

(国研) 国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 32 号 (通巻 40 号)

平成 29 年度

National Institute of Neuroscience
National Center of Neurology
and Psychiatry

—————2017—————

(国研)国立精神・神経医療研究センター
神 経 研 究 所 年 報

第 32 号 (通巻 40 号)

平成 29 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30年2月28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29年度神経研究所構成員（表2）	4
4. 平成29年度神経研究所セミナー及び講演会（表3）	9
5. 平成29年度神経研究所研究発表会（第39回）	11

II. 研究業績

1. 疾病研究第一部	17
2. 疾病研究第二部	30
3. 疾病研究第三部	38
4. 疾病研究第四部	48
5. 疾病研究第五部	58
6. 疾病研究第六部	63
7. 疾病研究第七部	69
8. 病態生化学研究部	75
9. 微細構造研究部	83
10. 免疫研究部	91
11. 神経薬理研究部	108
12. 遺伝子疾患治療研究部	111
13. モデル動物開発研究部	126
14. 実験動物管理室	135
15. 霊長類管理室	137
16. ラジオアイソトープ管理室	139

III. 委員会

IV. 別 項

1. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 流動研究員運営要領	147
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	149
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	150
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	151
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	152
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	154
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	155
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	156
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所勤務心得	157
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	158
5. 平成29年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧	161
6. 平成29年度 精神・神経疾患研究開発費課題表	162

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 8000m²の本館、約 4000m²の 2 号館、約 3000m²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 1800m²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。

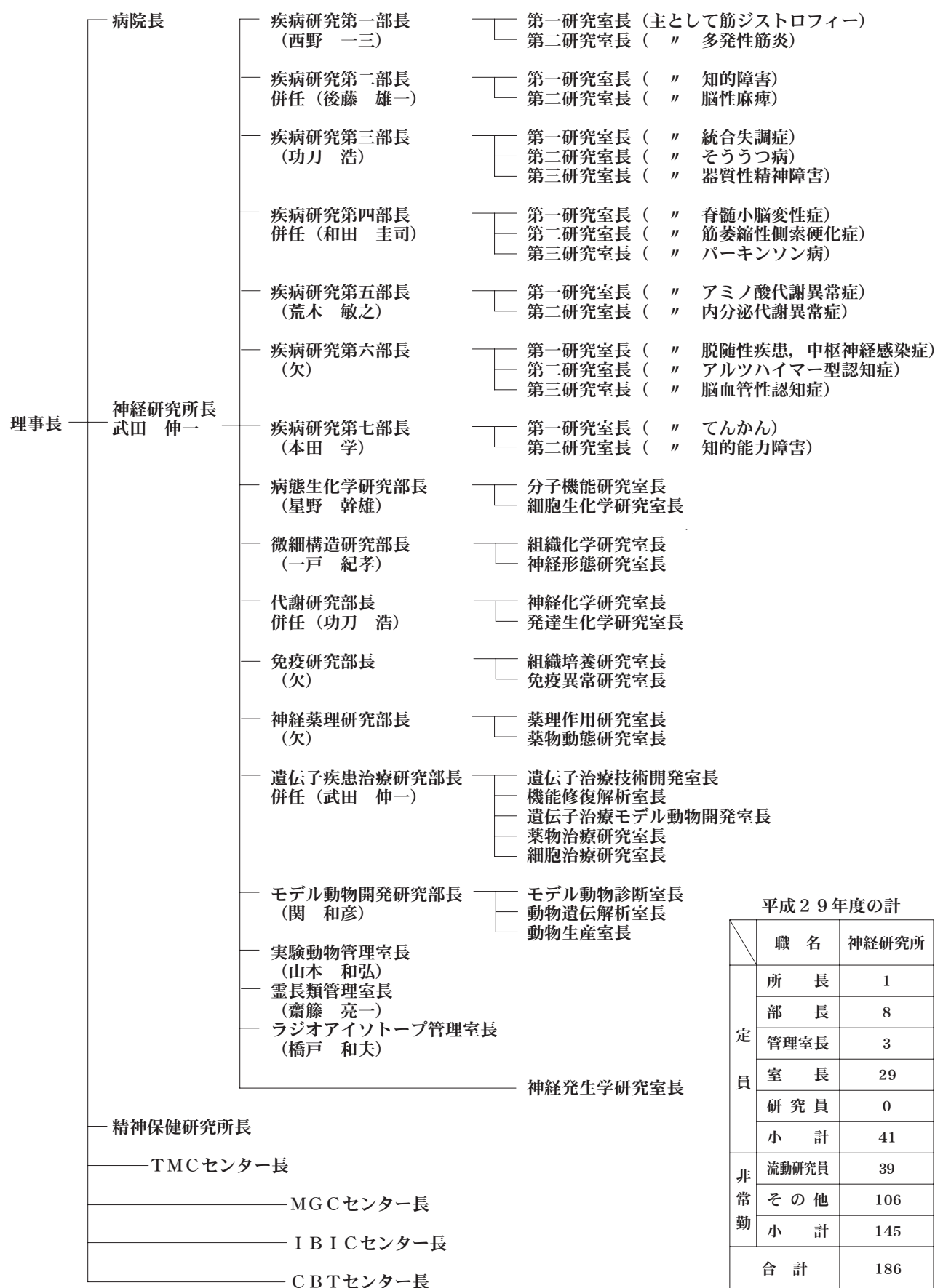
本年の研究成果は各部の研究業績の中に研究紹介としてまとめられている。年間を通して発表された論文のうち優れたものを表彰しているが，本年度の優秀論文賞には多くの立派な論文の中から，最優秀論文賞に，Takei T, Confais J, Tomatsu S, Oya T, Seki K.: Neural basis for hand muscle synergies in the primate spinal cord. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Aug 8;114(32): 8643-8648. (モデル動物開発研究部)，優秀論文賞に，Wakatsuki S, Tokunaga S, Shibata M, Araki T.: GSK3B-mediated phosphorylation of MCL1 regulates axonal autophagy to promote Wallerian degeneration. J Cell Biol. 2017 Feb; 216(2): 477-493. (疾病研究第五部) 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「イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構の解明」(疾病研究第五部)，優秀口演発表賞に「GNE ミオパチーの筋委縮に対する治療法開発～骨格筋タンパク質の修飾による病態機序の解明～」(疾病研究第一部)，ポスター発表部門の最優秀ポスター発表賞に「Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy」(遺伝子疾患治療研究部)，優秀ポスター発表賞に「光遺伝学的手法による眼窩前頭皮質 - 扁桃体投射回路のシナプス伝達の単離計測とストレスが与える影響の検討」(疾病研究第四部) が選ばれた。これらの表彰制度は研究所の活性化に大きく貢献している。本年度の研究成果発表会における発表の中には近い将来臨床応用が期待されるものが多く，センターのミッションが所員に確実に浸透してきたことがうかがわれる。

