) 林 崇: 神経受容体のマイクロイメージング. 脳内環境辞典 (編集:高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷真), メディカルドゥ社, 大阪, 56-57, Mar, 2017

(3) 総 説

- 1) 星野幹雄: AUTS2(Autism Susceptibility Candidate 2). 分子精神医学, 16 (4): 53-55, Oct, 2016
- 2) Yamada M, Hoshino M: Precerebellar Nuclei. Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders, 63-67, Nov, 2016
- 3) Hoshino M: Specification of Cerebellar Neurons. Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders, 143-147, Nov, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 星野幹雄: 小脳神経細胞の発生プログラム. 2016年度第7回小脳研究会 学術集会・総会, 東京都千代田区(アルカディア市ヶ谷), 1.20, 2017
- 2) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 山田真弓, 粕山俊彦, 西條琢真, 三浦義記, 大野行弘, 今奥琢士, 柳川右千夫, 伊原信夫, 芹川忠夫, 天野殖, 星野幹雄: The deficiency of DSCAML1, which is a mutant model with limbic-like seizures, induces the excitatory and inhibitory imbalance. 第39回日本神経科学大会シンポジウム, 横浜市(パシフィコ横浜), 7.22, 2016(7.20-7.22)
- 3) 星野幹雄: 精神疾患関連遺伝子 AUTS2 の生理機能と病理. 第39回日本神経科学大会シンポジウム, 横浜市(パシフィコ横浜), 7.21, 2016(7.20-7.22)
- 4) 星野幹雄: 脳神経系の発生と精神疾患そして脳進化 - Autism Susceptibility Candidate2 遺伝子の研究を通して -. タイムシグナルと制御シンポジウム, 下田市(筑波大学下田臨海実験センター), 6.10, 2016(6.10-6.11)

(2) 国際学会

- 1) Owa T, Taya S, Miyashita S, Nishioka T, Kaibuchi K, Hoshino M: Role of Meis1 in the cerebellar development. Neuroscience2016, San Diego, CA, USA(San Diego Convention Center), 11.14, 2016(11.12 -11.16)

(3) 一般学会

- 1) 伊藤政之, 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: パルミトイル化による AMPA 型グルタミン受容体の制御とその異常に伴うてんかん発作. 第90回日本薬理学会年会, 長崎市(長崎新聞文化ホール), 3.16, 2017(3.15 - 3.17)
- 2) 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: Multi-step and context-dependent functions of Meis1 in cerebellar granule cell development. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
- 3) 江草早紀, 堀 啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村建司, 郷康広, 星野幹雄: Deletion of Aut2 gene induces the impairment of dentate gyrus development. 第10回神経発生討論会, 仙

- 台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
- 4) 宮下聡, 瀬戸祐介, 會田将吾, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄: Prox1 limits the mitotic potential of cerebellar granule cell precursor through mitosis-dependent deacetylation of CyclinD1 promoter. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
 - 5) 出羽健一, 有村奈利子, 田谷真一郎, 境和久, 小泉修一, 星野幹雄: Role of DSCAM in cerebellar development. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
 - 6) 山下真梨子, 宮下聡, 星野幹雄: 細胞周期の長い小脳顆粒細胞前駆細胞の同定と解析. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
 - 7) 山城邦比古, 青木瞭, 坂本亜沙美, 堀啓, 星野幹雄: Functional Analysis of Autism susceptibility candidate 2 (Aut2) in the cerebellar development. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
 - 8) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 第10回神経発生討論会, 仙台市(秋保リゾートホテルクレセント), 3.10-3.11, 2017(3.10 - 3.11)
 - 9) 伊藤政之, 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による興奮性シナプスの機能維持とその異常に伴うてんかん発作. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜市(パシフィコ横浜), 12.2, 2016(11.30 - 12.2)
 - 10) 有村奈利子, 出羽健一, 岡田茉莉, 柳川右千夫, 田谷真一郎, 星野幹雄: 中脳神経細胞の細胞移動におけるダウン症関連因子の機能解析. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜市(パシフィコ横浜), 12.1, 2016(11.30 - 12.2)
 - 11) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜市(パシフィコ横浜), 12.1, 2016(11.30 - 12.2)
 - 12) 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: Meis1の小脳顆粒細胞における多段階発生制御. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜市(パシフィコ横浜), 11.30, 2016(11.30 - 12.2)
 - 13) 出羽健一, 有村奈利子, 田谷真一郎, 小泉修一, 星野幹雄: 小脳興奮制シナプス形成におけるダウン症関連分子の機能解析. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡市(福岡国際会議場), 9.9, 2016(9.8 - 9.10)
 - 14) 山城邦比古, 青木瞭, 坂本亜沙美, 堀啓, 星野幹雄: 小脳発生における自閉症感受性遺伝子Aut2の機能解析. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡市(福岡国際会議場), 9.9, 2016(9.8 - 9.10)
 - 15) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡市(福岡国際会議場), 9.9, 2016(9.8 - 9.10)
 - 16) 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: Meis1による顆粒細胞の増殖・分化の制御機構の解明. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡市(福岡国際会議場), 9.8, 2016(9.8 - 9.10)
 - 17) 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, 星野幹雄: The role of autism susceptibility gene AUTS2 in the cerebellar Purkinje development. 第39回日本神経科学学会, 横浜市(パシフィコ横浜), 7.22, 2016(7.20-7.22)

- 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: Maintenance of excitatory-inhibitory balance in brain by AMPA receptor palmitoylation. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.21, 2016(7.20-7.22)
- 19) 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: Role of Meis1 in granule cell development. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.20, 2016(7.20-7.22)
- 20) 宮下聡, 瀬戸祐介, 會田将吾, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄: Prox1 regulates the cell cycle exit of cerebellar granule cell precursors through suppression of a cell cycle-related gene. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.20, 2016(7.20-7.22)
- 21) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂面と娘細胞の運命決定メカニズムの解析. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.20, 2016(7.20-7.22)
- 22) 林 崇, 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: グルタミン酸受容体パルミトイル化による興奮性 / 抑制性神経活動のバランス制御と抗てんかん薬の作用. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル, 韓国 (COEX), 7.3, 2016(7.2-7.3)
- 23) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: イハラてんかんラット原因遺伝子 ier の知的障がい+てんかん患者リンパ芽球デポジトリーでの発現量. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台市 (仙台国際センター), 5.14, 2016(5.12 -5.14)

(4) その他

- 1) 星野幹雄: 脳神経系の発生と精神疾患そして脳進化 - AUTS2 遺伝子の研究を通して -. 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院セミナー, 新潟市 (新潟大学), 10.27, 2016

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. 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, 新発田市 (月岡ニューホテル冠月), 1.22, 2017(1.20 - 1.22)
- 2) 出羽健一, 有村奈利子, 田谷真一郎, 境和久, 小泉修一, 星野幹雄: Role of DSCAM in the cerebellar development. 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, 新発田市 (月岡ニューホテル冠月), 1.21, 2017(1.20 - 1.22)
- 3) 山城邦比古, 青木瞭, 坂本亜沙美, 堀 啓, 星野幹雄: Functional analysis of autism susceptibility candidate 2 (Aut2) in the cerebellar development. 新学術領域研究「個性」創発脳 第 1 回領域会議, 宮城郡松島町 (ホテル松島大観壮), 12.16, 2016(12.16 - 12.18)
- 4) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: Analysis of cleavage plane and daughter cell fate of cerebellar granule cell precursors. 新学術領域研究「個性」創発脳 第 1 回領域会議, 宮城郡松島町 (ホテル松島大観壮), 12.16, 2016(12.16 - 12.18)
- 5) 山田光代, 堀 啓, 白石玲花, 菅野康太, 坂本亜沙美, 星野幹雄: Loss of autism susceptibility gene, Aut2 induces the excessive synaptic formation in mouse forebrain. 新学術領域研究「個性」創発脳 第 1 回領域会議, 宮城郡松島町 (ホテル松島大観壮), 12.16, 2016(12.16 - 12.18)
- 6) 田谷真一郎, 早瀬ヨネ子, 星野幹雄: てんかんモデル動物の作製と病態解明. 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」(主任研究者 星野幹雄)平成28年度班会議,東京都千代田区(都市センターホテル),12.12,2016

- 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28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,神戸市(スペースアルファ神戸),12.10,2016(12.9-12.11)
- 8) 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28年度第2回班会議,小平市(国立精神・神経医療研究センター),11.27,2016
- 9) 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28年度第1回班会議,小平市(国立精神・神経医療研究センター),6.12,2016

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構研究費(AMED)脳科学研究戦略推進プログラム「細胞接着・細胞骨格制御系,およびメタボライトとして硫化水素(H_2S)とポリサルファイド(H_2Sn)から見た発達障害・統合失調症の病理解明と診断法・治療法の開発」(研究代表者 星野幹雄)
- 2) 科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)「個性の多様性を担保する遺伝子の解析」(研究代表者 星野幹雄)
- 3) 科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」(研究分担者 星野幹雄)
- 4) 科学研究費助成事業 新学術領域研究(研究領域提案型)「「個性」創発脳システムの統合的理解を拓く国際的データシェアプラットフォームの構築」(研究分担者 星野幹雄)
- 5) 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究「神経疾患関連遺伝子AUTS2の脳発生と脳進化における役割の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 6) 科学研究費助成事業 基盤研究(B)「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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 公益財団法人 第一三共生命科学研究振興財団 研究助成「自閉症関連遺伝子の神経回路形成における機能と限局性皮質異形成症の形成機序の解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 11) 公益財団法人 てんかん治療研究振興財団「ニューロサーキット異常に起因するてんかんモデルラットに対する治療薬のスクリーニングと治療法の開発」(研究代表者 田谷真一郎)
- 12) 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パルミトイル化の1分子動態解析」(研究代表者 林 崇)
- 13) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「興奮性シナプスの分子修飾異常に伴うてんかん発作の発症

機構」(研究代表者 林 崇)

- 14) 平成 28 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)
- 15) 科学研究費助成事業 新学術領域研究学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム」生理機能解析支援(研究代表者 林 崇)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「生後発達期脳における自閉症感受性遺伝子 Auts2 の生理機能の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 19) 内藤記念科学振興財団 2016 年度内藤記念科学 研究助成金「精神疾患病態解明に向けた自閉症感受性遺伝子 Auts2 の生理機能の解明」(研究代表者 堀 啓)
- 20) 内藤記念科学振興財団 2016 年度内藤記念女性研究者研究助成金「Dscam と神経細胞移動制御」(研究代表者 有村奈利子)
- 21) 科学研究費助成事業 研究活動スタート支援「海馬における新規自閉症感受性遺伝子 Auts2 の機能解析」(研究代表者 江草早紀)
- 22) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「翻訳後脂質修飾による HCN チャネルの新たな制御機構」(研究代表者 伊藤政之)
- 23) 日本学術振興会 特別研究員 DC1「G1 期のダイナミックな変化を介した神経前駆細胞の細胞周期停止メカニズム」(研究代表者 宮下聡)

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, 野口潤, 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, 松田真悟 |
| (流動研究員) | 宮川尚久, 渡邊恵, 浅場明莉 |
| (科研費研究員) | 中垣慶子, 佐々木哲也, 安江みゆき |
| (研究補助員) | 境和久 |
| (研究助手) | 真鍋朋子, 土屋明子 |
| (事務助手) | 桑島靖子 |
| (外来研究員) | 三村喬生, 佐柳友規 |
| (研究生) | 中神明子, 益子宏美, 速水琢 |

II. 研究活動及び研究紹介

1) 自閉症様マーモセットの作出と高次社会認知機能解明に向けた行動テストの開発と評価

(担当者) 中垣慶子, 中神明子, 安江みゆき, 三村喬生, 川合伸幸, 一戸紀孝

バルプロ酸を母体に投与すると生まれた子どもに自閉的症状が出るリスクが高まる事が知られており、ヒトと同じ霊長類であるマーモセットの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渉及びコミュニケーションの質的な違いが観察された。また第三者における互恵性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、論文発表をした。この第三者互恵性評価を踏まえて、本年度はマーモセットが不公平な状況で、課題の遂行を拒否するかという研究を行っている。自分が他者よりも不当に低価値の報酬を提示された時に、その不公平性を忌避するかどうかを調べている。これらの行動試験と共に、バイオマーカーとしてコルチゾールの検討を行った。マーモセットは腎臓に対する副腎の割合が大きく、ストレスの影響を受けやすいと言われている。血中のコルチゾール値を唾液中のコルチゾール値は反映していることが明らかになり、ストレスなく唾液を収集する方法を開発した。唾液中のコルチゾール値を検討した結果、午前中よりも午後に低下するという日内変動が非投与群では見られたが、バルプロ酸投与群では日内変動が少なく、午後のコルチゾール値は非投与群よりも有意に高かった。これらはバルプロ酸投与マーモセットのサーカディアンリズムの異常を示しており、生体機能リズム異常はヒト ASD でも指摘されている。今後は行動試験と並行して、マーモセッ

トの活動量，心拍，内分泌機能などの生体機能リズム異常を示すバイオマーカーを調べ，自閉症の治療法の開発につなげていく。

2) 社会性などの高次脳機能が生成される神経メカニズムの解明

(担当者) 鈴木航，宮川尚久，阿部央，境和久，谷利樹，渡邊恵，速水琢，一戸紀孝

霊長類モデル動物として近年注目されているマーモセットを用いて，自閉症に係る大脳皮質領域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，広範囲につながる神経ネットワークにおける情報処理を明らかにする。網膜地図や周波数局在地図などの感覚地図が存在する大脳皮質を機能イメージング法により可視化し，さらに複雑な感覚刺激を用いて電気生理学的計測をすることにより高次感覚野の細胞の反応特性を詳細に調べた。その結果，上側頭溝にある高次視覚野の細胞は他個体の運動だけでなく，その運動の目的をもコードしていることが分かった。また，高次聴覚領域の細胞が単純な周波数選択性に加え，音声選択性を持つことや特定の周波数変調に依存する複雑な反応を示すことが分かった。今後，これらの知見をもとに自閉症モデル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，真鍋朋子，渡邊恵，佐々木哲也，中垣慶子，一戸紀孝

我々は，これまでに定型発達マーモセットの大脳皮質領域の第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をマイクロアレイにより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，自閉症様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，電気生理学的，遺伝子発現解析を進めている。定型発達個体の前頭前皮質錐体細胞からパッチクランプ法によりホールセル記録を行ったところ，生後90日齢から180日齢にかけて興奮性・抑制性シナプス後電流の頻度が低下している，すなわち機能的なシナプスの数が減少していることが明らかになった。自閉症様モデル個体では，定型発達個体に比べて樹状突起サイズの拡大，シナプス密度の増加，刈り込みの異常が起きていることを見出した。またミクログリア密度の低下，突起の繊細化，球状突起先端数の減少，Iba1染色陰性領域の増加などが認められ，シナプス除去機構に異常が起きていることが推測される。このように本モデル動物では，自閉症脳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，新たな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) 発達期マーモセット樹状突起スパインの2光子顕微鏡観察を用いた自閉症の研究

(担当者) 野口潤，一戸紀孝

In vivo 樹状突起スパイン観察技術をマーモセット大脳皮質に応用し，発達期におけるシナプス数制御を直接検討するための準備をH28年度に進めた。具体的には2光子顕微鏡のセットアップ，霊長類の取扱い技術の習得，手術の条件検討，AAVベクターによる遺伝子発現，妊娠期バルプロ酸投与自閉症モデルの作出などを他の微細構造研究部メンバー，並びに霊長類管理部と協力して実施し

た。H29 年度以降、バルプロ酸投与モデル個体を用いて、非暴露個体との比較検討を行う。具体的には 2 光子顕微鏡による定期的な in vivo 大脳皮質神経細胞の樹状突起スパインの密度の変化、スパイン安定性などを検討する。さらに、バルプロ酸投与群のシナプス可塑性の異常を補正する手段を模索する。

5) 神経前駆体細胞分化能を規定する分子機序の研究：網膜発生過程における Notch 経路を介した細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57^{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、幹細胞がその分化能を変遷させながら様々な細胞運命を決定する未解明機序について、ニワトリ網膜発生過程において細胞増殖を制御する細胞周期調節因子 (cyclin-dependent kinase inhibitor) *Cdkn1c/p57Kip2* 遺伝子が、細胞分化に深く関与する Notch 経路と feed-forward loop を形成して転写制御される事を解明しました。これは不可逆な細胞運命決定に関与する重要な作業仮説と考えられる他、様々な精神・脳神経系疾患発症に関与する分子機序である可能性が推察されるものです。

III. 社会的活動

1) 行政等への貢献

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) 市民社会への貢献

プレスリリース, 報道等：

・ 第 39 回 日本神経科学大会プレスリリース

佐々木哲也「自閉症モデル霊長類の発達期大脳皮質シナプス再編成異常の検証 - 自閉症モデルサル
の脳でシナプス「刈り込み」の異常を確認 -」, 横浜, 7.20, 2016

・ マイナビニュース (7.20, 2016) 空腹時のほうが効率的に学習できる? 「第 39 回日本神経科学
大会開幕」佐々木哲也「自閉症モデルサルの脳でシナプス「刈り込み」の異常を観察」

・ excite ニュース (7.20, 2016) 自閉症モデルサルの脳でシナプス「刈り込み」の異常を観察」

・ 科学新聞 1 面 (7.29, 2016) 「自閉症スペクトラム障害のシナプス刈り込み異常再現」

・ しんぶん赤旗 (8.22, 2016) 「自閉症の症状示すサル - ヒトと同じ脳の異常 -」

3) 専門教育への貢献

部長の一戸は、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。外来研究員の佐柳は、神戸大学大学院において、大学院特別講義「先端医学トピックス」として「霊長類マーモセットを用いた脳内ミクログリアの役割の解明」の講義を行った。

IV. 研究業績

A. 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) Miyakawa N, Banno T, Abe H, Tani T, Suzuki W, Ichinohe N: Representation of Glossy Material Surface in Ventral Superior Temporal Sulcal Area of Common Marmosets. *Front. Neural Circuits*, 11 (17):1-15, 2017
 - 3) Ikuo Tomioka, Hidetoshi Ishibashi, Eiko N. Minakawa, Hideyuki H. Motohashi, Osamu Takayama, Yuko Saito, H. Akiko Popiel, Sandra Puentes, Kensuke Owari, Terumi Nakatani, Naotake Nogami, Kazuhiro Yamamoto, Satoru Noguchi, Takahiro Yonekawa, Yoko Tanaka, Naoko Fujita, Hikaru Suzuki, Hisae Kikuchi, Shu Aizawa, Seiichi Nagano, Daisuke Yamada, Ichizo Nishino, Noritaka Ichinohe, Keiji Wada, Shinichi Kohsaka, Yoshitaka Nagai, Kazuhiko Seki: Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. *eNeuro*, 4(2) e0250-16.2017 1:16, 2017
 - 4) Noguchi J, Hayama T, Watanabe S, Ucar H, Yagishita S, Takahashi N, Kasai H: State-dependent diffusion of actin-depolymerizing factor/cofilin underlies the enlargement and shrinkage of dendritic spines. *Scientific Reports*, 6: 32897 1-9, 2016
 - 5) Nagaoka A, Takehara H, Hayashi-Takagi A, Noguchi J, Ishii K, Shirai F, Yagishita S, Akagi T, Ichiki T, Kasai H: Abnormal intrinsic dynamics of dendritic spines in a fragile X syndrome mouse model in vivo. *Scientific Reports*, 6: 26651-, 2016
 - 6) Takehara H, Nagaoka A, Noguchi J, Akagi T, Kasai H, Ichiki T: Implantable Microfluidic Device with Hydrogel Permeable Membrane for Delivering Chemical Compounds and Imaging Neural Cells in Living Mice. *J Photopolym Sci Technol.*, 29 (4): 513-518, 2016
 - 7) Watanabe S, Hirono M : Phase-dependent modulation of oscillatory phase and synchrony by long-lasting depolarizing inputs in central neurons. *eNeuro*, 3 (5): e0066-16.2016, 2016
 - 8) Watanabe S, Takahashi H, Torimitsu K : Electroconductive polymer-coated silk fiber electrodes for neural recording and stimulation in vivo. *Japanese Journal of Applied Physics*, 56 (3):037001, 2017
 - 9) Otani Y, Watanabe S, Ohwada T, Kitao A : Molecular dynamics study of nitrogen-pyramidalized bicyclic β -proline oligomers. Length-dependent convergence to organized structures. *J. Phys. Chem. B*, 121 (1): 100-109, 2017
 - 10) Koshiha M, Karino G, Mimura K, Nakamura S, Yui K, Kunikata T, Yamanouchi H: Psycho-Cognitive Intervention for ASD from Cross-Species Behavioral Analyses of Infants, Chicks and Common Marmosets. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 15 (5): 578-586, 2016

(2) 著 書

(3) 総 説

(4) 特許・出願

(5) その他

- 1) 一戸紀孝: 側頭連合野の神経解剖学.BRAIN and NERVE 連合野ハンドブック 第68巻11号, 医学書院, 1345-1361, 2016
- 2) 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再編成異常の検証. 公益財団法人 精神・神経科学振興財団における研究助成金による研究業績集1-3, 2017
- 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再編成異常の検証. JFNMH Newsletter No.19, 2017
- 4) 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異常の検証, 公益財団法人先進医薬研究振興財団 2016年度研究成果報告集, 2017
- 5) 佐柳友規: 最近のミクログリア研究の動向と新しい標識Iba1抗体. 和光純薬時報, 84 (3): 6-7, 2016

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Noritaka Ichinohe: Mirror neurons in a new world monkey, common marmoset. International Congress of Neuroethology, ウルグアイ, 4.2, 2016 (3.30-4.3)
- 2) 一戸紀孝: 精神疾患を考える上でマーモセットモデルは有用か. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.10, 2016 (9.8-9.10)
- 3) 一戸紀孝: マーモセットの自閉症モデル. 第104回日本解剖学会 関東支部学術集会, 横浜, 11.19, 2016
- 4) 佐柳友規, 佐々木哲也, 一戸紀孝, 高坂新一: 脳内ミクログリア. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.9, 2016(9.8-9.10)
- 5) 松田真悟: なぜ恐怖関連疾患の有病率は女性の方が高いのか? 薬物・精神・行動の会 6月例会, 東京, 6. 24, 2016

(2) 国際学会

- 1) Koki Mimura, Chika Sato, Keiko Nakagaki, Ichio Aoki, Takahumi Minamimoto, Noritaka Ichinohe: Atypical neonatal white matter structures of a non-human primate model of autism spectrum disorders. 8th International Regional(Asia) ISBS Neuroscience and Biological Psychiatry "Stress and Behavior" Conference, 横浜, 7.24, 2016 (7.23-7.25)
- 2) Nobuyuki Kawai, Miyuki Yasue, Akiko Nakagami, Taku Banno, Noritaka Ichinohe: Marmosets with fetal exposure to valproic acid fail to recognize third-party non-reciprocal interactions. The 31st International Congress of Psychology (ICP) 2016, 横浜, 7.25, 2016 (7.24-7.29)
- 3) Akiko Nakagami, Miyuki Yasue, Taku Banno, Keiko Nakagaki, Noritaka Ichinohe, Nobuyuki Kawai: A primate model for autism with common marmosets show behavioral deficits in the threemajor symptoms of autism. The 31st International Congress of Psychology (ICP) 2016, 横浜, 7.27, 2016 (7.24-7.29)
- 4) N. MIYAKAWA, T. BANNO, H. ABE, T. TANI, W. SUZUKI, N. ICHINOHE: Representation of glossy material surfaces in common marmoset temporal visual cortex. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.16, 2016(11.12-11.16)

- 5) T.SASAKI, T.SANAGI, K.NAKAGAKI, T.MANABE, N.ICHINOHE: Verification of abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of ASD. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.16, 2016 (11.12-11.16)
 - 6) T. BANNO, W. SUZUKI, N. MIYAKAWA, T. TANI, N. ICHINOHE: Slow rhythms in conspecific vocalisations are over-represented in the primary auditory cortex of common marmosets. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.16, 2016 (11.12-11.16)
 - 7) W. SUZUKI, T. TANI, T. BANNO, N. MIYAKAWA, H. ABE, T. HAYAMI, N. ICHINOHE: In vivo visualization of multiple areas around the superior temporal sulcus of the common marmoset. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.16, 2016 (11.12-11.16)
 - 8) H. ABE, T. TANI, H. MASHIKO, N. KITAMURA, K. SAKAI, H. MIZUKAMI, A. WATAKABE, T. YAMAMORI, N. ICHINOHE: Axonal projection map of areas around the superior temporal sulcus in the common marmoset. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.14, 2016 (11.12-11.16)
 - 9) K. MIMURA, C. SATO, K. NAKAGAKI, I.AOKI, T. MINAMIMOTO, N. ICHINOHE: Atypical behavioral and neural phenotypes in a non-human primate model of autism spectrum disorders. Neuroscience 2016, サンディエゴ, 11.14, 2016 (11.12-11.16)
 - 10) Y Numata- Uematsu, S Wakatsuki, K Sakai, N Ichinohe, M Uematsu, S Kure, T Araki: A new culture model of myelination: morphological findings and attempts to reproduce CMT pathology. 14th International Child Neurology Congress, Amsterdam, Nederland, 5.2, 2016 (5.1-5.5)
 - 11) Torimitsu K, Takizawa Y, Takahashi H, Watanabe S, Sonobe T: Conductive silk electrode for intra/extra bioelectrical measurement. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, Orlando, FL, USA, 8.19, 2016 (8.17-8.20)
- (3) 一般学会
- 1) Shingo Matsuda, Noritaka Ichinohe, Fumikazu Suto: Sex differences in dynamics of neural activation following fear extinction. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.20, 2016 (7.20-7.22)
 - 2) Ning Ma, Norihiro Harasawa, Kenichi Ueno, Noritaka Ichinohe, Masahiko Haruno, Kang Cheng, Hiroyuki Nakahara: Neural mechanisms for decision-making with predicting others: human fMRI. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.20, 2016 (7.20-7.22)
 - 3) Haruaki Fukuda, Ning Ma, Shinsuke Suzuki, Norihiro Harasawa, Kenichi Ueno, Justin L Gardner, Noritaka Ichinohe, Masahiko Haruno, Kang Cheng, Hiroyuki Nakahara: Neural computation underlying value-based decisions including rewards to others. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.20, 2016 (7.20-7.22)
 - 4) Koki Mimura, Chika Sato, Keiko Nakagaki, Ichio Aoki, Takahumi Minamimoto, Noritaka Ichinohe: Atypical Neonatal White Matter Structures of a Non-human Primate Model of Autism Spectrum Disorders. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016 (7.20-7.22)
 - 5) Tetsuya Sasaki, Keiko Nakagaki, Tomoko Manabe, Noritaka Ichinohe: Verification of abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of ASD. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.22, 2016 (7.20-7.22)
 - 6) Taku Banno, Wataru Suzuki, Naohisa Miyakawa, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe: Slow

- periodic modulations in conspecific vocalizations are over-represented in the primary auditory cortex of common marmosets. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016 (7.20-7.22)
- 7) Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Kazuhisa Sakai, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe: Axonal projection map of area FST in the marmoset. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016 (7.20-7.22)
 - 8) Tohru Kurotani, Kazuhisa Sakai, Noritaka Ichinohe: Intrinsic functional connectivity in the rat granular retrosplenial cortex investigated by optical mapping. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016 (7.20-7.22)
 - 9) 佐柳友規, 佐々木哲也, 真鍋朋子, 高坂新一, 一戸紀孝: 自閉症モデル霊長類の脳皮質におけるミクログリアの形態異常. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.22, 2016 (7.20-7.22)
 - 10) 佐々木哲也, 佐柳友規, 真鍋朋子, 中垣慶子, 高坂新一, 一戸紀孝: 自閉症モデル霊長類の生後発達期神経回路再編成不全の検証. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.9, 2016 (9.8 - 9.10)
 - 11) 佐柳友規, 佐々木哲也, 真鍋朋子, 高坂新一, 一戸紀孝: Microglia abnormality in the cerebral cortex of a primate model of autism spectrum disorders. 第59回日本神経化学学会大会, 福岡, 9.9, 2016 (9.8 - 9.10)
 - 12) 松田真悟, 松澤大輔, 石井大典, 富澤はるな, 一戸紀孝, 須藤文和, 清水栄司: 雌マウスにおける恐怖記憶と恐怖消去の週齢差. 第38回日本生物学的精神医学会, 福岡, 9.8-9.10, 2016
 - 13) 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 一戸紀孝: 自閉症モデル霊長類の発達期脳皮質シナプス形成・刈り込みの異常. 第104回日本解剖学会 関東支部学術集会, 横浜, 11.19, 2016
 - 14) M. YASUE, A. NAKAGAMI, K. NAKAGAKI, N. ICHINOHE, N. KAWAI: Do primate models of autism care other individuals when they receive less valuable reward than other individuals? 日本動物心理学会第76回大会, 札幌, 11.24, 2016 (11.23-11.25)
 - 15) A. NAKAGAMI, M. YASUE, K. NAKAGAKI, N. ICHINOHE, N. KAWAI: A new non-invasive method to measure cortisol levels from marmoset saliva. 日本動物心理学会第76回大会, 札幌, 11.25, 2016 (11.23-11.25)
 - 16) Yurika Numata-Uematsu, Shuji Wakatsuki, Kazuhisa Sakai, Noritaka Ichinohe, Mitsugu Uematsu, Shigeo Kure, Toshiyuki Araki: A new culture model of myelination: morphological findings and attempts to reproduce CMT pathology. The 58th Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology, Tokyo, 6.3, 2016 (6.3-6.5)
 - 17) 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 佐柳友規, 高坂新一, 一戸紀孝: 自閉症モデル霊長類の脳皮質シナプス形成・再編成の異常. 第122回日本解剖学会 総会・全国学術集会, 長崎, 3.29, 2017 (3.28-3.30)
 - 18) Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Noriko Takahashi, Wakako Sawada, Sho Yagishita, Haruo Kasai: FRET-FLIM measurement with a trans-SNARE-probe detecting the mechanical force from dendritic spine to pre-synaptic bouton. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.22, 2016 (7.20-7.22)
 - 19) Noriko Takahashi, Wakako Sawada, Jun Noguchi, Ucar Hasan, Satoshi Watanabe, Haruo Kasai: Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes. 第39回日本神経科学大会, 横浜, 7.22, 2016 (7.20-7.22)
 - 20) Satoshi Watanabe, Moritoshi Hirono: Phase-dependent effects of synaptic inputs on neural

oscillations. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, 7.21, 2016 (7.20-7.22)

- 21) Hirono M, Watanabe S, Kawahara S, Nagao S, Yanagawa Y, Misonou H: Perineuronal nets in the deep cerebellar nuclei regulate GABAergic synaptic transmission and delay eyeblink conditioning. 第 94 回日本生理学会大会, 浜松, 3.30, 2017 (3.28-3.30)
- 22) Takahashi N, Watanabe S, Sawada W, Kasai H: Configuration of SNAP25 at the exocytic sites analyzed with 2-photon excitation FLIM. 第 94 回日本生理学会大会, 浜松, 3.29, 2017 (3.28-3.30)
- 23) Watanabe S, Hirono M : Phase-dependent modulation of neural oscillations by synaptic inputs. 日本生物物理学会第 54 回年会, つくば, 11.27, 2016 (11.25-11.27)
- 24) 遠山卓, 古屋裕理, 松田真悟, 水谷顕洋: 恐怖記憶に対する思春期発達依存的な卵巣切除の影響. 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 3.26, 2017 (3.24-3.27)
- 25) 藤井秀太: ニワトリ網膜神経発生過程において細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57^{Kip2}* は Notch 経路 feed-forward loop により転写調節される. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜 (パシフィコ横浜), 12.2, 2016 (11.30-12.2)

(4) その他

- 1) 鈴木航, 竹市博臣, 谷利樹, 宮川尚久, 速水琢, 渡辺恵, 一戸紀孝: 自然動画から物体の運動情報を抽出するアルゴリズムの開発とその心理物理学的・神経生理学的検討. 視覚科学フォーラム 第 20 回研究会「視覚科学の未来を見つめる」, 大阪, 8.25, 2016 (8.25-8.26)
- 2) 佐々木哲也, 中垣慶子, 佐柳友規, 一戸紀孝: 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. 第 49 回 精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.2, 2016
- 3) 鈴木航, 谷利樹, 宮川尚久, 速水琢, 渡邊恵, 阿部央, 一戸紀孝: コモンマーモセット上側頭溝における機能イメージング. 第 6 回日本マーモセット研究会大会, 東京, 12.12, 2016 (12.12-12.14)
- 4) 川合伸幸, 中神明子, 安江みゆき, 坂野拓, 中垣慶子, 一戸紀孝: 霊長類の自閉症モデルの行動評価. 第 6 回日本マーモセット研究会大会, 東京, 12.12, 2016 (12.12-12.14)
- 5) Hideta Fujii: A feed-forward loop involving Notch signalling regulates *Cdkn1c/p57^{Kip2}* transcription in the developing chick retina. The 10th Notch Meeting, Mishima (National Institute of Genetics), 10.5, 2016 (10.5-10.6)

C. 班会議発表

- 1) 宮川尚久, 一戸紀孝, 鈴木航: マーモセット大脳視覚皮質における光沢情報の処理過程. 「新学術領域研究」多様な質感認識の科学的解明と革新的質感技術の創出 第 2 回多元質感知 領域班会議, 宮崎, 6.21, 2016 (6.21-6.23)
- 2) 佐柳友規, 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 高坂新一, 一戸紀孝: 自閉症モデル霊長類の大脳皮質におけるミクログリアの形態異常. 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」第 3 回夏のワークショップ, 山形, 7.15, 2016 (7.15-7.16)
- 3) 宮川尚久, 坂野拓, 阿部央, 谷利樹, 鈴木航, 一戸紀孝: マーモセット腹側視覚経路における光沢情報表現. 質感のつどい 第 2 回公開フォーラム, 千葉, 11.30, 2016
- 4) 佐々木哲也, 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」

2016年度 第4回班会議, 福岡, 1.7, 2017 (1.6-1.7)

- 5) 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 一戸紀孝: Abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of ASD. 第10回神経発生討論会, 仙台, 3.10, 2017 (3.10-3.11)
- 6) 宮川尚久, 一戸紀孝, 鈴木航: マーモセット大脳視覚皮質における光沢情報の処理過程. 「新学術領域研究」多様な質感認識の科学的解明と革新的質感技術の創出 第3回多元質感知 領域班会議, 東京, 3.8, 2017 (3.6 - 3.8)
- 7) 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28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, 3.22, 2017
- 8) 三村喬生: 自閉症モデル霊長類の行動表現系. 定量生物学の会 第8回年会, 岡崎, 1.8-1.9, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム「新規逆行性遺伝子操作法によるマカク大脳連合野・基底核回路への機能的介入・記録技術の開発」(分担: 一戸紀孝)「免疫組織染色によるタンパク質発現の検証」

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経過, 中間フェノタイプ, 自閉症様症状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「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・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)「シナプス逆行性情報伝達の解明」(代表: 野口 潤)

学術研究助成基金助成金・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・基盤研究 (C)「柔らかい有機電極を用いる脳機能改善法の開発」(代表: 渡邊 恵)

科学研究費補助金・新学術領域研究「マーモセット大脳視覚皮質における光沢情報の処理過程」(代表: 宮川尚久)

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)「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)

科学研究費補助金・特別研究員奨励費「ミクログリアを介した機能的神経回路形成の分子基盤の解明」(代表: 佐柳友規)

公益財団法人 精神・神経科学振興財団 調査研究助成金「シナプス刈り込みに着目した自閉症脳の共

感性回路発達異常の検証」(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筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS)、自己免疫脳症、神経変性疾患の病態究明と治療法開発も視野に入れている。

これまでに、MS における免疫制御機構の異常として、NKT 細胞減少、MAIT 細胞の変調、exosome—制御性 T 細胞系異常などを世界ではじめて証明し、病態に即した治療へ向けた道筋を明らかにしている。また MS 病態では T 細胞の発現する転写因子 NR4A2 が早期病態において決定的な役割を果たす一方で、Eomes が慢性進行性の病態において重要な転写因子であることを突き止めた。また、NMO では IL-6 産生性のプラズマブラストが自己抗体産生細胞として重要な役割を果たすことに加えて、神経組織障害における好中球の役割についても明らかにしている。現在進行している課題は、以上のオリジナルな研究に基づくトランスレーショナルリサーチ (TR)・臨床研究、神経系慢性炎症の基礎研究、神経—免疫—内分泌ネットワークの基礎研究であり、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, Yammaura. Nature 2001)。平成 21 年度から始まった厚生労働科学難治性疾患克服研究事業、さらにそれに引き続く日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を得て、NCNP 病院、TMC、研究所が協力して OCH の First in human 試験を実施しているが、平成 29 年度には完了する予定である。

NMO における IL-6 依存性抗体産生細胞の役割に鑑み (Chihara et al. PNAS 2011)、抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab の有効性を推測し、その後 NCNP 病院において tocilizumab による NMO 難治例 15 例に対する治療 (臨床研究) を実施し、同薬剤の有効性を示すことに成功した。さらに、NMO に類似した病態を有する MS 患者に対する tocilizumab 治療も実施し、その作用機序などに踏み込んだ解析を行っている。

NR4A2 遺伝子改変マウスが二次進行型 MS (SPMS) に類似した病態を示すことを明らかにし (Raveney et al. Nature Comm 2015)、この動物モデルを利用して、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。Eomes 陽性 T 細胞の性状、その誘導過程の解明等を通じて、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。酪酸発酵に関係するクロストリウム属細菌やバクテロイデス菌の有意な減少が確認された (Miyake et al. PLOS ONE 2015)。現在では 100 例以上の MS 患者からのサンプル収集が進み、AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢—免疫系—神経系相互関連の研究」で研究を進展させている。腸内細菌叢が腸管リンパ球の機能を修飾する可能性については、門脇研究員が検討をすすめ、研究成果は腸内細菌の影響を受け免疫制御能を有する腸管上皮内リンパ球 (IEL) の発見につながった (Kadowaki et al. Nature

Comm 2016).

精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」では、CIDP および筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群 (ME/CFS) の診断マーカーの研究を展開した。また MS ブレインバンクの実績をもとに AMED 委託費ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「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」を実施した。

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 (特任) |
| (室 長) | 大木伸司, 佐藤和貴郎 |
| (流動研究員) | 佐賀亮子, 門脇 淳 (~ 10.31), 土居芳充 (7.1 ~) |
| (科研費研究員) | Benjamin JE Raveney, 山口広美, 任海千春, 張 晨阳 |
| (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 (獨協医科大学越谷病院), 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, 中村雅一, 小野紘彦, 金澤智美, 大迫美穂 (4.11 ~), 門脇 淳 (11.1 ~) |
| (外来研究補助員) | 古澤雅子, 竹尾明子, 石田直子 (~ 5.31), 古藤千春, 村本洋子 (5.23 ~), 曾根知子 (5.30 ~) |

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:

大木室長の作製した慢性進行型 EAE モデルにおいて, 中枢神経系抗原提示細胞における異所性ホルモン産生が, 慢性炎症を誘導する Eomes 陽性 T ヘルパー細胞の誘導に決定的な役割を果たすことを確認し, 現在分子機構の詳細について解析を進めている。免疫性神経以外の神経変性疾患における細胞性免疫異常に関する研究も立ち上げ, 大木室長と佐藤室長の連携のもと新たなシーズの確保に向けて研究が進んだ。土居研究員は MS 患者 T 細胞で発現が亢進している分子の一つとして甲状腺受容体に興味をもち, マウス EAE モデル解析を進めた。

2) NKT 細胞と糖脂質リガンドに関する研究:

NKT 細胞を標的とする治療薬 OCH の医師主導型臨床試験 (健常者対象の First in Human 試験) で得られたデータを詳細に解析し, ヒト NKT 細胞活性化が他の免疫細胞とのクロストークを介して, 自己免疫性疾患の抑制につながる免疫偏倚を誘導することを実証した。患者対象治験 (STEP2) については H, I および J コホート 7 例への投与を完了し, フェーズ 2 試験に展開するために必要な前臨床・安全性試験を完了した。慶應義塾大学で開始した Crohn 病患者対象の OCH フェーズ 1 試験に情報提供などの支援を行った。

3) MS 病態と exosome 含有 miRNA に関する研究:

神経薬理研究部の北條浩彦室長との共同研究により, MS 患者血漿より exosome を分離して, その

含有する miRNA の定量的解析を進めた (木村ら)。その結果、特定の miRNA の変化が MS 患者における制御性 T 細胞減少に関連する可能性を明らかにできた。

4) 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、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 (PNAS108: 3701-3706, 2011)、多発性硬化症センターの活動の一環として、抗 IL-6 受容体抗体の NMO 難治例に対する有効性を判定する臨床研究を継続している。既に 15 例について最長 5 年の治療経験を積み、同治療によって NMOSD の再発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を確認した。松岡はバイオマーカーの研究を進め、NMO の抑制に伴って好中球分子発現の変化、免疫制御細胞の増加などが見られることを明らかにした。

5) MS 難治例に対する診断・新規治療開発

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継続している。臨床的には MS の古典的診断基準を充たすが、MRI 画像で異常に乏しい症例の特徴をまとめ、その免疫異常の特徴をまとめた。

6) MS の発症と腸内細菌・消化管免疫に関する研究

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 (PLOS ONE 2015)。MS では中等度の細菌叢構成異常 (dysbiosis) が起こっていること、MS で減少している腸内細菌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 (PLOS ONE 2015)。今年度は症例数を増やして再現性を確認した他、AMED の「医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発」プロジェクトに採択され、新たな研究を開始した。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 陽性の腸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。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 の変調に関わる可能性をはじめて示した成果である。マウス IEL の研究からヒトホモログの研究へ展開し、検討を継続した (門脇、佐賀)。

7) 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 (Doi et al. Proc Natl Acad Sci USA 105: 8381-8386, 2008)、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。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)。昨年度は、Eomes+ Th 細胞の性状を規定する分子の解析、同細胞の生成に関する分子機序の解析を通して、複数の治療標的を同定することに成功し、企業との連携につながる協議・検討を継続した。また大木は NR4A2 が全身性自己免疫疾患モデ