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

平成 30 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29年度の計

	職 名	神経研究所
定 員	所 長	1
	部 長	8
	管理室長	3
	室 長	29
	研 究 員	0
	小 計	41
非 常 勤	流動研究員	39
	そ の 他	106
	小 計	145
合 計		186

3．平成 29 年度 神経研究所構成員（表 2）

部長	室 長	併任研究員	客員研究員	流動研究員	科研費研究員 ○科研費研究補助員	科研費研究助手 ○科研費事務助手	○センター研究補助員 センター研究助手	センター事務助手	訪問研究員	外来研究員 ○補助員	研究生 ○研究見習生
疾病研究第一部 西野 一三	野口 悟 林 晋一郎 (29.7.1～)	南 成祐 大矢 寧 石山 昭彦 石川 桂子 金子 加奈子 久禮 友里子 飯田 有俊	平澤 恵理 村上 信行 杉江 和馬 桑名 正隆 鈴木 重明 村上 てるみ 高橋 正紀 原 雄二 林 由紀子 中森 雅之 大熊 彩	宮川 美保 井上 道雄 KUMITONGPANICH,Theerawat (29.11.1～)	○加門 啓子 (29.11.1～)	○藤野 恵美子 ○江口 舞夢 (29.6.12～9.15)				○小川 恵 ○久野 かほる ○石崎 律子 ○中島 えりな (29.5.1～)	高山 和子 大久保 真理子 吉岡 和香子 三橋 里美 粟野 宏之 山下 由莉 西川 敦子 中村 寿良 斎藤 良彦
疾病研究第二部 後藤 雄一(併任)	伊藤 雅之 井上 健	稲垣 真澄 加賀 佳美 小牧 宏文 齋藤 貴志 竹下 絵里 中川 栄二 肥田 昌子 杉本 立夏 北村 真吾	松島 雄一 水口 雅 三牧 正和 青天目 信 晶山 英之 (29.9.1～)	赤松 智久 阿部 ちひろ 鈴木 禎史	李 珩 晶山 英之 (～29.8.31) ○川相 みずえ ○中村 葉子 ○代 紅梅 ○剛部 仁美 ○武井 淳子					○大科 京子 ○中村 美智代 ○松島 由紀子	青木 良則 内野 俊平 秋山 千枝子 北見 欣一 坂井 千香 柳原 崇文 田中 美歩 白川 由佳 渡邊 莊子 井上 愛優 木村 華奈子 (29.4.25～) 上田 理誉 (29.7.1～)
疾病研究第三部 功刀 浩	服部 功太郎 太田 深秀 (～29.5.31) 惣谷 和広 逢田 幸人 (29.7.1～)	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 實木 亨 高橋 琢哉 相澤 恵美子 (29.5.1～) 吉村 文 (29.5.1～) 太田 深秀 (29.6.1～)		石田 一希 千葉 秀一 古賀 賀恵 土嶺 章子 石渡 小百合 (30.2.1～) ○松尾 淳子 ○吉田 冬子 ○平石 萌子 ○足立友里加 ○飯田 純子 (～29.10.31) ○辰巳 めぐみ (29.4.14～) ○漢人 真由美 (29.6.19～) ○譜久里 紀子 (30.1.15～)			五十嵐 悠子		○宮川 友子 ○大高 葉子 (29.5.8～)	石渡 小百合 (～30.1.31) Yoon Hyung Shin 渡邊 健太郎 山田 理沙 萩原 健斗 (～30.1.24) 五味 千帆 石井 敬 勝野 友貴 柴田 裕介 阿部 弘基 嶋田 卓巳 中齋 美咲 桧津 晶子 小川 麻美 土本 瑠子 中村 安奈 寺石 俊也 實木 葵 (29.5.1～) 阿部 真吾 (29.9.1～)

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
											和田 歩 (29.9.1～) 宮内 恵理 (30.3.1～) 辻本 陽香 (30.3.1～) 長澤 さやか (30.3.1～) ○池田 千夏 (30.3.1～) ○津曲 拓哉 (29.12.1～) ○石毛 新 (30.1.29～)
疾病研究第四部 相田 圭司(併任)	関口 正幸 株田 智弘	村田 美穂 向井 洋平 齋藤 勇二 有賀 元 山田 光彦 齋藤 顕宣 松田 正彦	永井 義隆 武内 敏秀 鈴木 マリ	皆川 栄子 竹内 絵理 高橋 昌幸	山田 大輔 ○藤田 寛美 ○菊地 寿枝 ○益子原 結子 ○中村 泰子 ○和田 恵津子	志鐵 昌子 (29.12.1～)	志鐵 昌子 (～29.11.30) 村上 美和子 三田 幸子 原 佳子			藤原 悠紀	山田 美佐 福園 正敏 (～29.10.31) 赤木 希衣 大和 滋 樽松 文子 相澤 修 上山 盛夫 Contu Viorica Raluca 長谷 勝徳 畑中 悠佑 ホビエル・ヘレナ・明子 小田桐 紗織 株田 千華 中武 優子 古家 宏樹 國石 洋 笠井 智香 (～29.9.30) 川島 義高 (29.5.1～) 島田 姿野 (29.7.18～) 松本 千尋 (30.2.14～) ○荒島 修平 ○村松 浩美 (29.5.1～) ○松谷 真由美 (29.5.1～) ○石井 香織 (30.2.1～)
疾病研究第五部 荒木 敏之	若月 修二 柳下 聡介	高橋 祐二	辻野 精一 渡邊 将平 長野 清一 齋藤 文典 塚越 かおり (30.1.22～)	加門 正義 氏家 悠佳	○高橋 陽子 ○古野 暁子 ○柴田 恵		○島崎 由美子 深井 幸子				松本 千尋 (～30.2.13) 佐藤 ふみ 植松 有里佳