ルで抗体依存性炎症の発症に決定的な分子であることを証明した。

8) 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継続した。

9) 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解析した (佐藤, 池口)。慢性疲労症候群 (ME/CFS) の病態研究を開始し、40 例以上の症例について、フローサイトメーターによる B 細胞系および T 細胞系の解析を実施した。また NGS による B 細胞レパトア解析も実施した (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, 東北大学, 筑波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。また NCNP ユニバーサルホールにおける患者会・個別相談会 (患者・家族対象) で中心的な役割を果たした。

■ 第 8 回講演・個別相談会 (講師: 山村, 佐藤, 荒木他 1 名。開催日: 2016 年 4 月 24 日)

■ 第 9 回講演会 (講師: 山村, 佐藤, 荒木, 小野, 木村他 4 名。開催日: 2016 年 12 月 4 日)

マスコミ関係：

(MS 一般, 新聞・雑誌)

■ 2016 年 4 月 3 日 日本経済新聞朝刊 14 面

脳や脊髄の神経炎症でしびれ, 多発性硬化症, 妊婦に安全性高い薬登場

■ 2016 年 6 月 7 日 毎日新聞朝刊

多発性硬化症抑える細胞, 国立精神・神経医療研究センター マウスの腸内に確認

■ 2016 年 9 月 16 日 日経産業新聞朝刊

クローン病新薬 慶應義塾大学が治験, NCNP 開発の化合物

■ 2016 年 9 月 26 日 薬事日報

クローン病で医師主導治験開始 糖脂質の免疫修飾薬を投与
慶應義塾大学, 国立精神・神経医療研究センター

■ 2016 年 9 月 26 日 日経バイオテク

慶應義塾大学, クローン病治療薬の医師主導治験を開始
NCNP が創製した糖脂質 α -ガラクトシルセラミド類似体

■ 2016 年 9 月 27 日 薬事日報 ウェブ版

慶應義塾大学/国立精神・神経医療研究センター クローン病で医師治験開始 - 糖脂質の免疫修飾薬を投与

■ 2016 年 9 月 30 日 薬事ニュース

クローン病治療薬の医師主導治験を開始—慶應義塾大学

- 2016年10月3日 THE DOCTOR
クローン病治療薬の医師主導治験を開始—慶應義塾大学

(ME/CFS. 新聞・雑誌)

- 2016年5月13日 薬事ニュース 朝刊「リツキシマブ」の「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群」への有効性を研究
- 2016年11月21日 福祉新聞
筋痛性脳脊髄炎の患者を救済へ 治療法の開発促す議連発足
- 2016年12月12日 プレジデント 2017年1, 2号 pp. 58
慢性疲労症候群（筋痛性脳脊髄炎）神経内科
突然動けなくなり寝たきり状態に。心の病気ではなく「脳」に原因あり。
(山村コメント)
- 2017年1月10日 日経メディカルオンライン
腸内細菌療法で神経難病や動脈硬化も改善!?
(山村コメント)
- 2017年3月1日 朝日新聞 けいざい+
ライブドア平松元社長 怒号の中、異変 移住し回復
『半農半経営』病が契機
(山村コメント)
- 2017年3月10日 日経メディカル 3月号
vol. 46 no. 3 p22-24 神経難病や冠疾患に腸内細菌が関与.
- 2017年3月13日 週刊ポスト
医心伝身「多発性硬化症」発症に関与の腸内細菌を特定、予防に期待
(取材・構成 岩城レイ子) 山村取材協力
- 2017年3月17日 NEWS ポストセブン
「多発性硬化症」発症に関与する腸内細菌を特定、予防に期待
(取材・構成 岩城レイ子) 山村取材協力

(テレビ・ラジオ)

- 2017年3月7日 テレビ東京『L4 you!』15:55 - 16:54
今日の特集 これを見れば疲れ知らず! 「疲労」徹底解説
慢性疲労症候群 (講師山村)
- 2017年3月13日 ニッポン放送 高嶋ひでたけのあさラジ!
ラジオ人間ドック 多発性硬化症 山村:担当・解説
- 2017年3月14日 ニッポン放送 高嶋ひでたけのあさラジ!
ラジオ人間ドック 多発性硬化症 山村:担当・解説
- 2017年3月15日 ニッポン放送 高嶋ひでたけのあさラジ!
ラジオ人間ドック 多発性硬化症 山村:担当・解説
- 2017年3月16日 ニッポン放送 高嶋ひでたけのあさラジ!
ラジオ人間ドック 多発性硬化症 山村:担当・解説
- 2017年3月17日 ニッポン放送 高嶋ひでたけのあさラジ!

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、NCNP 多発性硬化症カンファレンス（NCNP 職員向け）を以下のように開催した。佐藤は同カンファレンスの世話人として企画・運営に貢献した。

佐藤は NCNP 病院神経内科併任医師として MS 新患外来の他、MS Brain Bank 外来を担当した。

- 第 19 回 NCNP 多発性硬化症カンファレンス。テーマ：自己免疫脳症の臨床。
特別講演 鹿児島大学高嶋博教授；2016 年 4 月 25 日)
- 第 20 回 NCNP 多発性硬化症カンファレンス。テーマ：神経変性と神経免疫。
特別講演 滋賀医科大学 漆谷真教授；2016 年 9 月 5 日)
- 第 21 回 NCNP 多発性硬化症カンファレンス。テーマ：ニューロリハビリテーション。
特別講演 井野辺純一博士；2017 年 3 月 27 日)

大木は組替え DNA 安全委員会、動物委員会、特殊化学物質管理委員会の各委員をつとめた。
佐藤は情報委員会と RI 委員会の各委員をつとめた。

4) 厚生労働行政に関する貢献：

- 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）
- 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 委託費ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
「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 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）
「イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発」
山村（分担）

- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業
「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢-免疫系-神経系相互連関の研究」
山村（代表）、佐藤（分担）、大木（分担）、門脇（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（難治性疾患政策研究事業）
「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）
- 精神・神経疾患研究開発費
「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」
山村（代表）、佐藤（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）
- 日本免疫学会評議員（山村）
- 日本神経学会代議員（山村）
- 日本神経免疫学会国際対応委員会委員長（山村）
- 日本臨床免疫学会常設プログラム委員会委員（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）
- 日本臨床免疫学会ガイドライン・ガイダンス委員（佐藤）
- IACFS/ME, Board Nominee（佐藤）

6) 雑誌編集など

- Handling Editor, Clinical and Experimental Neuroimmunology（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）

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つとめた。

山村は IFMS の学術アドバイザー、日本多発性硬化症理事をつとめた。

山村は以下の国際雑誌で ad hoc reviewer をつとめた：Nature Communications, JAMA Neurology, J. Immunol., J. Neuroinflamm., MS Journal, Neurology, Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Yamamura T, Ashtamker N, Ladkani D, Fukazawa T, Houzen H, Tanaka M, Miura T, and Knappertz V: Once-daily glatiramer acetate decreases MRI disease activity in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol doi: 10.1111/cen3.12383, 2017
- 2) Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, and Subramanyam M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. Mult Scler Relat Disord. 11:25-31, 2017
- 3) Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, and Tibung JT: Natalizumab for achieving relapse-free, T1 gadolinium-enhancing-lesion-free, and T2 lesion-free status in Japanese multiple sclerosis patients: A phase 2 trial subanalysis. Neurol Ther doi: 10.1007/s40120-016-0062-4, 2017
- 4) Saida T, Kira J.I., Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Ling Y, Torii S, Lucas N, Kuesters G, Steriner D, and Tibung JT: Saefety and efficacy of natalizumab in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Open-label extension study of a phase 2 trial. Neurol Ther doi:10.1007/s40120-016-0059-z, 2016
- 5) Kleiter I, Ayzenberg I, Araki M, Yamamura T, and Gold R: Tocilizumab, MS, and NMOSD. Mult Scler 2016 Apr 11. Pii: 1352458516643395 [Epub ahead of print]
- 6) Kadowaki A, Miyake S, Saga R, Chiba A, Mochizuki H, and Yamamura T: Gut environment-induced intraepithelial autoreactive CD4⁺ T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. Nature Communications 7:11639, 2016

(2) 著 書

- 1) Yamamura T: Gut microbiota: A possible role in the pathogenesis of multiple sclerosis. Gastro-Neuro-Immunology. (Edited by Cris Constantinescu, Razvan Arernescu, Violeta Arsenescu), Springer, pp181-187, 2016
- 2) Sato W, and Yamamura T: Cellular Immunity and Multiple Sclerosis: Current understanding. Neuroimmunological Diseases. (Edited by Susumu Kusunoki). Springer pp3-20, 2016
- 3) 山村 隆: 脱髄疾患. 神経内科学テキスト [改訂第4版]. 南江堂. (江藤文夫, 飯島節編) pp202-209, 2017
- 4) 山村 隆: 神経免疫学の基礎. 神経内科学テキスト [改訂第4版]. 南江堂. (江藤文夫, 飯島節編) pp40-45, 2017
- 5) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症の腸内細菌叢のメタ 16S 解析. 実験医学別冊. NGS アプリケーション. またゲノム解析 実験プロトコール. pp54-57 (服部正平編), 2016

(3) 総 説

- 1) Yamamura T, Raveney BJE, and Oki S : Study of eomesodermin-expressing CD4⁺ T cells

sheds new light on the pathogenesis of secondary progressive multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 7 : 1-2, 2016

- 2) 門脇 淳, 山村 隆 : 腸管特異的 CD4⁺ T 細胞による中枢神経系自己免疫の制御 . 臨床免疫・アレルギー科 67: 195-202, 2017
 - 3) 山村 隆 : 多発性硬化症・視神経脊髄炎の分子標的療法 . 炎症と免疫 . 24: 45-49, 2016
 - 4) 山村 隆 : 神経疾患と腸内細菌 . 特集 腸内細菌と諸疾患 . Current Therapy 34: 43-48, 2016
 - 5) 山村 隆 : シンポジウム 2 腸内細菌と疾患 . 5) 腸内細菌と多発性硬化症 . 日本内科学会雑誌 105: 1717-1721, 2016
 - 6) 山村 隆 : 多発性硬化症と腸内細菌叢異常 . 医学のあゆみ . 258: 1009-1012, 2016
 - 7) 山村 隆 : 腸内細菌と多発性硬化症 . G.I. Research, 24 : 266-270, 2016
 - 8) 荒木 学, 山村 隆 : 視神経脊髄炎の最新の治療と展望 . - 抗 IL-6 受容体抗体療法を含めて -. 最新医学 71: 1159-1167, 2016
 - 9) 山村 隆 : 多発性硬化症の病態と細胞性免疫 . Medical Science Digest (MSD) 42: 366-369, 2016
 - 10) 山村 隆 : 多発性硬化症と腸内フローラ . Brain and Nerve 68: 617-622, 2016 (6 月)
 - 11) 林 幼偉, 山村 隆 : Superior dominant peptide を用いた抗原特異性の高い安定型制御性 T 細胞の誘導を介した inverse vaccination による自己免疫疾患の治療 . 特集 I (免疫寛容と免疫抑制), 臨床免疫・アレルギー科, 65 : 281-289, 2016
 - 12) 大木伸司 : 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 . 日本臨床免疫学会会誌 (日本臨床免疫学会編) 39:103-113,2016
 - 13) 大木伸司 : 二次進行型多発性硬化症の病態機序 . KeyNote RA 4:15-18,2016
 - 14) 大木伸司, 山村 隆 : 二次進行型多発性硬化症の新しいバイオマーカー . Modern Physician 36: 781-784,2016
 - 15) 佐藤和貴郎, 大木伸司 : 多発性硬化症動物モデル . 炎症と免疫 . 25 : 67-70, 3.2017
 - 16) Kadowaki A: New Developments in Neuroimmunology, Gut environment favors the induction of intraepithelial myelin-reactive CD4⁺ T cells that inhibit central nervous system autoimmunity through LAG-3. Clinical & Experimental Neuroimmunology, Vol 8, Issue 1, 2017
- (4) その他
- 1) 山村 隆 : MS (多発性硬化症) 治療薬の現在と将来 . MS ニュース No. 172. 10-19pp, 2016
 - 2) 山村 隆 : IL-6 と神経病態・疼痛 . IL-6 から見える景色 . 第 1 2 回 . Keynote RA 4:118, 2016
 - 3) 山村 隆 : 多発性硬化症と腸内細菌 . 腸内細菌と疾患 . メディカル・ビューポイント vol37 No.8, 8, 2016
 - 4) 山村 隆, 園田康平 : 視神経炎と視神経症 : 全身と眼の架け橋 . あたらしい眼科 33: 625-626, 2016
 - 5) 佐藤和貴郎 : Highlight Series Basic Highlight. KeynoteR・A. 4 : 28-29, 2016
 - 6) 小野紘彦 : Highlight Series Basic Highlight. Keynote R・A. 4 : 126-127, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Treatment failures in NMO are due to specific immunologic mechanisms. 9th Annual International Roundtable Conference of NMO, Los Angeles, USA, 2017. 3.13
 - 2) 山村 隆: 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体治療. PMDA ジョイントシンポジウム 2. 神経治療における薬剤の Repurposing-3. 米子, 11.4, 2016
 - 3) 山村 隆: ME/CFS の免疫療法に向けて: フローサイトメーター解析. 国際学術シンポジウム筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) -ME/CFS も治療の時代へ. 東京大学鉄門記念講堂 東京, 10.23, 2016
 - 4) Yamamura T: Invariant NKT cells regulation of neuroinflammation. Symposium. The double edged sword of immunity in neurodegeneration. ISNI 2016, Jerusalem, Israel, 9.28, 2016
 - 5) 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症の腸内細菌叢. シンポジウム 2. 第 41 回日本微小循環学会総会, 東京, 9.24, 2016
 - 6) 山村 隆: 医師主導治験による治療薬開発中の研究者の言い分. シンポジウム 3. 産学官連携: 基礎研究から臨床応用までの死の谷を埋める. 第 44 回日本臨床免疫学会. 東京, 9.9, 2016
 - 7) Yamamura T: Sendai lecture. Secondary progressive multiple sclerosis and neuroinflammation. Sendai Conference 2016. Sendai, 7.9, 2016
 - 8) 山村 隆: 多発性硬化症の病態と治療. 第 100 回日本神経学会中国・四国地方会/第 25 回生涯教育講演会. 出雲, 鳥根県, 2016.6.26
 - 9) Kadowaki A, Saga R, Miyake S, and Yamamura T: Gut intraepithelial autoreactive CD4+ T cells influenced by environment suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. FOCIS 2016, Boston, USA, 6.25, 2016
 - 10) Raveney BJE, Oki S, Nakamura M, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: Identification of eomes-positive T helper cells as a pathogenic factor in chronic neuroinflammation. FOCIS 2016, Boston, USA, 6.24, 2016
 - 11) 山村 隆: 神経系自己免疫疾患の precision medicine の構築にむけて. 「神経と免疫・炎症のクロストーク」千里ライフサイエンスセミナー. 大阪, 5.31, 2016
 - 12) 山村 隆: 多発性硬化症と腸内細菌. シンポジウム 2. 腸内細菌と疾患. 第 113 回日本内科学会講演会. 東京, 4.16, 2016
 - 13) 大木伸司: 中枢神経系の免疫性病態の多様性. 6 学会シンポジウム 個別化医療に向けたシーズ探索. 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 9.9.2016
 - 14) 佐藤和貴郎: 脳脊髄液リンパ球の解析ーケモカイン受容体解析を中心にー. 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 9.9, 2016
 - 15) 佐藤和貴郎: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における多様なリンパ球の役割. シンポジウム 2 第 27 回日本末梢神経学会, 大阪, 8.26, 2016
- (2) 国際学会
- 1) Sato W, Ono H, Nakamura M, Yamamura T: Dysregulation of B lymphocytes in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. The 13th ISNI Congress, Jerusalem, 27.9.2016
 - 2) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, and Yamamura T: Inverse vaccination with superior dominant peptide may eradicate multiple sclerosis via sequential induction of stabilized hybrid regulatory T cells with antigen specificity and tissue repair capacity; 13th

International Congress of Neuroimmunology, Jerusalem, Israel, 2016.9/26~9/29

- 3) Kadowaki A, Saga R, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: Potential Regulation of Multiple Sclerosis by Gut Homing CCR9⁺ T_H cells, The 13th International Congress of Neuroimmunology 2016, Jerusalem, Israel, 2016.9/26~9/29
- 4) Sato W, Ono H, Nakamura M, and Yamamura T: Dysregulation of B lymphocytes with reduced diversity and increased clonality in chronic fatigue syndrome. 12th International IACFS/ME Conference, Fort Lauderdale, USA, 28.10.2016
- 5) Araki M, Nakamura M, Sato W, and Yamamura T: Potential benefits of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in patients with multiple sclerosis and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. The 13th ISNI Congress, Jerusalem, 27.9,2016
- 6) Raveney B, Oki S, Nakamura M, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: Identification of eomes-positive T helper cells as a pathogenic factor in chronic neuroinflammation. 16th International Congress of Immunology (ICI2016), Melbourne, Aug., 21st-26th, 2016
- 7) Lin Y, and Yamamura T: Antigen-specificity of superior dominant encephalitogenic peptide confers inductivity, stability, and hybrid signatures to CD69+CD103+ subset of Treg responsible for sustainable inhibition of CNS autoimmune diseases. ; 16th International Congress of Immunology, Melbourne, Australia, 2016.8/21~8/26
- 8) Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamaguchi S, Yamamura T, and Miyake S: MicroRNA-101a regulates microglial development and inflammation. FOCIS 2016. Boston, USA 6.23, 2016
- 9) Sato W, Ikeguchi R, Chihara N, Okamoto T, and Yamamura T: Chemokine receptor expression on CD4⁺ T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. FOCIS 2016. Boston, USA 6.23, 2016
- 10) Kimura K, Fukuoka M, Sato W, Takahashi R, Hohjoh H, and Yamamura T: Suppression of regulatory T cells : a pathogenic role of exosomes in multiple sclerosis. FOCIS 2016. Boston, USA 6.23, 2016
- 11) Kadowaki A, Miyake S, Saga R, Chiba A, and Yamamura T: Gut intraepithelial myelin reactive CD4⁺ T cells suppress central nervous system autoimmunity via LAG-3. American Association of Immunologists meeting, Seattle, May 15th, 2016.

(3) 一般学会

- 1) ONO H, SATO W, YAMAMURA T: Dysregulation of B cells in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. 第45回日本免疫学会総会, 沖縄, 12.6,2016
- 2) 木村公俊, 佐藤和貴郎, 山村 隆: Exosomes suppress regulatory T cells in multiple sclerosis. 第45回日本免疫学会総会. 沖縄, 12.5, 2016
- 3) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: 多発性硬化症ではエクソソームが制御性T細胞を抑制する. 第28回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 9.30, 2016
- 4) 大木伸司, Ben Raveney, 山村 隆: 核内受容体分子NR4A2は自己反応性ヘルパー T細胞の規定因子か. 第28回日本神経免疫学会学術大会. 長崎, 9.29, 2016
- 5) 荒木 学, 中村雅一, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 多発性硬化症, 抗体陰性視神経脊髄炎スペクトラム疾患に対する抗IL-6受容体抗体の有効性の検討. 第28回日本神経免疫学会学術大会. 長崎, 9.29, 2016

- 6) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: エクソソームによる制御性T細胞の抑制: 多発性硬化症における新たな疾患メカニズム. 第44回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9.8, 2016
 - 7) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 高橋良輔, 山村 隆: エクソソームによる制御性T細胞の抑制; 多発性硬化症の新たな病態. 第8回日本RNAi研究会/第3回日本細胞外小胞学会. 広島, 9.2, 2016
 - 8) 中村雅一, 荒木 学, 山村 隆: 中枢神経系自己免疫疾患におけるIL-6シグナル阻害. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 5.20, 2016
 - 9) 能登大介, 佐藤和貴郎, 三宅幸子, 荒木 学, 林 幼偉, 岡本智子, 村田美穂, 山村隆: Investigator-Initiated Clinical Trial (first-in-human, Phase I) of invariant NKT cell ligand OCH, 第57回日本神経学会学術集会. 神戸, 5.20, 2016
 - 10) 林 幼偉, 山村 隆: Dominant peptide therapy may conquer MS by turning antigen-specificity and stability to hybrid Treg. 第57回日本神経学会学術集会. 神戸, 5.20, 2016
 - 11) 木村公俊, 北條浩彦, 福岡聖之, 佐藤和貴郎, 村田美穂, 高橋良輔, 山村 隆: Suppression of regulatory T cells by exosomes in multiple sclerosis. 第57回日本神経学会学術集会. 神戸, 5.19, 2016
 - 12) 池口亮太郎, 佐藤和貴郎, 山村 隆: 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 第57回日本神経学会学術集会, 神戸, 5.19, 2016
 - 13) Atsushi Kadowaki, Sachiko Miyake, Ryoko Saga, Asako Chiba, Takashi Yamamura. Gut intraepithelial myelin responsive CD4+ T cells suppress CNS autoimmunity via LAG-3. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.19, 2016
 - 14) 張 晨阳, 大木伸司, Ben Raveney, 任海千春, 山村 隆: Development of Eomes+ helper T cells in association with CNS-derived antigen-presenting cells. 第45回日本免疫学会総会・学術集会, 12.7, 2016
 - 15) Ben Raveney, 大木伸司, 山村 隆: Functional characterization of authentic pathogenic T helper cells in autoimmune disease. 第45回日本免疫学会総会・学術集会, 12.7, 2016
 - 16) 任海千春, Ben Raveney, 張 晨阳, 山村 隆, 大木伸司: T cell-intrinsic role of NR4A2 for pathological symptoms in lupus-prone mice. 第45回日本免疫学会総会・学術集会, 12.5, 2016
 - 17) Youwei Lin, Takashi Yamamura: Inverse vaccination with superior dominant peptide may harness autoimmune diseases via sequential induction of stabilized hybrid regulatory T cells with antigen specificity and tissue repair capacity: 第45回日本免疫学会・学術集会. 2016.12/5-12/7
- (4) その他
- 1) 山村 隆: 神経疾患の治療: 多発性硬化症における近年の進歩. 神経疾患の未来を考える会. 天理, 奈良県, 3.24, 2017
 - 2) 山村 隆: 難病講演会「多発性硬化症・視神経脊髄炎」横浜市瀬谷区役所 3.9, 2017
 - 3) 山村 隆: 神経疾患の治療: 多発性硬化症における近年の進歩. 多発性硬化症講演会. 松本, 2.21, 2017
 - 4) 山村 隆: 神経疾患の治療: 多発性硬化症における近年の進歩. MS Expert Seminar in

MIKAWA. 安城, 2.9, 2017

- 5) 山村 隆：神経疾患の治療：多発性硬化症における近年の進歩. Web 講演会. 恵比寿, 東京, 1.19, 2017
- 6) 竹脇大貴, 林幼偉, 荒木学, 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 高橋祐二, 山村隆：非典型的な多発性硬化症. 第9回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会, 国立精神・神経医療研究センター, 小平, 12.4, 2016
- 7) 山村 隆：神経疾患の治療：多発性硬化症における近年の進歩. 多発性硬化症講演会 in 阪神. 尼崎, 11.30, 2016
- 8) 山村 隆：神経疾患の治療：多発性硬化症における近年の進歩. 多発性硬化症講演会 in 東京. 東京, 11.21, 2016
- 9) 山村 隆：神経疾患の治療：多発性硬化症における近年の進歩. 下京西武医師会生涯教育講演会. 京都, 11.17, 2016
- 10) 山村 隆：これからの疾患修飾薬の選択を考察する. - コパキシンの位置づけを中心に - 多発性硬化症講演会. 全国講演会. ホテルニューオータニ. 東京, 11.13, 2016
- 11) 山村 隆：MS病態の多様性から個別治療を考える. 第15回東京MS研究会. 東京. 9.2, 2016
- 12) 山村 隆：多発性硬化症の基礎研究と治療戦略. 多発性硬化症 学術講演会. 近畿大学医学部. 大阪, 9.1, 2016
- 13) 山村 隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎の最近の話題. 第7回鹿児島神経内科先端セミナー. 鹿児島, 8.30, 2016
- 14) 山村 隆：多発性硬化症. 第12回神経内科短期臨床セミナー. 小平. 7.20, 2016
- 15) 山村 隆：腸内細菌と脳の健康. 世界脳週間2016. レクチャー&ラボツアー「脳の科学の最前線」. 小平, 7.16, 2016
- 16) 山村 隆：MS 医療講演・相談会（主催全国多発性硬化症友の会）. 横浜市桜木町健康福祉総合センター, 横浜, 6.11, 2016
- 17) 山村 隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎の最近の話題. 第66回香川神経疾患研究会. 高松, 香川県, 5.27, 2016
- 18) 山村 隆：Potential influence of gut microbiota on multiple sclerosis. Session: Shifting the paradigm in multiple sclerosis: Immunopathogenesis and treatment. Neuro Forum. 東京, 5.7, 2016
- 19) 山村 隆：多発性硬化症の現状. コパキシンの適正使用について. 多発性硬化症講演会 in 多摩. 八王子, 4.27, 2016
- 20) 山村 隆：多発性硬化症・視神経脊髄炎のトランスレーション研究. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所内セミナー. 分子回路系神経科学セミナーシリーズ第17回. 4.26, 2016
- 21) 山村 隆：難病医療について. 「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME／CF S）の理解を深める勉強会」東京, 4.14, 2016
- 22) 大木伸司：二次進行型多発性硬化症の病態と新規ヘルパー T細胞. 第14回東京MS研究会. 東京, 9.2, 2016
- 23) 佐藤和貴郎：MS の新規治療薬 OCH. 第9回多発性硬化症／視神経脊髄炎講演・個別相談会, 小平, 12.4, 2016
- 24) 佐藤和貴郎：神経免疫学の温故知新. 神経内科 Research-Seminar, 仙台, 10.19, 2016
- 25) 佐藤和貴郎：活性化アストロサイトに対するフィンゴリモドの直接作用の検討. 第三回 MS サ

マーカレッジ, 神戸, 8.6, 2016

- 26) 佐藤和貴郎: バイオバンク. 第8回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会, 小平, 4.24, 2016
- 27) 小野紘彦: 慢性疲労症候群の研究. 第9回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, 小平, 12.4, 2016
- 28) 林 幼偉: 当院における多発性硬化症 (MS) の治療～血液浄化療法と免疫抑制剤～. 第9回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, 小平, 12.4, 2016
- 29) 木村公俊: MS とエクソソームの関わり. 第9回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, 小平, 12.4, 2016
- 30) 山村 隆: 最近の動向. 第9回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会, 小平, 12.4, 2016
- 31) 山村 隆: MS/NMO 総論. 第8回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演・個別相談会, 小平, 4.24, 2016

3. 班会議発表

- 1) 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 山村 隆: ME/CFS の末梢血リンパ球解析. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構「イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発」研究班 平成28年度第2回班会議. 東京, 1.29, 2017
- 2) 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. 国立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「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」班会議, 小平, 2.2, 2017
- 3) 大木伸司: 二次進行型多発性硬化症におけるomesodermin 陽性T細胞の関与. 平成28年度厚労省難病 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班合同班会議, 東京, 1.18, 2017
- 4) 佐藤和貴郎, 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: 健常者およびMS患者投与におけるバイオマーカーの変化に関する研究. 国立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「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」班会議, 小平, 2.2, 2017
- 5) 佐藤和貴郎, 能登大介, 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: 健常者およびMS患者投与におけるバイオマーカーの変化. 平成28年度厚労省難病 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班合同班会議, 東京, 1.18, 2017
- 6) 佐藤和貴郎, 金澤智美, 池口亮太郎, 山村 隆: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) におけるPlasmablastの検討. 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 小平, 12.1, 2016
- 7) 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 中村雅一, 山村 隆: 慢性疲労症候群 (ME/CFS) におけるBリンパ球の検討. 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 小平, 12.1, 2016
- 8) 木村公俊, 北條浩彦, 山村 隆: 多発性硬化症の病態におけるエクソソームの役割に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」班会議, 小平, 12.1, 2016
- 9) 木村公俊, 山村 隆: 多発性硬化症の病態におけるエクソソームの役割に関する研究. 国立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「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」班会議, 小平, 2.2, 2017

V. 競争的研究資金獲得状況／受賞

平成 28 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）
- 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 委託費ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 「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 委託費長寿・障害総合研究事業 障害者対策総合研究開発事業（神経・筋疾患分野）「イメージングと新規バイオマーカーを用いた慢性疲労症候群の客観的診断法の開発」山村（分担）
- AMED 委託費難治性疾患実用化研究事業 「多発性硬化症の予防・病態改善・治療を目指した常在細菌叢－免疫系－神経系相互連関の研究」山村（代表）、佐藤（分担）、大木（分担）、門脇（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（難治性疾患政策研究事業）「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）
- 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」山村（代表）、佐藤（分担）
- 専門疾病センター事業費「多発性硬化症センター」山村（代表）
- 科学研究費助成基金基盤研究 C 「多発性硬化症を統制する多能的特異的制御性 T 細胞による自己免疫ワクチンと慢性期治療」林（代表）
- 科学研究費助成基金若手研究 B 「腸内環境で誘導される T 細胞による多発性硬化症の病態制御に関する研究」門脇（代表）
- 三菱財団自然科学研究助成「神経変性疾患の免疫学的病態形成メカニズムの研究」大木（代表）
- 日本多発性硬化症協会調査研究助成「The role of Eomes+ T helper cells in secondary progressive multiple sclerosis」 Benjamin J.E.Raveney(代表)

受賞（学会賞など）

大木伸司

公益財団法人三菱財団自然科学研究助成

「神経変性疾患の免疫学的病態形成メカニズムの研究」

木村公俊

2016 年度 日本神経免疫学会研究創世賞 最優秀賞

「エクソソームによる制御性 T 細胞の抑制；多発性硬化症の新たな疾患メカニズム」

FOCIS annual meeting 2016, Boston. Poster of Merit 2016

2016 年度 国立精神・神経医療研究センター神経研究所発表会優秀口頭発表賞

門脇 淳

2016 年度 日本神経免疫学会研究創生賞 優秀賞

2016 年度 国立精神・神経医療研究センター研究所 最優秀論文賞

FOCIS annual meeting 2016, Boston. Travel Award

American Association of Immunologists meeting, Seattle. Trainee Abstract Award

特許・出願

- 1) 大木伸司, 山村 隆: 進行性多発性硬化症抑制剤. 特願 2016-231364
- 2) 山村隆他 3 名: 自己免疫疾患の診断方法, 自己免疫疾患の診断用バイオマーカー, 及び自己免疫疾患の予防又は治療剤. PCT/JP2016/075070
- 3) 山村隆, 中村雅一: 多発性硬化症 (MS) 患者の新規治療適用判断方法. PCT/JP2016/064818
- 4) 山村隆, 大木伸司, 北條浩彦: 多発性硬化症治療剤. PCT 出願後の日本移行特願 2016-531412

1 1. 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, 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) | | 鈴木恵里 |

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 (H₂S) とポリサルファイド (H₂S_n)

硫化水素 (H₂S) 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。脳ではシスタチオニンベータシンターゼ (CBS) が H₂S を生合成することと、H₂S 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 H₂S が神経伝達修飾物質として働いていること世界に先駆けて発表した。翌 97 年にはもう 1 つの生産酵素シスタチオニンガンマライエース (CSE) の存在と、平滑筋弛緩因子としての H₂S を報告した。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。また、D-cysteine から硫化水素を生産する新規生合成経路を発見した (Nature Commun. 2013)。2006 年ポリサルファイド (H₂S_n) が、TRP チャネルを活性化することを発見し、さらに H₂S_n が脳に存在し、TRPA1 チャネルが標的であることを示した (FASEB J. 2013)。最近、H₂S_n 生合成酵素を同定し、H₂S₃, H₂S₂, H₂S₅ 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が報告されている (総説: Kimura H. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. 91, 131-159, 2015)。本年度は、H₂S と NO から H₂S_n ができることを証明し、これまで H₂S あるいは NO のみによると考えられていた作用が、H₂S_n による作用である可能性が高くなってきた (Sci. Rep. 2017)。本年度これらの研究が、今後飛躍的發展が期待される先端研究領域に特定され、世界をリードする研究者として木村部長が、トムソンロイター第 4 回リサーチフロントアワードを受賞した。

2. 哺乳動物機能性 RNA に関する基礎と応用研究

様々な生命反応や生命機能に関わる機能性 RNA 分子を基盤として、その有望な機能性核酸分子を疾患治療や予防医学に応用するための研究開発を行っている。本年度は、日本医療研究開発機構 (AMED) 研究課題と関連して神経変性疾患に対する新しい治療法としてマイクロ RNA (miRNA) 補充療法に関する研究開発や筋分化促進に関わる miRNA についての基盤研究を推進した。さらに、

近年注目されている血液中の Cell free 核酸 (cf 核酸) についても研究を推進し, 神経変性疾患や老化に伴って変化する cf 核酸の探索も行った.

Ⅲ. 社会活動

1. 第4回リサーチフロントアワード (トムソンロイター) 受賞 (木村英雄)
2. 日本薬理学会 理事 (平成30年から) に選出 (木村英雄)
3. 日本薬理学会 学術評議員 (木村英雄)
4. Scientific Reports, Editorial Board Member (木村英雄)
5. British Journal of Pharmacology, Editorial Board Member (木村英雄)
6. Neurochemistry International, Editorial Board Member (木村英雄)
7. International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine 国際学会組織委員 (木村英雄)
8. European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide 国際組織委員 (木村英雄)
9. The Open Journal of Nitric Oxide, Editorial Advisory Board Member (木村英雄)
10. NO学会評議員 (木村英雄)
11. 羊土社「実験医学」のアドバイザー (北條浩彦)
12. 東京大学非常勤講師 (北條浩彦)
13. 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) Miyamoto R, Koike S, Takano Y, Shibuya N, Kimura Y, Hanaoka K, Urano Y, Ogasawara Y, Kimura H: Polysulfides (H_2S_n) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H_2S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels. Sci. Rep. 7: 45995, 2017 プレスリリースを行った.
- 2) Hanaoka K, Sasakura K, Suwanai Y, Toma-Fukai S, Shimamoto K, Takano Y, Shibuya N, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Ogasawara Y, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kimura H, Wang C, Uchiyama M, Kojima H, Okabe T, Urano Y, Shimizu T, Nagano T: Discovery and mechanistic characterization of selective inhibitors of H_2S -producing enzyme: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) targeting active-site cysteine persulfide. Sci. Rep. 7:40227, 2017
- 3) Takano Y, Hanaoka K, Shimamoto K, Miyamoto R, Komatsu T, Ueno T, Terai T, Kimura H, Nagano T, Urano Y: Development of a reversible fluorescent probe for reactive sulfur species, sulfane sulfur, and its biological application. Chem. Commun. 53, 1064-1067, 2017
- 4) Takahashi M, Fukuoka M, Yoshioka K, Hohjoh H: Neighbors' death is required for surviving human adenocarcinoma PC-9 cells in an early stage of gefitinib treatment. BBRC. 479: 393-397, 2016

(2) 総 説

- 1) Kimura H: Hydrogen polysulfide (H_2S_n) signaling along with hydrogen sulfide (H_2S) and

nitric oxide (NO). J. Neural Transm. 123, 1235-1245, 2016

2) 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

3) 北條浩彦: デジタル PCR 革命. 実験医学 34, 1298-1306, 2016

(3) 著 書

1) 北條浩彦: プラスミド精製はキットが一番? エコ実験 (編集: 村田茂穂), 羊土社, 東京, pp112-119, 2016

2) 北條浩彦: トランスフォーメーションの on ice は 30 分? エコ実験 (編集: 村田茂穂), 羊土社, 東京, pp98-106, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

プレナリーレクチャー

1) Kimura H: A Symposium on Pharmacology of Gaseous Mediators. Pharmacological Society of Singapore and Department of Pharmacology Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Health System, Singapore. "The signaling molecules: hydrogen sulfide (H₂S) and hydrogen polysulfides (H₂S_n)". Plenary Lecture, Singapore, April 18, 2016

シンポジウム

1) Kimura H: (招待講演) Annual Meeting of the Society for Free Radical Research Europe. "Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfides" Budapest, Hungary, June 9, 2016

2) Kimura H: (招待講演) 4th International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine. "Production and Functions of Hydrogen Sulfide and Hydrogen Polysulfides" Naples, Italy. June 4, 2016

3) Kimura H: (招待講演) 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. "Hydrogen sulfide (H₂S) and hydrogen polysulfides (H₂S_n) as signaling molecules". Sendai, Japan, May 21, 2016

4) 渋谷典広: 生理活性物質硫化水素の産生経路. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, March 17, 2017

教育セミナー

1) 木村英雄: 教育セミナー「シグナル分子: 硫化水素 (H₂S) とポリサルファイド (H₂S_n)」 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, March 15, 2017

2) 木村英雄: 教育講演「ガスによる脳疾患の治療の可能性」脳と硫化水素. 第 20 回日本医療ガス学会学術大会・総会, 秋田, October 15, 2016

(2) 国際学会

1) Kimura K, Fukuoka M, Sato W, Takahashi R, Hohjoh H, Yamamura T: Suppression of Regulatory T Cells: a Pathogenic Role of Exosomes in Multiple Sclerosis (Poster of Merit 2016). FOCIS 2016, Boston, MA, USA, Jun.22, 2016

2) Fukuoka M, Ito N, Takeda S, Hohjoh H: Difference in plasma circulating cell-free

microRNAs between young and aged mice: Effects of miRNAs that are predominantly present in young mouse serum on myogenic differentiation in C2C12 cells and primary myoblasts. 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Vancouver, BC, Canada, Oct.19, 2016

(3) 一般学会

- 1) 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: ポリサルファイド H_2S_3 と H_2S は脳内で 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素により産生される. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, March 16, 2017
- 2) 木村英雄, 木村由佳, 小池伸, 豊福優希子, 渋谷典広, 小笠原裕樹, 永原則之: 硫化水素 (H_2S) とポリサルファイド (H_2S_n) によるシグナル伝達. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, September 25, 2016 (口頭及びポスター発表)
- 3) Yuka Kimura, Yukiko Toyofuku, Shin Koike, Norihiro Shibuya, Noriyuki Nagahara, David Lefer, Yuki Ogasawara, Hideo Kimura: Identification of H_2S_3 and H_2S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the mammalian brain. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, September 25, 2016 (口頭及びポスター発表)
- 4) 渋谷典広, 小池伸, 田中真紀子, 湯浅(石上)磨里, 木村由佳, 小笠原裕樹, 福井清, 永原則之, 木村英: D- システインからの硫化水素産生. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, September 27, 2016
- 5) Hideo Kimura, Yuka Kimura, Yukiko Toyofuku, Norihiro Shibuya, Shin Koike, Yuki Ogasawara, Noriyuki Nagahara, David Lefer, Yoshinori Mikami, Jun-ichiro Oka: Physiological roles of hydrogen sulfide (H_2S) and hydrogen polysulfide (H_2S_n). 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, July 20, 2016
- 6) Yuka Kimura, Yukiko Toyofuku, Shin Koike, Norihiro Shibuya, Noriyuki Nagahara, David Lefer, Yuki Ogasawara, Hideo Kimura: Identification of H_2S_3 as a novel signaling molecule in the brain, and its biosynthesis by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, July 20, 2016
- 7) Norihiro Shibuya, Shin Koike, Makiko Tanaka, Mari Yuasa, Yuka Kimura, Yuki Ogasawara, Kiyoshi Fukui, Noriyuki Nagahara, Hideo Kimura: Another pathway to produce H_2S . 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, July 20, 2016
- 8) 北條浩彦, 福岡聖之, 高橋理貴, 善岡克次: (2017) 「早期薬剤耐性獲得に関わるシグナル伝達経路の解析」金沢大学がん進展制御研究所共同利用・共同研究拠点シンポジウム, 金沢, February 14, 2017
- 9) 福岡聖之, 伊藤尚樹, 武田伸一, 北條浩彦: (2016) 「若齢および老齢マウスの血中 miRNA 解析: 若齢マウスで見出された高発現 miRNA が C2C12 細胞およびマウス初代筋芽細胞に与える筋分化誘導効果」第 39 回日本分子生物学会大会, 横浜, December 1, 2016

(4) その他

- 1) 木村英雄: 「シグナル分子としての硫化水素 (H_2S) とポリサルファイド (H_2S_n)」
セミナー 熊本大学薬学部 June 23, 2016
- 2) 木村英雄: 「シグナル分子: 硫化水素 (H_2S) とポリサルファイド (H_2S_n)」

セミナー 東京薬科大学 June 28, 2016

3) 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)」

セミナー 徳島文理大学薬学部 October 7, 2016

4) 北條浩彦：神経変性疾患治療剤. H28 年度 medU-net アカデミックシーズ発表会, 東京, August 19, 2016

(5) 班会議

1) 北條浩彦, 福岡聖之, 伊藤尚基, 武田伸一：筋分化を促進させる機能性 RNA の解析. 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者：武田伸一)平成 28 年度班会議, 東京, December 7, 2016

2) 木村公俊, 北條浩彦, 山村 隆：多発性硬化症の病態におけるエクソソームの役割に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費「神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究」(主任研究者：山村 隆)平成 28 年度班会議, 東京, December 1, 2016

特許

日本国特許

発 明 者：北條浩彦, 高橋理貴

発明の名称：「優性変異遺伝子発現制御剤」

特 許 権 者：LSIP ファンド運営合同会社

特 許 番 号：5996431

登 録 日：2016 年 9 月 2 日

特許出願番号：特願 2016-201786

発 明 者：北條浩彦, 福岡聖之

発明の名称：「筋分化誘導剤」

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：2016 年 10 月 13 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 (AMED) 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)

研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業

「強力な筋分化誘導能を有するマイクロ RNA を用いた新規筋疾患治療アプローチの開発と確立」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「硫化水素の新規産生経路の解析」

渋谷典広 (研究代表)

日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)「硫化水素由来ポリサルファイドによる TRPA1 チャネル活性化機構の解明」木村由佳 (研究代表)

日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究 (B)「老化がもたらす骨格筋特異的 miRNA の血中分泌量減少の生理的意義の解明」福岡聖之 (研究代表)

1 2. 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・スキップについては、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 (Komaki and Saito et al., 査読中)。この成果を受けて国内においては、NS-065/NCNP-01 は厚生労働省より先駆け審査指定制度の指定を受け、平成 28 年 1 月から第 I / II 相臨床試験を日本新薬が開始している。一方、米国では、日本新薬の海外子会社である NS Pharma, Inc. が、同薬の Fast track, 及び Orphan drug 指定を背景として平成 28 年 3 月より米国で第 II 相臨床試験を開始している。

また、基礎的な研究としても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や iPS 細胞など、意欲的な取り組みが引き続き継続されている。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 3 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。パリ第 6 大学の修士課程学生 Teiva Beylier を 2 か月間、ジュネーブ大学の Urs T. Rüegg 教授を 5 週間研究室に受け入れ共同研究を進めたことは、国際的ラボとしての遺伝子疾患治療研究部の特徴を良く表している。

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。

| | |
|---------------------|--|
| (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, 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, 齊藤崇, 鈴木喜晴 |
| (訪 問 研 究 員) | Urs T. Rüegg (28.4.26 ~ 5.30) |
| (流 動 研 究 員) | 倉岡睦季, 成田麻子, 宮武正太 |
| (科 研 費 研 究 員) | 谷端淳, 増田智, 滝澤歩武, 湯野栄子, Janek Hyzewicz (~ 28.5.31), 溝部吉高 (28.11.1 ~) |
| (科 研 費 研 究 補 助 員) | 原裕子, 竹村英子 |
| (外 来 研 究 員) | 渡辺直樹, 戸根悠一郎, 伊藤歩, 河野孝男, 高田美生 (28.6.28 ~), 権田安則 (29.1.11 ~) |
| (外 来 研 究 補 助 員) | 星野久美, 渡辺喜晴 (28.10.25 ~) |
| (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, 藤本眞美 |
| (研 究 生) | 柴崎浩之, 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, 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 細川元靖, 田山学, Teiva Beylier (~ 28.6.10), Janek Hyzewicz (28.9.13 ~), 伊藤尚基 (日本学術振興会特別研究員) (~ 28.10.31), 溝部吉高 (~ 28.10.31) (以 |

上, 研究生), 新畑里咲 (28.7.4 ~ 8.7), 邢昭彦 (28.7.4 ~ 8.7), 伊藤国秋 (28.7.4 ~ 8.26) (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・スキップ治療

基礎研究成果:

青木室長らは, エクソン・スキップ治療法開発で培った核酸医薬研究基盤を, 難治性神経疾患を対象に応用する試みとして, C9ORF72 関連の ALS および前頭側頭型認知症を対象に, 疾患病態の解明に基づく新しい核酸医薬治療の可能性を発見し, BRAIN 誌に掲載され, 同誌注目論文に選出された (BRAIN. 23 February 2017). また, AMED から「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新世代ペプチド付加核酸の薬事承認を目指した探索研究」について新規採択を受けた (17ek0109239h0001, 期間 2017-2019 年). 本研究は, オックスフォード大学 Wood 教授らとの共同研究として実施される見込みである.