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
疾病研究第六部 功刀 浩 (併任)	荒木 亘 井上 高良 (大木 伸司)	加藤 孝一 板東 杏太	吉川 貴子	平賀 孔 谷口 香織	井上 由紀子 ○浅見 淳子 (29.6.1 ~ 12.3.1) ○森本 由起 (29.6.1 ~) ○荒井 卓也 (29.10.1 ~)		○浅見 淳子 (~ 29.5.31) ○浅見 淳子 (30.1.1 ~)				山本 嗣子 森田 卓宏 ○堀田 真由子
疾病研究第七部 本田 孝	花川 隆 (併任) 山下 祐一	加藤 孝一 板東 杏太	宮本 順 八木 結子 河合 徳枝 片桐 祥雅 仁科 エミ 田中 哲志 前川 智雄	松本 結 宮前 光宏	○上野 修			赤迫 こずえ		○伊藤 香寿恵 (29.9.12 ~)	宿里 充徳 北 佳保里 押山 千秋 倉重 宏樹 足島 (笠原) 和美 緒方 洋輔 沼澤 秀美 田中 智子 小俣 圭 (29.5.1 ~) 堀 祐樹 (29.5.23 ~) 菅井 智昭 (29.5.23 ~) 山口 博行 (29.12.12 ~) ○金子 悠也
病態生化学研究部 星野 幹雄	田谷 真一郎 林 崇 堀 啓	辻村 啓太 菅野 康太	大輪 智雄 江草 早紀 嶋岡 可純	早瀬 ヨネ子 伊藤 政之 ○都築 明子 ○酒匂 潤子 ○菅野 幸江 ○坂本 唯沙美	○箭内 愛 (30.2.15 ~)	○高山 明美 (29.9.1 ~)	高山 明美 (~ 29.8.31)			有村 奈利子 ○貝塚 利恵	宮下 聡 出羽 健一 山下 真梨子 小方 茂弘 山城 邦比古 曾田 将吾 山田 光代 足立 透真 山田 颯陽 横山 美和 藤山 知之 佐野 輝典 白石 玲花 岡田 菜子 ○金子 雅規 ○村山 一輝 ○武井 優佑 (29.8.14 ~) ○澤村 理英 (29.8.23 ~) ○秋山 祥子 (29.9.1 ~ 11.30)

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
微生物構造研究部 一戸 紀孝	鈴木 航 野口 潤		谷 利樹 川合 伸幸 肥後 剛康 小柴 満美子 阿部 央 亨 黒谷 真悟 松田 三佐子 小松 (29.6.1～) 宮川 尚久 (29.6.1～) 佐々木 哲也 (30.1.16～)	渡邊 恵 小賀 智文 (29.6.1～) 三嶋 晶 (29.6.16～)	中垣 慶子 安江 みゆき 佐々木 哲也 (～30.1.15)	真鍋 朋子	○境 和久 ○土屋 明子	桑島 靖子	佐柳 友規 浅場 明莉 小賀 智文 (～29.5.31)	中神 明子 益子 宏美 速水 琢	
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 肇一 宮本 勝一 高橋 和也 田川 朝子 尾上 祐行 佐久間 啓 三宅 幸子	土居 芳充 木村 公俊 住海 千春	Benjamin J.E.Raveney 山口 広美 張 晨阳 佐賀 亮子 小峰 麻友美 (29.6.1～30.2.16)				Cris S. Constantinescu (29.8.2～8.8) Qi Xiaokun (29.9.16～10.15)	○古澤 雅子 ○竹尾 明子 ○古藤 千春 ○菅根 知子 ○村本 洋子 (～29.9.20)	池口 亮太郎 松岡 貴子 能登 大介 小野 敏彦 金澤 智美 門脇 淳 竹脇 大貴 裏手 美彩子 大迫 美穂 (～29.8.31) ○永石 妙美 (30.3.1～)
遺伝子発育機構研究部 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 本橋 裕子	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 岡田 尚巳 永田 哲也 齊藤 崇 鈴木 喜晴 谷端 淳 本橋 紀夫 (29.6.1～) 稲田 全規 (29.12.1～)	倉岡 睦季 竹村 英子 宮武 正太 (～29.4.30) 原 裕子 (29.6.1～)	増田 智 (～29.7.23) 滝澤 歩武 湯野 栄子 原 裕子 (～29.5.31) 宮武 正太 (29.5.1～) TSOUMPRAS MARIA (29.11.1～) ○溝部 吉高 ○瀬戸 美也子 (29.7.1～)	○清水 基子 ○海老澤 洋子 ○藤本 真美	○中川 良子 ○森 智子		渡辺 直樹 戸根 悠一郎 伊藤 歩 河野 孝男 高田 美生 横田 安則 ○星野 久美	柴崎 浩之 木村 公一 林地 のぞみ 弓削田 直子 喜納 裕美 岡田 浩典 笠原 優子 細川 元靖 植田 亮 寺本 奈保美 (29.5.9～) 野上 健一郎 (29.11.1～) Ahmed Elhussieny Ali Mohamed (30.1.1～) Matthias BLANC (30.1.1～) ○新井 杏奈 (29.6.26～7.24) ○末廣かれん (29.6.26～7.24) ○濱村優佳里 (29.6.26～7.24) ○大野 泰輔 (29.10.1～)	