トランスレーショナル研究成果:

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) 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ている. 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, 平成 28 年度中に 14 名への投与を開始した. さらに平成 28 年 3 月に米国第 II 相臨床試験を開始した.

(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

倉岡研究員は, 遺伝子疾患治療研究部の研究成果 (Sci Rep. 2013) 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報告した (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. 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., Am J Pathol. 2017 May;187(5):1147-1161).

(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., J Biochem. 2016; Tanihata et al., 投稿準備中). また疾病研究第六部の井上高良室長グループの協力を得て, 青木室長らは, イメージング解析用のトランスジェニックや CRISPR/Cas9 を用いた新たな病態モデルマウスの作出を進めている.

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「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班(武田班)を新たに組織し運営した(初年度).
- (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53回全国大会に出席し, 鈴木室長, 青木室長, 谷端研究員が筋ジストロフィーに対する最新の治療法をテーマに講演を行った.
- (3) 平成28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, 鈴木室長が中心となり iPS 細胞を用いた筋疾患の治療研究の現場を紹介した.
- (4) 第13回筋ジストロフィー市民公開講座(平成28年7月2日)では, 青木室長が「筋ジストロフィーの最新の治療」をテーマに講演した. また, 中型実験動物研究施設の見学会を実施し, 今村室長と倉岡研究員がこれを担った.

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

(論文査読) PNAS, Molecular Therapy, American Journal of Pathology (AJP), Scientific Report 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28年8月5日および6日には田中廣壽大会長(東京大学医科学研究所附属病院教授)の下, 第2回学術集会をNCNPで開催し, 330名ほどの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) 及びその後継の TRiNDS との連携を継続した. オックスフォード大学 Matthew Wood 教授と青木室長および武田部長は, グレートブリテンササカワ財団および The Royal Society, UK から日本—UK 二国間共同研究費を取得し, 両施設の連携基盤が強化された. これを受けて, Matthew Wood 教授

が来日し、平成 28 年 5 月 12 日 NCNP で国際セミナーを実施した。さらに、エクソン・スキップ共同研究の一環として、天津医科大学の HaiFang Yin 教授とメルボルン大学の Fazel Shabanpoor 博士が来日し、それぞれ平成 28 年 4 月 8 日と 10 月 24 日 NCNP で国際セミナーを実施した。さらに、カロリンスカ研究所 El-Andaloussi ラボの医学部生である Joel Nordin が、共同研究の一環で 4 月 8 日に当研究室を訪問した。平成 27 年 7 月 2 日～4 日にパリで筋ジス日傭ワークショップを開催したことを受けて、平成 28 年度には、ピエール・マリー・キュリー大学から修士院生の Teiva Beylier が研究部に加わった。また、骨格筋の幹細胞研究においては、世界のリーダーである Thomas A. Rando 教授 (Stanford University), Shahragim Tajbakhsh 教授 (Institut Pasteur), Frederic Relaix 教授 (Paris Est-Creteil University) が来日し、それぞれ講演を行ったことが特筆される。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Maruyama R, Echigoya Y, Caluseriu O, Aoki Y, Takeda S, Yokota T: Systemic Delivery of Morpholinos to Skip Multiple Exons in a Dog Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Methods Mol Biol.*1565: 201-213, 2017
- 2) Vila MC, Rayavarapu S, Hogarth MW, Van der Meulen JH, Horn A, Defour A, Takeda S, Brown KJ, Hathout Y, Nagaraju K, Jaiswal JK: Mitochondria mediate cell membrane repair and contribute to Duchenne muscular dystrophy. *Cell Death Differ.* 24: 330-342, 2017
- 3) Matsuzaka Y, Tanihata J, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Rüegg U, Takeda S, Hashido K: Characterization and Functional Analysis of Extracellular Vesicles and Muscle-Abundant miRNAs (miR-1, miR-133a, and miR-206) in C2C12 Myocytes and mdx Mice. *PLoS One.* 11(12):e0167811, 2016
- 4) Suzuki H, Aoki Y, Kameyama T, Saito T, Masuda S, Tanihata J, Nagata T, Mayeda A, Takeda S, Tsukahara T: Endogenous Multiple Exon Skipping and Back-Splicing at the DMD Mutation Hotspot. *Int J Mol Sci.* 17: E1722, 2016
- 5) Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto N, Kashiwabara K, Kimura E, Takeda S: Trends in steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Muscle Nerve.* 54: 673-680, 2016
- 6) Harris E, Bladen CL, Mayhew A, James M, Bettinson K, Moore U, Smith FE, Rufibach L, Cnaan A, Bharucha-Goebel DX, Blamire AM, Bravver E, Carlier PG, Day JW, Diaz-Manera J, Eagle M, Grieben U, Harms M, Jones KJ, Lochmüller H, Mendell JR, Mori-Yoshimura M, Paradas C, Pegoraro E, Pestronk A, Salort-Campana E, Schreiber-Katz O, Semplicini C, Spuler S¹, Stojkovic T, Straub V, Takeda S, Rocha CT, Walter MC, Bushby K ; Jain COS Consortium: The Clinical Outcome Study for dysferlinopathy: An international multicenter study. *Neurol Genet.* 2(4):e89, 2016
- 7) Uezumi A, Nakatani M, Ikemoto-Uezumi M, Yamamoto N, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Kasai T, Masuda S, Narita A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Fukada S, Nishino I, Tsuchida K: Cell-Surface Protein Profiling Identifies Distinctive Markers of Progenitor Cells in Human Skeletal Muscle. *Stem Cell Reports.* 7: 263-278, 2016

- 8) Nakamura A, Fueki N, Shiba N, Motoki H, Miyazaki D, Nishizawa H, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S : Deletion of exons 3-9 encompassing a mutational hot spot in the DMD gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. *J Hum Genet.* 61: 663-667, 2016
- 9) Shimizu R, Ogata K, Tamaura A, Kimura E, Ohata M, Takeshita E, Nakamura H, Takeda S, Komaki H: Clinical trial network for the promotion of clinical research for rare diseases in Japan: muscular dystrophy clinical trial network. *BMC Health Serv Res.*16:241, 2016
- 10) Miskew Nichols B, Aoki Y, Kuraoka M, Lee JJ, Takeda S, Yokota T: Multi-exon Skipping Using Cocktail Antisense Oligonucleotides in the Canine X-linked Muscular Dystrophy. *J Vis Exp.* 24: 111, 2016
- 11) Ito N, Shimizu N, Tanaka H, Takeda S: Enhancement of satellite cell transplantation efficiency by leukemia inhibitory factor. *J Neuromuscul Dis.* 3: 201-207, 2016
- 12) Shimbo M, Kudo T, Hamada M, Jeon H, Imamura Y, Asano K, Okada R, Tsunakawa Y, Mizuno S, Yagami K, Ishikawa C, Li H, Shiga T, Ishida J, Hamada J, Murata K, Ishimaru T, Hashimoto M, Fukamizu A, Yamane M, Ikawa M, Morita H, Shinohara M, Asahara H, Akiyama T, Akiyama N, Sasanuma H, Yoshida N, Zhou R, Wang YY, Ito T, Kokubu Y, Noguchi TA, Ishimine H, Kurisaki A, Shiba D, Mizuno H, Shirakawa M, Ito N, Takeda S, Takahashi S: Ground-based assessment of JAXA mouse habitat cage unit by mouse phenotypic studies. *Exp Anim.* 65: 175-87, 2016
- 13) Kimura K, Morita H, Daimon M, Horio M, Kawata T, Nakao T, Hirokawa M, Kitao R, Watanabe D, Komori T, Nagata T, Takeda S, Komaki H, Segawa K, Nakajima T, Takenaka K, Komuro I: Utility of Cystatin C for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Muscular Dystrophy. *Int Heart J.* 57: 386-8, 2016

(2) 著 書

- 1) 青木吉嗣, 武田伸一 : Duchenne 型筋ジストロフィーとエクソン・スキップ治療. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版. 編集 田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻貞俊, 塩川芳昭, 成田善孝, 株式会社メディカルビュー社, 東京, pp688-694, 2016

(3) 総 説

- 1) 武田伸一 : 巻頭言 ～筋肉研究が医学／生物学にもたらすパラダイム・シフト～. *CLINICAL-CALCIUM*, 特集筋肉研究の最前線, 特集ゲスト編集 武田伸一, 27: 7-8, 2017
- 2) 武田伸一 : トランスレーショナル・メディカルセンターにおける医師主導治験の実際. *臨床評価*, 44, 695-700, 2017
- 3) 伊藤尚基, 谷端淳, 武田伸一 : 骨格筋の表現型解析. *実験医学別冊マウス表現型解析スタンダード*, 169-176, 2016
- 4) 竹村英子, 鈴木友子, 武田伸一 : 筋ジストロフィーの遺伝子治療, 細胞移植治療の最前線. *小児内科*, 東京医学社, 48: 12, 1910-1914, 2016
- 5) 宮武正太, 青木吉嗣, 武田伸一 : デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソンスキップ治療 —有効性と安全性を併せもつモルフォリノ核酸の開発に向けて. *実験医学*, 羊土社, 東京, 34: 19, 3151-3158, 2016

- 6) 谷端淳, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca²⁺ + 動態. CLINICAL CALCIUM, 26: 27(1677)-33(1683), 2016
- 7) Tanihata J, Takeda S: Changes in cytosolic Ca²⁺ dynamics in the sarcoplasmic reticulum associated with the pathology of Duchenne muscular dystrophy. JPFMS. 5: 309-312, 2016
- 8) 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 51 および 53 スキップ薬開発の現状. 週刊医学のあゆみ, 259: 5-10, 2016
- 9) 倉岡陸季, 武田伸一: 筋ジストロフィー病態におけるオステオポンチンの意義. 生体の科学, 65: 5, 496-497, 2016
- 10) Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, Okada T: Inflammatory predisposition predicts disease phenotypes in muscular dystrophy. Inflammation and Regeneration. 36: 14, 2016
- 11) Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S, Aoki Y: Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. Drug Des Devel Ther. 10: 2745-2758, 2016
- 12) Kuraoka M, Takeda S: Serum osteopontin as a novel biomarker for muscle regeneration in Duchenne muscular dystrophy. Atlas of Science. July 1, 2016
- 13) Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y: Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. Am J Transl Res. 8: 2471-2489, 2016
- 14) 伊藤尚基, 武田伸一: メカニカルストレスと骨格筋肥大・筋萎縮. メカノバイオロジーからメカノメディシンへ, 週刊医学のあゆみ, 257: 979-984, 2016
- 15) 青木吉嗣: 素顔のニューロサイエンティスト Matthew JA Wood. Clinical Neuroscience 別冊, 中外医学社, 34: 7, 2016

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Takeda S: Molecular mechanism of muscle atrophy in sarcopenia. 12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology Theme: Frailty and dementia ~ From its pathogenesis to prevention and treatment ~, Aichi, 3.4, 2017
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する核酸医薬品を用いた新たな治療戦略. 平成 28 年度第 19 回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ核酸医薬開発の最新動向と今後の展望, 東京, 12.13, 2016
- 3) 武田伸一: 遺伝性筋疾患に対する治療法開発の現状と展望. 2016 年度日仏会館科学シンポジウム, 東京, 12.3, 2016
- 4) Takeda S: Plenary lecture: The molecular mechanisms of muscle atrophy in sarcopenia. The 4th Academic Congress of the Korean Society of Neuromuscular Disorders, Seoul, Korea, 11.26, 2016
- 5) Takeda S: On-going exon 53 skipping clinical trial for Duchenne Muscular Dystrophy. Annual Congress on Rare Diseases and Orphan Drugs, Chicago, USA, 10.26, 2016
- 6) 武田伸一: 筋生物学研究から筋疾患に対する治療法の開発へ. 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス, 東京, 10.14, 2016
- 7) 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子病態. Molecular Cardiovascular Conference II, 東京, 9.3,

2016

- 8) 伊藤尚基, 清水宣明, 田中廣壽, 武田伸一: 筋衛星細胞の不均一性の解析に基づいた骨格筋前駆細胞誘導法の開発. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.6, 2016
- 9) 武田伸一: 筋研究者をめざす方へ—実験方法, モデル動物, 臨床への橋渡し研究—. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.6, 2016
- 10) Takeda S: The molecular mechanisms of skeletal muscle hypertrophy and atrophy -nNOS is a physiological regulator of muscle mass-. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR2016) & The 3rd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting (3rd APBMR), Osaka, 7.20, 2016
- 11) Takeda S: Updated Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. 15th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2016, Hsinchu Taiwan, 5.28, 2016
- 12) 武田伸一: 筋萎縮と筋肥大の分子機構の解明に向けて. 第89回日本整形外科学会学術総会, 横浜, 5.15, 2016
- 13) 青木吉嗣: エクソソーム分泌機構の回復を目指した神経変性疾患に対する核酸医薬品. 第8回日本RNAi研究会・第3回日本細胞外小胞学会, 広島, 9.2, 2016
- 14) 青木吉嗣: Duchenne型筋ジストロフィーに対するRNA治療薬開発の現状と課題. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.6, 2016
- 15) Aoki Y: C9orf72-Rab mediates defective vesicle trafficking in C9ALS/FTD and rescue by antisense intervention. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, 5.20, 2016
- 16) 岡田尚巳: Duchenne型筋ジストロフィーの遺伝子細胞治療. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.6, 2016

(2) 国際学会

- 1) Westering van T.L.E, Johansson HJ, Coenen-Stass AML, Tanihata J, Yokota T, Lehtiö J, Andaloussi SE, Takeda S, Wood MJ, Roberts TC, Aoki Y: Age-related and mutation-independent proteomic changes in dystrophic mouse muscle. The 10th UK Neuromuscular Translational Research Conference, London, UK, 3.22-23, 2017
- 2) Takeuchi F, Komaki H, Rodger S, Kirschner J, Kimura E, Takeda S, Gramsch K, Vry J, Bushby K, Lochmuller H, Wada K, Nakamura H: A comparative study of care and support for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: implications of early diagnosis. 21st International Congress of the World Muscle Society, Granada, Spain, 10.5, 2016
- 3) Kimura E, Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Takeuchi F, Nakamura H, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current status of dystrophinopathy national registry in Japan. 21st International Congress of the World Muscle Society, Granada, Spain, 10.5, 2016
- 4) Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, Kasahara Y, Takeda S: Low intensity training increases the infiltration of immune cells in skeletal muscle of mdx mice. 45th European Muscle Conference, Montpellier, France, 9.5, 2016
- 5) Kuraoka M, Kimura E, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S: Serum osteopontin in dystrophic dogs is elevated during muscled regeneration.

45th European Muscle Conference, Montpellier, France, 9.5, 2016

- 6) Narita A, Masuda S, Wakamatsu T, Suzuki M, Fukada S, Uezumi A, Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y: Characterization of skeletal myogenic cells derived from human iPS cells. International Society for Stem Cell Research Annual meeting (ISSCR2016), San Francisco, USA, 6.23, 2016
- 7) Tanihata J, Nagata T, Ito N, Saito T, Nakamura A, Minamisawa S, Aoki Y, Takeda S: Cytosolic Ca²⁺ dynamics through the SR is associated with pathology of muscular dystrophy. Molecular Mechanisms Modulating Skeletal Muscle, Development and Homeostasis in Health and Disease Society for Muscle Biology Frontiers in Myogenesis, Pacific Grove, USA , 6.7, 2016
- 8) Miyagoe-Suzuki Y, Narita A, Masuda S, Takemura F, Nishiyama T, Ito N, Takeda S: Derivation of myogenic cells from human induced pluripotent stem (iPS) cells using a stirred bioreactor. Molecular Mechanisms Modulating Skeletal Muscle, Development and Homeostasis in Health and Disease Society for Muscle Biology Frontiers in Myogenesis, Pacific Grove, USA , 6.7, 2016
- 9) Takeuchi F, Nakamura H, Yonemoto N, Komaki H, Nishino I, Takeda S, Nonaka I: AOMC Survey on Steroid Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). 15th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2016, Hsinchu Taiwan, 5.27, 2016
- 10) Kimura E, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi M, Takeuchi F, Wu S, Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current Status of Remedy, National Neuromuscular Patient Registries in Japan. 15th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2016, Hsinchu Taiwan, 5.27, 2016
- 11) Aoki Y, Manzano R, Takeda S, Talbot K, Wood M: Development of LNA Gapmer Oligonucleotide Based Therapy for FTD/ ALS Caused by the C9orf72 Repeat Expansion. American society of gene & cell therapy 19th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.7, 2016
- 12) 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 Introducing Immune Tolerance. American society of gene & cell therapy 19th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.5, 2016
- 13) 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: Transient Ultrasound-Mediated Microbubble-Assisted Modulation of Blood-Brain Interface in Adult Common Marmoset to Improve rAAV-Mediated Brain Transduction. American society of gene & cell therapy 19th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.5, 2016
- 14) Kosho T, Tsumita N, Masuda C, Yoshizawa T, Yue F, Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Hirose T, Uehara M, Miyake N, Matsumoto K, Aoki Y, Yamada S, Takehana K, Nakayama J, Nomura Y, Fukushima Y, Watanabe A, Hatamochi A, Sasaki K, Okada T: Pathophysiological investigation of Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency using iPS cells and knockout mice. The 13th International Congress of Human

Genetics, Kyoto, Japan, 4.6, 2016

- 15) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Tsumita N, Masuda C, Okada H, Takeda S, Okada T: Exacerbation in the IL-10 deficient dystrophic mice and an anti-inflammatory strategy with mesenchymal stromal cells. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 4.6, 2016
- 16) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada H, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Improved transduction of canine X-linked muscular dystrophy with rAAV9-microdystrophin by MSCs pre-treatment. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 4.6, 2016
- 17) Yoshizawa T, Mizumoto S, Nakayama J, Hirose T, Takehana K, Yue F, Tsumita N, Masuda C, Nitahara-Kasahara Y, Takahashi Y, Takeda S, Okada T, Matsumoto K, Kosho T: Placental phenotypes of Chst14 ^{-/-}-fetal mice: a model for vascular manifestations in Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 4.4, 2016

(3) 一般学会

- 1) 和田英治, 谷端淳, 岩村憲, 武田伸一, 林由紀子, 松田良一:デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスに対する抗IL-6受容体抗体の長期投与による効果. 第94回日本生理学会大会, 浜松, 3.30, 2017
- 2) 鈴木友子, 増田智, 成田麻子, 竹村英子, 武田伸一:ヒトiPS細胞からSphere法によって誘導される骨格筋前駆細胞の骨格筋再生能に関する解析. 第16回日本再生医療学会総会, 仙台, 3.8, 2017
- 3) 笠原(仁田原)優子, 倉岡陸季, 喜納(早下)裕美, 島津苑子, 増田千明, 高橋(中村)有希, 今川究, 平戸徹, 武田伸一, 岡田尚巳:歯髄幹細胞を用いた筋ジストロフィーに対する細胞治療. 第16回日本再生医療学会総会, 仙台, 3.8, 2017
- 4) 増田智, 成田麻子, 竹村英子, 伊藤国秋, 武田伸一, 鈴木友子:ヒトiPS由来の骨格筋系譜幹細胞の表面抗原による純化の試み. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.2, 2016
- 5) 福岡聖之, 伊藤尚基, 武田伸一, 北條浩彦:若齢および老齢マウスの血中miRNA解析:若齢マウスで見出された高発現miRNAがC2C12細胞およびマウス初代筋芽細胞に与える筋分化誘導効果. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.1, 2016
- 6) 細川元靖, 武内章英, 谷端淳, 飯田慶, 武田伸一, 萩原正敏:RNA結合タンパク質Sfpqは骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 12.1, 2016
- 7) 笠原優子, 積田奈々, 増田千明, 島津苑子, 水本秀二, 井上(上野)由紀子, 井上高良, 吉沢隆浩, 中山淳, 武田伸一, 古庄知己, 岡田尚巳:(口頭発表・ポスター)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モデルマウスの作製および病態解析. 第89回日本生化学会大会, 仙台, 9.26, 2016
- 8) 谷端淳, 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71回日本体力医学会大会, 盛岡, 9.23, 2016
- 9) 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アンチセンス核酸医薬品開発の試み. 第2回Neo Vitamin D Workshop 学術集会, 東京, 8.26, 2016

- 10) 岡田浩典, 石橋英俊, 喜納裕美, 増田千明, 笠原優子, 武田伸一, 岡田尚巳: AAV ベクターを用いた PABPN1 優性阻害変異体発現によるマーモセット眼咽頭型筋ジストロフィーモデルの作製. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 11) 今村道博, 中村昭則, 万年英之, 武田伸一: 筋ジストロフィーモデル動物, NH-413 ニワトリの骨格筋における WWP1 タンパク質の分解と機能の喪失. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 12) 倉岡陸季, 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: イヌ筋ジストロフィーモデルにおける血清オステオポンチン-筋再生マーカーとしての可能性の提唱. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 13) 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 青木吉嗣, 中村昭則, 南沢享, Ruegg UT, 武田伸一: Sarcolipin deletion ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mic by increasing SERCA activity. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 14) 和田英治, 谷端淳, 岩村憲, 武田伸一, 林由起子, 松田良一: Anti -I L-6R antibody attenuates muscular dystrophy via promoting muscle regeneration in dKO mice. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 15) 松坂恭成, 谷端淳, 井上由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: Smpd3- / x mdx マウスにおけるマイクロ RNAs の骨格筋および脳神経細胞における機能解析. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 16) 成田麻子, 増田智, 竹村英子, 武田伸一, 鈴木友子: 持続攪持培養法を用いたヒト iPS 細胞からの骨格筋幹・前駆細胞の誘導. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 17) 細川元靖, 武内章英, 谷端淳, 飯田慶, 武田伸一, 萩原正敏: RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を制御する. 第2回日本筋学会学術集会, 東京, 8.5, 2016
- 18) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: Effective microdystrophin expression in non-human primate muscle with AAV type8 vectors under immune suppression. The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (JSGCT2016), Tokyo, 7.29, 2016
- 19) Aoki Y, Manzano R, Takeda S, Obayashi N, Fukuda M, Talbot K, Wood M: Development of LNA Gapmer oligonucleotide based therapy for FTD/ALS caused by the C9orf72 repeat expansion. The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (JSGCT2016), Tokyo, 7.28, 2016
- 20) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Okada H, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Systemic administration of rAAV9-microdystrophin with MSCs pre-treatment improves transgene expression and phenotype in CXMD₁. The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (JSGCT2016), Tokyo, 7.28, 2016
- 21) Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Hayashita-Kinoh H, Nakamura-Takahashi A, Masuda C, Imagawa K, Tachibana K, Takeda S, Okada T: Cell therapeutic approach using dental pulp stromal cells for Duchenne muscular dystrophy. The 22nd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy (JSGCT2016), Tokyo, 7.28, 2016
- 22) 倉岡陸季, 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解析 - 筋再生マーカーとしての可能性の

提唱, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 京都, 6.17, 2016

- 23) 青木吉嗣: 特別企画 AMED 後援 核酸医薬の創出に向けた産官学連携シンポジウム - 核酸化学の希少・難治性疾患への応用 -. パネルディスカッション, 日本核酸医薬学会 第 2 回年会, 東京, 11.17, 2016
- 24) 宮武正太, Klip A, Bilan P, Pillon: C2C12 筋管は筋収縮により NF κ B 依存的 CCL2 分泌を介して単球を誘引する. 第 37 回日本炎症・再生医学会, 京都, 6.17, 2016

(4) その他

- 1) 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣, 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 5 回骨格筋生物学研究会, 東京, 3.5, 2017
- 2) 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 木村円, 青木吉嗣, 加藤直広, 武田伸一: 加速度・角速度センサを用いたイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価および筋傷害との関連解析. 第 38 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, 2.28, 2017
- 3) 宮武正太, 溝部吉高, 滝澤歩武, 原裕子, 武田伸一, 青木吉嗣: 筋収縮によるスカベンジャー受容体クラス A1 を介したモルフォリノ核酸取り込み分子機構の解明. 第 38 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, 2.28, 2017
- 4) 鈴木友子, 増田智, 渡辺喜晴, 成田麻子, 竹村英子, 武田伸一: ヒト iPS 細胞を用いた難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 第 38 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, 2.28, 2017
- 5) 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣, 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 38 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, 2.28, 2017
- 6) 青木吉嗣, 武田伸一: 第 3 回 NCGM - NCNP 合同若手会, 幹事, 国立国際医療研究センター, 東京, 1.20, 2017
- 7) 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, 11.8, 2016
- 8) 今村道博, 柴崎浩之, 倉岡睦季, 中村昭則, 武田伸一: 筋ジストロフィー犬 CXMDj のコロニー構築と現状について. 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016
- 9) 鈴木友子, 成田麻子, 増田智, 竹村英子, 武田伸一: 筋ジストロフィーに対するヒト多能性幹細胞を用いた細胞移植治療法の開発. 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016
- 10) 宮武正太, 溝部吉高, 滝澤歩武, 原裕子, 武田伸一, 青木吉嗣: 筋収縮によるスカベンジャー受容体クラス A を介したモルフォリノ核酸取り込み分子機構の解明. 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016
- 11) 佐藤充人, 宮崎大吾, 柴祐司, 越後谷裕介, 横田俊文, 青木吉嗣, 武田伸一, 中村昭則: DMD 遺伝子 del. 46 - 55 変異を持つ DMD 患者の iPS 細胞より誘導した心筋細胞に対する exon 45 skip 治療に関する研究. 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016
- 12) 松坂恭成, 谷端淳, 井上由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: セラミド合成酵素 Smpd3 遺伝子ノックダウンによる mdx マウスの病態改善効果の検討. 第 11 回筋ジストロフィー治療研究会, 宮城, 10.29, 2016

- 13) 青木吉嗣, 武田伸一: エクソンスキッピング・核酸医薬の研究開発の状況と今後の展望. 第15期バイオファイナンスギルド第3回セミナー「核酸医薬の離陸は本当か?」, 東京, 10.26, 2016
- 14) 武田伸一: 認知症にどのように対抗したら良いか! 第31回日比谷会計・監査研究会, 東京, 9.7, 2016
- 15) 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28年度PD/POによるヒアリング, 東京, 7.27, 2016
- 16) 青木吉嗣, 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療法開発. 早稲田大学生・大学院生対象, 国立精神・神経医療研究センター神経研究所早稲田大学連携大学院オープンキャンパス, 神経研で研究してみませんか? 東京, 8.8-9, 2016
- 17) 増田智, 成田麻子, 竹村英子, 鈴木友子, 武田伸一: 患者血液からのiPS細胞の樹立と骨格筋分化細胞の実際 ~難治性筋疾患に対する創薬と再生医療への応用を目指して~, 世界脳週間2016 レクチャー&ラボツアー「脳の科学の最前線」, 東京, 7.16, 2016
- 18) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する新たな治療へ. 第18回仙台西多賀病院 筋ジストロフィー病棟合同医療・生活懇談会, 仙台, 7.5, 2016
- 19) 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・スキップ治療薬の臨床開発に資するバイオマーカーの探索. 日本医療研究開発機構サイトビジット, 東京, 7.4, 2016
- 20) 武田伸一: 研究班報告 ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第53回全国大会, 東京, 5.21, 2016
- 21) Burnett J, Hicks M, Takeda S: Reviewers, Oligonucleotide Therapeutics I, 15th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2016, 5.4, 2016
- 22) 武田伸一: 神経筋疾患におけるアンチセンス核酸医薬の開発の現状と課題. みずほ証券セミナー, 東京, 4.20, 2016
- 23) 鈴木友子: 治験報告. 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第53回全国大会, 東京, 5.21, 2016
- 24) Aoki Y: Presentation2 Chairman, International Seminar on Dementia - Toward Further Development of UK-Japan Dementia Research-, Tokyo, 2.21, 2017
- 25) 青木吉嗣: Duchenne型筋ジストロフィーに対するRNA治療薬開発の現状と課題. 北里大学獣医学部獣医学科セミナー, 青森, 2.17, 2017
- 26) 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療法開発の現状と課題. 国立国際医療研究センター先進医療開発部門セミナー (医学研究セミナー/NCGM病院-研究所連絡会), 東京, 10.25, 2016
- 27) 青木吉嗣: Introduction to Medical Science, Lecture 4, Current status of the exon-skipping trials for Duchenne muscular dystrophy, 早稲田大学理工学術院 集中講義, 10.8, 2016
- 28) 青木吉嗣: Introduction to Medical Science, Lecture 3, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases, part II, 早稲田大学理工学術院 集中講義, 10.8, 2016
- 29) 青木吉嗣: Introduction to Medical Science, Lecture 2, Targeting RNA to treat neuromuscular diseases, part I, 早稲田大学理工学術院 集中講義, 10.1, 2016
- 30) 青木吉嗣: デュシェ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品開発の試み. 東京農工大学-国立精神・神経医療研究センター 第2回合同シンポジウム, 東京, 9.20, 2016
- 31) 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

治療法開発, 第 12 回神経内科短期臨床研修セミナー, 東京, 7.19, 2016

- 32) 青木吉嗣: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. 日本医療研究開発機構サイトビジット, 東京, 7.4, 2016
- 33) 青木吉嗣:最新の治療について. 第 13 回筋ジストロフィー市民公開講座, 東京, 7.2, 2016
- 34) 青木吉嗣:治験報告. 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 53 回全国大会, 東京, 5.21, 2016
- 35) 青木吉嗣:東京農工大学連携大学院講義 (3 限, 4 限), 脳神経科学 筋収縮機構と遺伝性筋疾患. 4.27, 2016
- 36) 谷端淳:筋ジストロフィー病態における細胞内 Ca^{2+} 動態の解明と新たな治療法の開発. 筋生理の集い, 東京, 12.17, 2016
- 37) 谷端淳:治験報告. 一般社団法人日本筋ジストロフィー協会 第 53 回全国大会, 東京, 5.21, 2016
- 38) 伊藤尚基:骨格筋はどのように成長し, 肥大し, そして萎縮するのか? 東京医科歯科大学分子生命情報解析学分野 特別講義, 東京, 7.4, 2016

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 青木吉嗣, 小牧宏文, 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・スキップ治療薬の臨床開発に資するバイオマーカーの探索. 革新への挑戦～疾患克服を目指して～日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2016 年度合同成果報告会, 東京, 2.10, 2017
- 2) 青木吉嗣, 北川英俊, 滝澤歩武, 稲田全規, 中村治雅, 木村円, 後藤雄一, 西野一三, 小牧宏文, 村田美穂, 武田伸一: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 (ステップ 1). 革新への挑戦～疾患克服を目指して～日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2016 年度合同成果報告会, 東京, 2.10, 2017
- 3) 松坂恭成, 武田伸一, 橋戸和夫:mdx マウスにおける筋損傷および中枢神経系異常への Smpd3 遺伝子の影響. 国立精神・神経医療研究センター 平成 28 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, 1.13, 2017
- 4) 今村道博, 武田伸一:ゲノム編集による筋ジストロフィーニワトリのマウスモデル化の試み. 平成 28 年度新潟大学脳研究所共同利用・共同研究第 1 回 合同セミナー, 新潟, 12.27, 2016
- 5) 武田伸一, 倉岡陸季, 笠原優子, 立森久照, 木村 円, 青木吉嗣, 加藤直広:加速度・角速度センサを用いたイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価および筋傷害との関連解析. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一) 平成 28 年度班会議, 東京, 12.8, 2016
- 6) 上住聡芳, 笠井健広, 上住円, 深田宗一郎, 山本直樹, 山田治基, 大野欽司, 武田伸一, 土田邦博:筋ジストロフィー治療のための間葉系前駆細胞制御法開発-間葉系前駆細胞による病的変性を抑制する薬剤の探索-. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一) 平成 28 年度班会議, 東京, 12.8, 2016
- 7) 深田宗一郎, 竹本裕政, 稲葉翔也, 上住聡芳, 鈴木友子, 武田伸一:骨格筋幹細胞研究を起点とした移植細胞創成技術の開発 -DBA/2-mdx, Nrf2-mdx を用いた検討-. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした

- 筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.8,2016
- 8) 岡田尚巳, 喜納裕美, 笠原優子, 倉岡睦季, 岡田浩典, 今川究, 平戸徹, 武田伸一: DMD に対する遺伝子細胞治療の基盤技術開発 - AAV ベクターを用いた DMD 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.8,2016
 - 9) 湯浅慎介, 福田恵一, 林地のぞみ, 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィー治療方法開発へ向けた骨格筋再生療法の開発 - 持続型 G-CSF 製剤を用いた筋ジストロフィー治療の検討 - . 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.8,2016
 - 10) 富成司, 渡辺健太, 青木吉嗣, 武田伸一, 宮浦千里, 稲田全規: 生体イメージングによる筋萎縮・骨粗鬆症の発症機構解析. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.7,2016
 - 11) 青木吉嗣, 宮武正太, Matthew JA Wood, Samir El-Andaloussi, 横田俊文, 武田伸一: エクソン・スキップ治療の効果向上を目的とした,骨格筋・心筋への核酸取り込み機序の解明 - Phosphorothioate inclusion in antisense oligonucleotides influences cellular uptake, intracellular distribution and displays differential activity depending on RNA target - . 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.7,2016
 - 12) 武田伸一, 谷端淳, 永田哲也, 伊藤尚基, 齊藤崇, 中村昭則, 南沢享, 青木吉嗣: 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. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.7,2016
 - 13) 三浦進司, 妹尾奈波, 三好規之, 井上菜穂子, 谷端淳, 守田昭仁, 澤田直樹, 松田潤一郎, 小川佳宏, 瀬藤光利, 武田伸一, 亀井康富: 骨格筋適応反応に伴うリン脂質分子種の変化. 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 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.7,2016
 - 14) 平坂勝也, 有本圭佑, 齋藤かなえ, 吉村智大, 内田貴之, 谷山茂人, 橘勝康, 武田伸一, 二川 健: ユビキチンリガーゼを介した筋萎縮の分子メカニズムと食品由来機能性成分によるその予防法. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費 28-6 「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者:武田伸一)平成28年度班会議,東京,12.7,2016
 - 15) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端淳, 井上 - 上野 由紀子, 井上高良, 武田伸一: 血清中のエクソソームを介した骨格筋特異的 microRNA による筋再生および脳神経保護作用に着目した筋ジストロフィー新規治療法の開発 - Smpd3 ノックアウトマウスを用いた mdx マウスにおける病態への影響 - . 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 28-6 「ジストロフィン欠

- 損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者：武田伸一) 平成 28 年度班会議，東京，12.7, 2016
- 16) 北條浩彦，福岡聖之，伊藤尚基，武田伸一：筋分化を促進させる機能性RNAの解析－若齢および老齢マウスのセル・フリー核酸解析から見出されたmiRNAの筋分化誘導効果に関する研究－. 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28-6「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者：武田伸一) 平成28年度班会議，東京，12.7, 2016
 - 17) 武田伸一：事業総括，再生医療実現拠点ネットワークプログラム 共同研究拠点「疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格筋系難病研究」平成28年度拠点運営会議，京都，11.29, 2016
 - 18) 武田伸一：開会の挨拶. 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28年度第1回研究班会議，東京，11.24, 2016
 - 19) 戸口田淳也，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，再生医療プログラム間連携のための情報交換会，東京，5.31, 2016
 - 20) 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，再生医療プログラム間連携のための情報交換会，東京，5.31, 2016
 - 21) 鈴木友子：ヒト多能性幹細胞からの骨格筋幹・前駆細胞の誘導. 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28年度班会議，東京，12.12, 2016
 - 22) 今村道博：筋ジストロフィーニワトリのマウスモデル化の試み：遺伝子改変マウスにおける変異型WWP1の発現と解析. 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28年度班会議，東京，12.5, 2016
 - 23) 清尾康志，正木慶昭，吉田圭汰，山本恵士，入山友輔，中嶋宏之，金木達朗，谷端淳，永田哲也，関根光雄：化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発－筋ジストロフィーの治療薬にむけた2'-修飾核酸合成法の開発－. 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28-6「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者：武田伸一) 平成28年度班会議，東京，12.7, 2016
 - 24) 倉岡睦季：新規アウトカムメジャーを目指した加速度・角速度によるイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価. 活動量計に関する情報交換会，東京，1.14, 2017
 - 25) 倉岡睦季：新規アウトカムメジャーを目指した加速度・角速度によるイヌ筋ジストロフィーモデルの運動機能評価. 市民公開講座，国立精神・神経医療研究センター 平成28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，東京，1.13, 2017

4. 特許

権利化情報

- 1) 武田伸一，永田哲也，渡辺直樹，佐藤洋平：アンチセンス核酸(エクソン53). 中国：103154245, 6.1, 2016, 台湾：I541024, 10.3, 2016, セルビア：54649, 7.11, 2016
- 2) 武田伸一，永田哲也，渡辺直樹，佐藤洋平：アンチセンス核酸(エクソン53). (別出願)：アメリカ：

14/615,504, 3.10,2017

- 3) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美: 薬剤送達粒子及びその製造方法. 日本: 6007463, 9.23, 2016
- 4) 武田伸一, 永田哲也, 渡辺直樹, 成岡春奈: アンチセンス核酸 (エクソン 44, 45, 50, 51 及び 55). アメリカ: 9512424, 12.6, 2016, 日本: 未発番, 3. 30, 2017

出願情報

- 1) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美: 薬剤送達粒子及びその製造方法. アメリカ: 15/445157, 2.28, 2017
- 2) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美: 薬剤送達粒子及びその製造方法. (別出願): 日本: 2016-165350, 8.26, 2016
- 3) 武田伸一, 永田哲也, 渡辺直樹, 成岡春奈: アンチセンス核酸 (エクソン 44, 45, 50, 51 及び 55). アメリカ: 15/339,069, 10.31, 2016
- 4) 武田伸一, 永田哲也, 若山達志, 瀬尾春奈, 佐藤洋平: アンチセンス核酸 (エクソン 51). 香港: 17101915.1, 2.22, 2017
- 5) 武田伸一, 青木吉嗣, 塩谷由輝子, 戸根悠一郎: アンチセンス核酸 (エクソン 45). 台湾: 105130156, 6.1, 2016
- 6) 武田伸一, 伊藤尚基: 骨格筋前駆細胞の製造方法. 日本: 特願 2016-142839, 7.20, 2016
- 7) 武田伸一, 谷端淳: 筋ジストロフィー治療剤. 日本: 特願 2016-110232, 6.1, 2016
- 8) 武田伸一, 伊藤尚基: エクソンスキッピングを可能にするアンチセンス核酸 (45-55 マルチエクソンスキップ). 日本: 特願 2016-234626, 12.2, 2016
- 9) 岡田尚巳, 岡田浩典, 喜納裕美, 榎竜嗣, 西江敏和, 峰野純一: アデノ随伴ウイルス (AAV) キャプシドタンパク質の変異体. 日本: 特願 2017-014377, 1.30, 2017

【その他】

受賞

- 1) 笠原優子: 第 21 回日本遺伝子治療学会奨励賞
- 2) 細川元靖: 第 2 回日本筋学会学術集会 Student's Awards 優秀演題賞

新聞掲載

- 1) 青木吉嗣: 筋ジストロフィー市民公開講座. 朝日新聞夕刊, 5 面, 6.17, 2016

プレスリリース

- 1) 青木吉嗣, 武田伸一: C9ORF72 関連の筋萎縮側索硬化症と認知症の新規核酸治療法開発につながる成果 - 神経学分野で権威を有する BRAIN 誌の 2017 年 4 月号注目論文に選出-. 3.1, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 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「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」(主任研究者 武田伸一)(分担研究者 青木吉嗣)

- 2) 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「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」(分担研究者 鈴木友子)
- 3) 日本医療研究開発機構研究費 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの有効活用によるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進方策に関する研究」(研究代表者 武田伸一)
- 4) 日本医療研究開発機構研究費 臨床研究・治験推進研究事業「難病, 希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム(患者レジストリ)の構築」(研究分担者 武田伸一)
- 5) 日本医療研究開発機構研究費 臨床研究・治験推進研究事業「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 青木吉嗣)
- 6) 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「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)(研究分担者 青木吉嗣)
- 7) 日本医療研究開発機構研究費 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 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「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 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの効果的活用に基づく筋ジストロフィーの医師主導治験, ならびに医薬品開発に資する臨床研究の実施」(研究分担者 武田伸一)
- 10) 日本医療研究開発機構研究費 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」(分担機関代表 武田伸一)(分担研究者 鈴木友子)
- 11) 日本医療研究開発機構研究費 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「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)
- 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(C)「誘導間葉系・前駆細胞の筋ジストロフィー治療への応用」(研究代表者 鈴木友子)(研究分担者 武田伸一)
- 13) 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「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)
- 14) 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(C)「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」(研究代表者 谷端淳)(研究分担者 武田伸一)(研究分担者 青木吉嗣)
- 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)「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) 国立成育医療研究センター成育医療研究開発費「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)

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) | Roland Philipp, 小泉昌司, 戸松彩花 (～28.9.30), 佐賀洋介 (29.1.1～) |
| (科研費研究員) | 戸松彩花 (28.10.1～), 尾張健介 (～29.1.15), Joachim Confais, 野上尚武, 佐々木千香, 工藤もゑこ |
| (科研費研究補助員) | 中谷輝実 |
| (センター事務助手) | 三村京子 (28.6.1～9.30), 大谷暢子 (28.5.6～5.31) |
| (センター研究助手) | 田村成実 (28.6.1～) |
| (科研費研究助手) | 田村成実 (～28.5.30) |
| (科研費事務助手) | 三村京子 (～28.5.30, 28.10.1～), 大谷暢子 (28.6.1～) |
| (外来研究員) | 窪田慎治 (28.8.23～) |
| (外来研究補助員) | 川野邊哲代 |
| (客員研究員) | 中島 剛, 荻原直道, 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 |
| (研究生) | Sidikejiang Wupuer, 窪田慎治 (～28.8.22), 日比野秀崇 (29.2.14～) |

II. 研究活動および研究紹介

1) 脳損傷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、自由行動時における脳活動と筋活動を記録する手法の開発に成功した。さらに、脳梗塞を作製したマーマーモセットにおいて、梗塞部位の脳活動が減少し、その周辺部で上昇していることを見出した。(担当：梅田)

2) ポリグルタミン病モデルマーマーモセットの作出

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 28 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 5 頭の F1 個体を得られている。いずれもトランスジェニックであることが確認され、導入遺伝子が次世代にも伝播することを明らかにできた。また、そのうち 2 頭はおよそ 4 カ月齢で運動失調を呈し、ファウンダー世代での発症個体と同様のフェノタイプが確認できた。TET-PQ120 では、自然交配による F1 作出を行ってきた。現在、生存個体 1 頭の作出に至り、死産個体や胎生致死サンプルを用いた遺伝子解析でも、導入遺伝子の伝播が確認できている。そのため、自然交配による F1 作出を続ける事で第二世代の増産が可能であると考えられる。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。

最後に、ファウンダー世代までの結果をまとめた論文が、米国科学雑誌「eNeuro」に掲載された。タイトルは「Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms」(担当：野上)

3) ポリグルタミン病モデルマーマーモセットの解析とバイオマーカー検索

ポリグルタミン病は、増長した CAG リピートをもつ遺伝子を有することによって、主に中枢で変性が生じ運動を中心に障害が現れる疾病である。本研究部では、トランスジェニック技術を用いて SCA3 型の増長遺伝子を有するポリグルタミン病マーマーモセットモデルを作出しており、5 頭の第 2 世代動物が誕生している。本年度は、これらの動物を使い霊長類 SCA3 モデルの示す行動表現型の検討を進めた。

疾病が進行することにより生じる運動能力の低下を検出するために、それぞれの飼育ケージに設置した受動型赤外線運動検出センサーによる活動量モニター装置で自発的活動量を連続計測し、これに加えて週 1 回実施するオープンフィールドでの 5 分間の録画によって疾病の進行に伴う運動の変化を縦断的に追跡している。これまでに発症した 2 個体では、活動量が徐々に低下していくことが確認できており、これらの測定手法選定は妥当であったと考えている。

霊長類の TG 疾病モデルはまだ少なく、げっ歯類のように行動を評価する標準的な手法が確立されていないことから、運動失調 TG 動物の評価する行動テストバッテリー開発も同時に進めている。

SCA3 型では特に小脳とその関連部位の障害が顕著であることから、それを反映する行動バイオマーカーとして運動コーディネーションの異常を検出する手法を中心に探索を進めており、本年度は四肢活動のコーディネーション評価を容易に行うため、樹上生活を主とするマーマーモセットの習性を利用した梯子登り課題を考案した。この課題を行っている動物を記録したビデオより画像計測によって検討したところ、すでに発症した 2 個体では発症時期に動作パターンの顕著な変化が観察されたことから、この指標は有用であると考え、比較のための統制用個体を含めた縦断的な計測を進めている。

(担当：小泉)

4) 経頭蓋収束超音波 tFUS を用いたサル脳深部の非侵襲的刺激と薬物輸送

本研究は、経頭蓋的集束超音波法 (Transcranial Focused Ultrasound Stimulation) によって脳

深部への薬物輸送（DDS）と非侵襲的刺激を可能にする実験技術を開発し、実験動物によってその効果を検証することを目的とする。DDSについては、脳構造イメージングで臨床応用されており、BBBを通過しないことが知られている造影剤を静脈投与し、tFUSによって標的部位に輸送されることをCTなどで確認したのち、神経活動抑制薬剤であるリドカインなどを静脈投与し、tFUSによって脳局部からの運動出力が抑制されることを確認する。非侵襲的脳刺激では、マイクロバブル存在下の脳局部にtFUSを与えることによって、当該部位の神経細胞から活動電位が導出され、運動などの行動が変化することを確認する。本年度は初年度であり、実験装置の整備やサルにおけるtFUS技術の評価系、またラットでの proof of concept を確立したことが研究成果として挙げられる。（担当：関）

5) 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。これまでに、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論文にまとめた（投稿中）。また、サルの脊髄介在ニューロンの興奮性が、運動の局面に応じて変化することを末梢電気刺激に対する応答率から検討した結果、随意運動を持続している最中は、筋神経刺激に対する応答が減少する一方で、皮膚神経刺激に対する応答は増加することを *Journal of neuroscience* にて報告した。さらに麻酔下のラットの脊髄を用いて、脊髄刺激に対する末梢神経応答のうち、順行性の応答と逆行性の応答を識別する手法を開発し、*Journal of neurophysiology* にて報告した。現在、随意運動中のサルにおいても脊髄刺激に対する末梢神経応答を記録中であり、このうち逆行性の応答が運動の局面に応じて変化の様子がわかってきている。（担当：戸松）

6) 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、さらに両者は、投射先の筋群が筋シナジーという機能的な複数の筋群と概ね一致することを明らかにしてきた。本年度は、さらに皮質からの神経細胞は筋シナジーによる得られた同一の機能的筋群に選択的に投射する一方、赤核細胞は異なる筋シナジー群をまたいで投射することを明らかにした。赤核の活動パターンはさらに、投射する筋が最も活動する時より遅れて活動することを発見し、なんらかのフィードバックの回路に組み込まれていることを示した。

(担当：大屋)

7) 末梢感覚情報の人為的制御技術の開発

身体運動に伴い励起される体性感覚情報は、我々が意図したとおりに身体を動かすためには欠かすことができない要素である。実際、体性感覚機能が障害を受けることで手指の巧緻性など運動機能が低下することが知られている。しかしながら、身体運動を制御するにあたり、体性感覚情報がどのように中枢神経系に取り込まれ、また運動出力の調節に関与しているかについては未だ明らかにされていない。末梢感覚器からの情報は、脊髄後根神経節細胞（DRG 細胞）を中継し脊髄へと伝達される。したがって、この DRG 細胞の活動を光遺伝学的手法を用いて操作することができれば、運動の文脈に合わせて感覚シグナルを調整することが可能となり、体性感覚情報が運動の制御に果たす役割の解明につながる。そこで、本研究ではラットの DRG 細胞に光感受性タンパク質分子を AAV ベクターを用いて発現させた後、DRG 細胞に光刺激を加えることで末梢からの感覚シグナルを制御する手法の開発を目指している。

これまでに、末梢神経に AAV ベクターを注入することで DRG 細胞に遺伝子導入が可能であること、感染した DRG 細胞を光刺激することで細胞が活動することが確認できており、光遺伝学的手法を用いて、末梢神経活動を人為的に制御できることを証明できている。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が証明できている。本年度は、個体間での光刺激に対する応答のバラつきを減らすため、DRG 細胞への最適な遺伝子発現量の検討を行った。結果、DRG 細胞に対する過剰な遺伝子発現が、神経細胞の変性を引き起こすことが判明し、適切なウイルス注入量に関する指標を得ることができた。今後は、感覚シグナルの操作に伴う運動の変容について、光刺激に伴う脊髄反射経路の活動変化やラットの行動変化をもとに明らかにしていく予定である。（担当：窪田）

8) 一次体性感覚野はモーター出力の内部コピー情報を受け取っている

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（ECoG）、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。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、一次体性感覚野は一次運動野と同様に、運動前において、将来生じるであろう筋活動の情報を有していた。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）

9) Modulation of cutaneous and muscular cortical input during action execution and observation.

This year saw a reorientation of the priorities of the project, with a change of focus from spinal to cortical recordings. Previous work have already shown that cutaneous input were “gated” (i.e. suppressed) during action execution, while muscular input at the spinal level were facilitated. In addition, several human studies have shown evidence of cortical proprioceptive processing during the observation of passive or active touch. In the present project, we evaluate the modulation of sensory input from cutaneous and muscular nerve to different subsections of the primary sensory cortex, while the monkey performs and observes hand movements. We thus trained a macaque to expertly perform and action execution and observation task while being head restrained, implanted him with a cortical recording chamber and nerve cuff electrodes on several peripheral nerves, and started the experimental recordings. The behavioral experimental session were preceded by an extensive mapping of the recording chamber, in order to delineate the different subsections of the sensory cortex, as well as their receptive fields (deep area 3a for muscular input from wrist extensors, and superficial area 1 and 3b for cutaneous input from the hand dorsum). In parallel to the daily experiment, I performed the basic analysis and archiving of the data. Finally, I completed the publication of a paper describing previously obtained results. (担当 : Confais)

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

In the last fiscal year (2016) we successfully continued our experiments in monkey 2 which was trained in a wrist flexion-extension task using a manipulandum. After implanting EMG electrodes in several muscles of the forearm and subsequent recordings of EMG control data (fiscal year 2015) we successfully performed the tendon cross-union between flexor digitorum superficialis (FDS) and extensor digitorum communis (EDC). The data were analysed and prepared for presentation on several conferences and are currently prepared for publication in a peer-reviewed journal. Since monkey 2 fully recovered from its first tendon cross-union we decided to train the monkey in a second task, this time a precision grip task. The objective here is to perform the same type of tendon cross-union between FDS and EDC but letting the monkey perform in a more natural task. Concurrently a third monkey (monkey 3) was trained in the same task. While we plan to perform a tendon cross-union in monkey 2, monkey 3 will undergo a brachioradialis tendon transfer as it was the case in the very first monkey (monkey 1, fiscal year 2015). Both monkeys (monkey 2 and 3) were successfully trained, EMG electrodes implanted in forearm muscles and EMG control data recorded by the end of fiscal year 2016. Currently (beginning of fiscal year 2017) the monkeys are prepared for their corresponding tendon surgeries. (担当 : Philipp)

11) 把握運動時の筋共活動の制御機構 : fMRI を用いた研究

多数の指筋が関与する把握動作の制御は、個々の筋活動の線形和として実現しているのか、またはそれ以外の制御メカニズムが存在するのか。この点を調べるため、ヒトを対象とした fMRI 研究を行なった。20名の健常成人男女に、親指のみ、人差し指のみ、両指によるつまみ様の運動の3種を

MRI 機器の中で行ってもらい、運動中の脳血流量変化を測定した。その結果、一指動作はつまみ動作よりも必要とする脳部位が広いことが判明した。さらに、つまみ動作の遂行には少なくとも2種類の方略を取り得ることがわかった。すなわち、一指動作の線形和様の方略と、一指動作とはまったく別のつまみ特異的な方略である。取られた方略で被験者を分類して脳活動を比較したところ、その差が小脳にありそうなことがわかってきた。この結果に関して、現在さらに分析を進めている。(担当：戸松)

12) 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。さらに髄節ごとにガンマ運動ニューロンのより詳細な分布密度と分布パターンを解析中であり、今後はその中枢・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。その他、専門教育面の活動は以下のとおり。

- ・東京大学大学院で講義を行った (関)。
- ・横浜市立大学で講義・実習を行った (梅田)。
- ・早稲田大学理工学術院で講義を行った (関, 梅田)。
- ・上智大学で講義を行った (大屋)。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi HH, Takayama O, Saito Y, Popiel AH, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Yonekawa T, Tanaka Y, Fujita N, Suzuki H, Kikuchi H, Aizawa S, Nagano S, Yamada D, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, Nagai Y, Seki K: Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms. *eNeuro*. 4 (2): 0250-16, Mar, 2017
- 2) Confais J, Kim G, Tomatsu S, Takei T, Seki K: Nerve-specific input modulation to spinal neurons during a motor task in the monkey. *Journal of Neuroscience*. 37 (10): 2612-2626, Mar, 2017
- 3) Tomatsu S, Kim G, Confais J, Seki K: Muscle afferent excitability testing in spinal root-intact rats: Dissociating peripheral afferent and efferent volleys generated by intraspinal microstimulation. *Journal of Neurophysiology*. 117 (2):796 -807, Feb, 2017

- 4) Matsuno H, Kudoh M, Watakabe A, Yamamori T, Shigemoto R, Nagao S: Distribution and Structure of Synapses on Medial Vestibular Nuclear Neurons Targeted by Cerebellar Flocculus Purkinje Cells and Vestibular Nerve in Mice: Light and Electron Microscopy Studies. PLoS ONE. 11 (10): e0164037, Oct, 2016
- 5) Yamada H, Yaguchi H, Tomatsu S, Takei T, Oya T, Seki K : Representation of afferent signals from forearm muscle and cutaneous nerves in the primary somatosensory cortex of the macaque monkey. PLOS ONE. 11 (10): e0163948, Oct, 2016

(2) 著 書

(3) 総 説

- 1) 関和彦: 体性感覚と手の運動. Clinical Neuroscience, 35(2):174-177, Feb, 2017
- 2) 関和彦: 手と脊髄. 25年の歩み 公益財団法人中山人間科学振興財団 株式会社中山書店, pp141, Oct, 2016

(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) 関和彦: 感覚ゲーティングの脳内機構の探求. 平成 28 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会, 愛知 (京都大学霊長類研究所), 3.18, 2017
- 2) 関和彦: 遺伝子改変霊長類を用いた精神・神経疾患研究. 国立精神・神経医療研究センター山梨大学医学部合同シンポジウム, 山梨 (山梨大学), 2.3, 2017
- 3) Seki K: Neural control of limb movement and its disorder. 3rd CU-NIPS Symposium "Neuroscience meets cancer biology for a better life", Thailand (Chulalongkorn University), 1.6, 2017
- 4) Seki K: Voluntary movement and spinal interneuronal circuit : non-human primate study. Australasian Neuroscience Society Annual Scientific Meeting 2016, Hobart, Australia (Hotel Grand Chancellor), 12.6, 2016
- 5) 関和彦: バイオロジーとの融合によってもたらされる革新的な BMI 技術. 脳科学研究戦略プログラム BMI 技術成果報告会, 国立市 (一橋大学), 11.10, 2016
- 6) Seki K: A neural basis of hand muscle synergy. IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2016), Korea (Daejeon Convention Center), 10.10, 2016
- 7) Seki K, Takei T, Oya T, Confais J, Philipp R: Exploring a neural correlate of muscle synergy for hand and arm movements. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Orland, Florida (Disney's Contemporary

Resort), 8.16, 2016

- 8) 関和彦: 神経回路研究とニューロリハビリテーション. 第7回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会 / シンポジウム: 未来のニューロリハビリテーションにつながる基礎から臨床への橋渡し, 神戸市 (神戸国際展示場), 5.21, 2016

(2) 国際学会

- 1) Owari K, Nogami N, Nakatani T, Koizumi M, Ishibashi H, Nagai Y, Tomioka I, Seki K: Generation of transgenic marmoset line with polyglutamine disease and behavioral phenotyping. Neuroscience2016, San Diego, USA(San Diego Convention Center), 11.14, 2016(11.12-11.16)
- 2) Oya T, Takei T, Seki K: Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement in a macaque monkey. Neuroscience2016, San Diego, USA(San Diego Convention Center), 11.12, 2016(11.12-11.16)
- 3) T. Umeda, Y. Nishihara, M. Suzuki, Y. Yamanishi, T. Isa, Y. Nishimura: Temporal dynamics of interaction between efference copy and sensory feedback in the primary somatosensory cortex. Neuroscience2016, San Diego, USA(San Diego Convention Center), 11.12, 2016(11.12-11.16)
- 4) Seki K: Exploring a neural correlate of muscle synergy in the spinal cord. Embodied-Brain: Perspectives from Motor Control and Muscle Synergies, Taormina, Italy (Hotel Villa Diodoro), 5.31, 2016
- 5) Oya T: Neural representation of muscle synergy in primate red nucleus. Embodied-Brain: Perspectives from Motor Control and Muscle Synergies, Taormina, Italy (Hotel Villa Diodoro), 5.31, 2016
- 6) Oya T, Takei T, Seki K: Divergent synergistic rubrospinal neurons are synchronized in a coordinated reach-to-grasp movement. 第1回身体性国際シンポジウム, 東京 (東京大学伊藤国際学術研究センター), 5.8-5.9, 2016
- 7) Philipp R, Confais J, Oya T, Seki K: Neural adaptation in response to change in the musculo-skeletal system: A new primate model. 第1回身体性国際シンポジウム, 東京 (東京大学伊藤国際学術研究センター), 5.8-5.9, 2016
- 8) Umeda T, Nishihara Y, Suzuki M, Yamanishi Y, Isa T, Nishimura Y: Origins of premovement activity in the somatosensory cortex. 第1回身体性国際シンポジウム, 東京(東京大学伊藤国際学術研究センター), 5.8-5.9 2016

(3) 一般学会

- 1) 小泉昌司: ポリグルタミン病モデルマーモセットのライン化及び表現型解析 (2) 行動表現型評価方法の確立. マーモセット研究会, 東京 (東京大学), 12.12-12.14, 2016
- 2) 野上尚武: ポリグルタミン病モデルマーモセットのライン化及び表現型解析 (1). マーモセット研究会, 東京 (東京大学), 12.12-12.14, 2016
- 3) 戸松彩花: 随意運動におけるサル脊髄一次感覚ニューロンの活動. 生理研研究会「行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて」, 愛知 (自然科学研究機構生理学研究所), 12.9, 2016
- 4) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb

- movement. 第 10 回 MC 研究会, 横浜市 (慶應義塾大学日吉キャンパス), 9.2, 2016
- 5) 戸松彩花, 青木朋子, 吉村奈津江, 上原一将, 花川隆, 関和彦: 母指と示指によるつまみ動作を生成する脳活動. 第 10 回 MC 研究会, 横浜市 (慶應義塾大学日吉キャンパス), 9.2, 2016
 - 6) 梅田達也, 西原陽子, 鈴木迪諒, 山西ユミ, 伊佐正, 西村幸男: 一次体性感覚野は運動前より筋活動の情報をコードしている. 第 10 回 MC 研究会, 横浜市 (慶應義塾大学日吉キャンパス), 9.2, 2016
 - 7) Seki K, Wupuer S, Umeda T, Inoue K, Kudo M, Takada M: AAV9 を用いたラット後根神経節細胞へのチャンネルロドプシン 2 の導入とその生理学的評価; In vivo electrophysiological evaluation of Channelrhodopsin-2-. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.22,2016 (7.20-7.22)
 - 8) Oya T, Takei T, Seki K: Divergent spatial projections of rubrospinal neurons converge to synchronized temporal activity for a coordinated reach-to-grasp movement. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.22,2016 (7.20-7.22)
 - 9) Confais J, Oya T, Seki K: Comparison of muscle synergies calculated in different motor contexts. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.21,2016 (7.20-7.22)
 - 10) Philipp R, Confais J, Oya T, Seki K: Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system: A new primate model. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.21,2016 (7.20-7.22)
 - 11) Kudoh M, Wupuer S, Inoue K, Takada M, Seki K: Differential adeno-associated virus mediated gene transfer to dorsal root ganglion neurons with different size in common marmosets. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.22,2016 (7.20-7.22)
 - 12) Umeda T, Isa T, Nishihara Y: Top-down motor inputs precede bottom-up sensory information in the primary somatosensory cortex. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.20, 2016(7.20-7.22)
 - 13) Kosugi A, Takemi M, Elisa C, Davide R, Sato, K Nakamura T, Banty T, Seki K, Luciano F, Iriki A, Ushiba J: コモンマーモセットにおける皮質電極を用いた体性感覚運動野の同定 Characterization of somatosensory and motor cortices in common marmosets using nanocoated electrocorticographic electrodes. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.22,2016 (7.20-7.22)
 - 14) Nishihara Y, Umeda T, Isa T, Nishimura Y: Somatosensory afferents contribute to muscle activity during voluntary upper limb movement of a monkey. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 7.21, 2016 (7.20-7.22)
- (4) その他
- 1) Seki K.: Sensorimotor regulation of limb movement and its disorder: insights from nonhuman primate studies. Australia(Monash university), 11.30, 2016
 - 2) 関和彦: システム神経科学研究者の作り方. 第 9 回神経化学の若手研究者育成セミナー (第 59 回日本神経化学会大会分会), 福岡 (福岡国際会議場), 9.8, 2016
 - 3) 大屋知徹: 神経科学からみる運動制御筋シナジー仮説とその周辺. 上智大学特別講義「計測と制御」, 東京 (上智大学), 7.6, 2016
 - 4) 関和彦: 筋シナジーを用いた脳卒中診断の可能性について. 上肢キックオフミーティング, 大阪

(森之宮病院) , 4.27, 2016

- 5) Seki K: Non-human primate research for elucidating sensorimotor function. London, UK(University College of London) , 4.1, 2016

3. 班会議発表

- 1) 関和彦: マカクサルを対象とした集束超音波による低侵襲的神経刺激と薬物輸送. BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 第 1 回分科会, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 3.6, 2017
- 2) 関和彦: 身体変化への脳適応機構の解明. 第 4 回身体性システム領域全体会議, 鹿児島(霧島国際ホテル), 2.28-3.1, 2017
- 3) Oya T, Takei T, Seki K: Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement in a macaque monkey. 第 4 回身体性システム領域全体会議, 鹿児島(霧島国際ホテル), 2.28-3.1, 2017
- 4) Philipp R, Confais J, Oya T, Seki K : Neural adaptation in response to change in the musculo- skeletal system: A new primate model. 第 4 回身体性システム領域全体会議, 鹿児島(霧島国際ホテル), 2.28-3.1, 2017
- 5) 梅田達也: マーモセットでの血管障害モデル作製. 第 2 回革新脳臨床研究グループ分科会, 東京(東京大学病院), 12.11, 2016
- 6) 戸松彩花: 母指と示指によるつまみ動作を生成する脳活動. H28 年度 身体性システム脳班(A1,A2,A3)+B2+C2 合同班会議, 東京(東京都医学総合研究所), 11.24, 2016
- 7) 関和彦: 疾患モデルマーモセットの運動機能解析. 第 1 回脳情報の解読と制御研究会, 大分(別府湾口イヤルホテル), 11.22, 2016
- 8) 関和彦: 集束超音波を用いた脳深部局部への低侵襲的刺激と薬物輸送:動物実験による技術開発. MI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 第 1 回分科会(キックオフ会議), 東京(東京大学), 5.20, 2016

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 日本医療研究開発機構 (AMED) 脳科学研究戦略推進プログラム 経頭蓋的集束超音波による脳深部への低侵襲的刺激法と薬物輸送法の開発 研究代表者 関和彦
- 2) 精神・神経疾患研究開発費 霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の解明と研究基盤の確立に関する研究(ポリグルタミン病モデルマーモセットの個体管理と行動評価) 研究代表者 関和彦
- 3) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(A)) 随意運動の制御における脊髄介在ニューロン系の役割 研究代表者 関和彦
- 4) 文部科学省科学研究費補助金(挑戦的萌芽研究) 先行刺激による反射的行動促進で実現するつまずき転倒リスク低減 研究分担者 関和彦
- 5) 日本医療研究開発機構 (AMED) 神経変性疾患に対する革新的創薬研究のための新たな霊長類モデルの確立(研究総括, マーモセットの行動解析) 研究代表者 関和彦
- 6) 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

- 7) 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 (脳梗塞マーマセットモデルの作製と解析) 研究分担者 関和彦 梅田達也
- 8) Medtronic Japan ERI Development of a proprioceptive interface to restore proprioceptive sense by electrical stimulation of the primary sensory afferents. 研究代表者 梅田達也
- 9) 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、小型実験動物倫理問題検討委員会（以下、倫理委員会）と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倫理委員会及び小型動物委員会と協働した活動を行っている。

平成28年度の人員構成は以下の通り。

(管理室長) 山本 和弘
(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、小型動物飼育施設の適正な運用に必要な管理業務を行い、神経研究所における円滑な実験動物飼育及び動物実験の飼育に貢献した。

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。

総合実験動物棟3階エリアで発生した大規模漏水に関しては、速やかに清掃消毒作業を行うことにより、微生物感染の防止に努めた。

- 2) 外部認証：霊長類研究施設及び中型実験動物研究施設と連携して、小型実験動物研究施設のヒューマンサイエンス振興財団による外部認証取得の準備を進めた。
- 3) 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。

III. 社会的活動

- 1) 平成28年度：山本室長は、厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会の会員として、協議会の運営に携わった。

IV . 研究業績

研究業績に関しては、特記事項なし。

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 28 年度の人員構成】

管理室長 : 齋藤 亮一
事務助手 : 平野 綾子
事務助手 : 岡村 幸江

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ハンドリングの技術セミナーを 11 回開催した。

また、4 月には韓国 KBIO に招かれ実験用コモンマーモセットの技術指導を行った。

11 月には、6 月と 7 月に第 20 回 (株) ケー・エー・シー 技術発表会で講演した内容を収めた DVD にて、霊長類管理室業務委託スタッフに教育セミナーを開催した。

| | | | | |
|-----------|----------|------|------|-------------------|
| 4月18日～21日 | 韓国KBIO | 技術指導 | 齋藤亮一 | 韓国 |
| 6月17日 | ハンドリング講習 | 保定 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 6月28日 | ハンドリング講習 | 保定 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 7月19日 | ハンドリング講習 | 保定 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 8月9日 | ハンドリング講習 | 経口投与 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 8月23日 | ハンドリング講習 | 経口投与 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 8月29日 | ハンドリング講習 | 経口投与 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |
| 9月1日 | ハンドリング講習 | 保定 | 齋藤亮一 | 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室 |

- 11月22日 ハンドリング講習 保定 齋藤亮一, 総合動物実験棟2F 霊長類管理室
- 11月22日 実験用マーモセットの有用性と飼育管理, 実験技術 齋藤亮一, 総合動物実験棟2F 霊長類管理室 (DVD)
- 11月29日 ハンドリング講習 経口投与 齋藤亮一, 総合動物実験棟2F 霊長類管理室
- 12月8日 ハンドリング講習 経口投与 齋藤亮一, 総合動物実験棟2F 霊長類管理室
- 3月30日 ハンドリング講習 経口投与 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20回(株)ケー・エー・シー 技術発表会, 東京, 25.06.2016
- 2) 片貝祐子：第25回サル類の疾病と病理研究会, 東京, 02.07.2016
- 3) 齋藤亮一：第20回(株)ケー・エー・シー 技術発表会, 滋賀, 30.07.2016
- 4) 江本康憲：第58回日本実験動物環境研究会, 東京, 19.11.2016
- 5) 齋藤亮一：第6回日本マーモセット研究大会, 東京, 13.12.2016

(2) 国際学会

- 1) 片貝祐子：第9回アジア保全医学学会, 台北, 23.10.2016

(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、松坂恭成が任期を一年延長して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（サイクロトロン中性子漏洩試験を含む）を行った。廃棄物の引渡しに関しては、可燃物ドラム缶1本、難燃物ドラム缶9本、不燃物ドラム缶1本を平成29年1月24日に日本アイソトープ協会へ引き渡しを行った。さらに、動物画像解析施設の排気フィルター、焼却型プレフィルター2梱包と通常型HEPAフィルター3枚を3月15日に日本アイソトープ協会への引き渡しを行った。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

1. 刊行物

(3) 原著

- 1) Matsuzaka Y, Tanihata J, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Rüegg U, Takeda S, Hashido K: Characterization and Functional Analysis of Extracellular Vesicles and Muscle-Abundant miRNAs (miR-1, miR-133a, and miR-206) in C2C12 Myocytes and mdx Mice. *PLoS One* ; 11(12):e0167811, eCollection 2016

2. 学会発表

(2) 一般学会

- 1) 松坂恭成, 谷端淳, 井上 - 上野由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: *Smpd3*^{-/-} × *mdx* マウスにおけるマイクロ RNAs の骨格筋および脳神経細胞における機能解析。第2回日本筋学会, 東京, 8.5, 2016

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 松坂恭成, 谷端淳, 井上 - 上野由紀子, 井上高良, 山田大輔, 関口正幸, 武田

伸一：血清中のエクソソームを介した骨格筋特異的 microRNA による筋再生および脳神経保護作用に着目した筋ジストロフィー新規治療法の開発。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 28 年度研究班会議。東京，12.7, 2016

- 2) 橋戸 和夫，○松坂 恭成，山田大輔，谷端 淳，井上-上野由紀子，井上 高良，関口正幸，武田伸一：*mdx* マウスにおける筋損傷および中枢神経系異常への *Smpd3* 遺伝子の影響。厚生労働省精神・神経疾患研究開発費平成 28 年度筋ジストロフィー合同班会議。東京，1.13, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

平成 28 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。（研究代表者：武田伸一，分担研究者：橋戸和夫）

（RI 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、自己評価を実施し、評価結果をセンターホームページにおいて公開した。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28年10月31日に行った。水澤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29年3月現在委員は、石橋英俊（外部委員）、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28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 井上高良）

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29年3月に研究者より提出された個々の次年度実験計画書6題、終了報告書1題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である理事長へ具申し承認を受けた。なお、平成28年10月31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、水澤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29年3月現在、委員は武田伸一、山村 隆、武藤 真（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29年3月28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28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1題については実験終了報告書が提出された。併せて平成29年度の申請状況についても報告された。平成29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、佐々木哲也、相澤恵美子、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総長が承認した。本年度の委員は、神経研究所部長から3名 (関、功刀、本田)、霊長類管理部より1名 (齋藤)、事務部門より1名 (小川)、霊長類に関する外部有識者1名 (小林)、獣医師の資格を持つもの1名 (石橋) 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 (関口疾病研究第四室長、一戸微細構造研究部長、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：100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31%増加している。これは主として本館RI管理区域内での³²Pや³Hの使用量およびサイクロトロンによる¹⁸Fの製造・使用量が減少したが、¹¹Cの製造・使用量が大幅に増加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、立ち入り検査等は行われなかった。

変更申請等：特段の変更申請等は行われなかった。

施設の運用等について：引き続き通常は空調を停止しRI実験の申請があるときのみ空調機を運転することとした。動物画像解析施設排水設備の排水制御盤に不具合が生じ、CPUの交換・修理を行った。

神経研究所 RI 年間使用量

（単位 MBq）

| 核種 | 平成 27 年度 (2015) | 平成 28 年度 (2016) | 増減 |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| ³² P | 183.0 | 118.2 | -64.8 |
| ³ H | 194.3 | 79.2 | -115.1 |
| ³⁵ S | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ¹⁴ C | 7.4 | 1.7 | -5.7 |
| ⁵¹ Cr | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ¹²⁵ I | 0.0 | 0.3 | 0.3 |
| ⁴⁵ Ca | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ³³ P | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ¹¹ C | 198510.0 | 510040.0 | 311530.0 |
| ¹⁸ F | 257184.0 | 87012.0 | -170172.0 |
| 年間総使用量 | 456078.7 | 597251.3 | 141172.6 |

放射線業務従事者数

| | | |
|--------------------|-------|---------|
| 平成 27 年度 (2015) | 92 人 | (年度末人数) |
| 平成 28 年度 (2016) | 100 人 | (年度末人数) |

(RI委員会委員長 功刀 浩・RI管理室長 橋戸 和夫)

電顕委員会

電顕委員会は、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28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をもつ境がこの任に当たった。また、境は電顕のメンテナンスの担当も行った。主として疾病一部と病態生化学研究部の自分で全て行う技術を持つユーザーには、境が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28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29年度の申請された課題は5件(ともに継続)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28年度については、平成28年9月15日に「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。平成29年度申請され承認を受けた課題は37件(ともに継続)である。平成29年3月時点での委員は、星野幹雄、木村英雄、大木伸司、井上高良、株田智弘、若月修二、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代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。

(図書委員会委員長 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。NCNPネットワークのセキュリティレベルの向上に対応すべく、情報管理室と緊密に連絡をとりながら、接続端末のセキュリティを維持するための管理業務を行った。また、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)

動物画像研究推進委員会

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raw 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月に共同研究目的で搬入された小動物用MRIの研究期間が終了したことを受け、MRIの搬出準備を行った。

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3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神経研究所では、次の各号の方針のもとに、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。

2 流動研究員の種類と方針

流動研究員は研究系と技術系の2種類に分類し、各々の方針は以下のとおりとする。

(研究系)

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。

(技術系)

エ、各研究部の研究プロジェクトを、流動研究員としてふさわしい高度な専門性を持った技術で支援する。

オ、国立精神・神経医療研究センター神経研究所の複数の研究プロジェクトを、流動研究員としてふさわしい高度な専門性を持った技術で横断的に支援する。

3 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。

4 流動研究員の要件

修士以上の学位を取得した者とする。技術系にあっては、それと同等の高度に専門的な技術を有する者も可とする。

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

5 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。

6 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。

ただし、研究系にあっては研究成果、技術系にあっては技術支援実績に基づき、部長会における審査の上、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、最大でも神経研究所流動研究員としての通算任用期間が5年を超えることは出来ない。

7 身 分

非常勤職員とする。

8 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。

9 勤務時間

週31時間とする。

10 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。

附 則

この要領は、平成29年1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られた者で，所属する機関長等の推薦するもの。

研究見習生は，高等学校以上の学校を卒業した者または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。

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

この内規は、平成22年4月1日より施行する。

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出来る。
- 2 科研費研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 科研費研究員は、科学研究費補助金等において採用される研究者とし、原則として学位を有する者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
- 5 科研費研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所科研費研究員申請書及び履歴書を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出来る。
- 2 訪問研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究を行うものとする。
- 3 訪問研究員は、神経研究所に短期間滞在する国外研究機関所属の研究者で、部長会議で適当と認められた者とする。
- 4 任期は6ヶ月以内とする。
- 5 訪問研究員を受け入れようとする部長は、神経研究所訪問研究員申請書を神経研究所部長会議に提出し、承認を得た後、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。

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費取扱規程

(削除)

(目的)

第1条 この規程は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（以下「研究開発費」という。）の適正な運用・管理を行い、もって国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター中長期目標及び中長期計画並びに年度計画（以下「中長期目標・計画等」という。）に定める精神疾患、神経疾患、筋疾患及び知的障害その他の発達の障害（以下「精神・神経疾患等」という。）に関する研究・開発の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掲げるとおりとする。

- 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・開発の質の向上と着実な成果の達成を確保するため国立研究開発法人国立精神・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理事長が別に定める。

第4条 削除

(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、研究を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又は役員とする。
- 4 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又は役員以外の研究者（以下「外部の研究者」という。）の参加を得ることができるものとする。
- 5 主任研究者又は分担研究者でない者は研究開発費を受給することはできない。
- 6 研究班を編成する者、理事長が別に定める「精神・神経疾患研究開発費による研究事業への参加条件」を満たすものとする。

(研究課題の決定)

第6条 理事長は、中長期目標・計画等に基づき精神・神経疾患等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係る原案を作成し、評価委員会の意見を聴取した上でこれを決定する。

- 2 理事長は、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 理事長は、前条の決定において、外部の研究者を分担研究者とする場合には、委託契約を締結する。

(助言・指導)

第8条 理事長は、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（研究開発費の運営・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。

(報告及び立入調査)

第9条 理事長は、主任研究者を通じて、外部の研究者である分担研究者に、研究開発費の運営・管理の状況について報告を求めることができる。

- 2 理事長は、必要に応じて、外部の研究者である分担研究者又は当該分担研究者が所属する研究機関に対して、研究開発費の運用・管理に係る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、次の各号に掲げるとおりとする。

一 センターに所属する主任研究者又は分担研究者の場合

国立研究開発法人国立精神・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 外部の研究者である分担研究者の場合

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、理事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、第7条の規定に基づく委託契約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又は公開若しくは公表（以下「公表等」という。）する場合は、遅滞なく理事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、第7条の規定に基づく委託契約の定めるところとし、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、理事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 研究開発費において執行可能な経費は、次の各号に掲げるものとする。

- 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

(準用)

第12条の2 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター競争的研究資金取扱規程（平成22年規程第48号。以下「競争的研究資金取扱規程」という。）第3条から第15条までの規定は、この規程に準用する。この場合において、競争的資金取扱規程中「公的研究費」とあるのは「研究開発費」と読み替えるものとする。

(取扱細則等)

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

附 則

(施行期日)

第1条 この取扱規程は、平成22年4月1日より施行する。

(経過措置)

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

附 則（平成24年規程第8号）

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則（平成26年規程第21号）

(施行期日)

この規程は、平成26年8月5日から施行する。

附 則（平成27年規程第2号、第13号）

(施行期日)

この規程は、平成27年4月1日から施行する。

平成28年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員会委員 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 |
|-------|------------------------------|--|
| 加藤 進昌 | 昭和大学発達障害医療研究所 所長 | 臨床精神学・精神分野 (生物学的研究分野) |
| 楠 進 | 近畿大学医学部医学科 神経内科 教授 | 神経内科学・神経分野 |
| 高橋 孝雄 | 慶應義塾大学医学部 教授 (医学部長補佐) | 内科系専攻・発達障害 |
| 高橋 良輔 | 京都大学大学院医学研究科 神経内科 教授 | 臨床神経学・神経分野 |
| 戸田 達史 | 神戸大学教授 (大学院医学研究科神経内科学／分子脳科学) | 神経内科学 (筋疾患、変性疾患)・ 神経内科学分野 (分子脳科学分野) |
| 橋本 俊顕 | 徳島赤十字ひのみね総合療育センター 顧問 | 発達支援医学・発達障害 |
| 水野 雅文 | 東邦大学医学部精神神経医学講座 教授 | 臨床精神医学・精神分野 (心理社会学的研究) |

(官職指定委員)

| | | |
|-------|---------------------------|--|
| | 厚生労働省医療経営支援課 | |
| | 厚生労働省難病対策課 | |
| | 厚生労働省精神・障害保健課 | |
| 水澤 英洋 | 国立精神・神経医療研究センター理事長 | |
| 村田 美穂 | 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 | |

| 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) |
|--------|--|--------------------------------------|----------------|--------------|-------------|
| 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 |
| 26-6 | 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 臨床研究推進部 部長 小牧 宏文 | 35,000 | " | 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 | 39,900 | " | 19 |
| 26-9 | 霊長類自閉症様モデル動物の遺伝子発現経過, 中間フェノタイプ, 自閉症様症状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 | " | 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 |
| 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 |
| 27-3 | 認知行動療法を国民の生活に活用するための研究 | CBT センター長 堀越 勝 | 9,200 | " | 4 |
| 27-3-2 | ω3系脂肪酸によるうつ病の予防・治療を目指した基礎・臨床の融合的研究 | 精神保健研究所 精神保健計画研究部 室長 西 大輔 | 7,000 | " | 4 |
| 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 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 | 11,400 | " | 9 |
| 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活用推進のための基盤研究 | MGC センター長 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 |

| 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) |
|-----------|--|---------------------------------|----------------|--------------|-------------|
| 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 | 平成30年 3月 | 7 |
| 27-9 | 認知症疾患の克服をめざす基礎・臨床融合研究 | 理事長 水澤 英洋 | 21,000 | ” | 12 |
| 28-1 | 危険ドラッグの有害作用発現機序の解明と評価技術開発に関する研究 | 精神保健研究所 薬物依存研究部 室長 船田 正彦 | 6,000 | 平成31年 3月 | 6 |
| 28-2 | 薬物使用障害の病因・病態・治療反応性に関する多面的研究 | 精神保健研究所 薬物依存研究部 部長 松本 俊彦 | 6,000 | ” | 5 |
| 28-3 | 疾病構造変化と地域移行に伴うニーズの多様化に対応する精神医療福祉体制構築に関する研究 | 専門上級職 大塚 俊弘 | 28,900 | ” | 7 |
| 28-4 | 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 外来部長 中川 栄二 | 10,500 | ” | 11 |
| 28-5 | 神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究 | 神経研究所 特任研究部長 山村 隆 | 10,000 | ” | 14 |
| 28-6 | ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発 | 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 武田 伸一 | 39,100 | ” | 22 |
| 28-7 | 発達障害の先進的診断・治療法開発に関する研究 | 精神保健研究所 知的障害研究部 部長 稲垣 真澄 | 14,000 | 平成29年 3月 | 8 |
| (24) 研究課題 | | | 500,500 | | 243 |

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第31号 (通号39号) 平成28年度

発行 平成29年3月31日
発行者 武田伸一
編集者 西野一三
印刷 有限会社新星社

(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