4. 平成 29 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
H29.7.24 13:00～ 15:30	Dr. Andrea d'Avella 教授 メッシーナ大学 Dr. Eiman Azim 助教 ソーク研究所 Dr. Tomohiko Takei カナダ・クイーンズ大学	生体の感覚運動に関わる神経回路とその病態—げっ歯類からヒトまで—	モデル動物開発研究部 関 和彦
H 29.9.14 9:50～ 12:00	福田 光則教授 東北大学大学院生命科学研究科 Dr. Kevin Talbot 教授 オックスフォード大学 臨床神経学部長	神経・筋研究の最前線	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 青木 吉嗣
H29.9.22 14:00～ 15:00	チ・シャオクン教授 中国海軍病院 神経内科	中国における腫瘍形成性脱髄病変の診断と治療	免疫研究部 山村 隆
H29.11.14 16:00～ 17:00	ルイス クンケル博士 ボストン小児病院 遺伝学教室	Using Genetics to Find Modifiers of DMD and FSHD	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一
H29.11.20 13:00～ 16:20	戸田 達史教授 東京大学大学院医学系研究科神経内科学 遠藤 玉夫副所長 東京都健康長寿医療センター研究所 ルイス クンケル博士 ボストン小児病院 遺伝学教室	日本学士院賞受賞・ジストロフィン発見 30 周年記念	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一
H29.11.20 17:00～ 18:00	加藤洋一 准教授 フロリダ州立大学	原発性線毛機能不全症原因遺伝子 PIH1D3 の繊毛形成過程での役割	疾病研究第二部 伊藤 雅之
H30.2.20 17:00～ 18:00	マルコ・プリンツ教授 フライブルグ大学 医学部 神経病理研究所	ミクログリアの多面性：卵黄嚢から神経変性まで	免疫研究部 山村 隆
H30.3.19 11:00～ 12:00	Elisabeth Barton 博士 Applied Physiology & Kinesiology University of Florida ,USA	Matrix metalloproteinases and their actions on muscle satellite cells.	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一
H30.3.30 16:30～ 17:30	Teerin Liewluck 医師 Division of Neuromuscular Medicine & Muscle Laboratory Department of Neurology Mayo Clinic	AMYLOID MYOPATHY FOR NEUROLOGISTS	疾病研究第一部 西野 一三

○国際セミナー 9 件（講師 14 名）

4. 平成 29 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
H29.4.14 16:00～ 17:00	長嶋 比呂志教授 明治大学農学部生命科学発生工学研究 室	単一遺伝子疾患を発症するモデルブ タの開発について：特にデュシェン ヌ型筋ジストロフィーモデルを中心 に	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一
H29.4.21 17:00～ 18:30	富永 貴志博士 徳島文理大学 神経科学研究所	膜電位感受性色素 (Voltage- sensitive dye:VSD) で見る局所神経 回路	病態生化学研究部 星野 幹雄
H29.6.30 16:00～ 17:00	勝野 雅史教授 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	神経変性疾患に対する循環型トラン スレーショナルリサーチ	疾病研究第一部 西野 一三
H29.7.13 17:30～ 18:30	伊藤 弘人部長 精神保健研究所 社会精神保健研究部	国際的文脈からみた我が国の認知症 ケアシステム	疾病研究第四部 和田 圭司
H29.9.26 17:00～ 18:00	古屋敷 智之教授 神戸大学医学研究科・薬理学分野	ストレスによる情動変容とレジリエ ンスを司る脳内基盤	疾病研究第三部 功刀 浩
H29.11. 6 16:30～ 17:30	本多 真 先生 東京都医学総合研究所 睡眠プロジェ クト プロジェクトリーダー	オレキシンとナルコレプシー	疾病研究第三部 功刀 浩
H29.11.6 17:30～ 18:30	加藤 進昌先生 昭和大学発達障害医療研究所所長 神経研究所附属晴和病院理事長	発達障害研究から見えてくるもの ～CREST 研究（オキシトシン）か ら脳プロ（ニューロフィードバック） へ～	疾病研究第三部 功刀 浩
H29.11.30 16:00～ 17:00	位高 啓史教授 東京医科歯科大学 生体材料工学研究 所生体材料機能医学分野	DDS をベースとする mRNA 医薬実 現に向けた研究開発	遺伝子疾患治療研究部 武田 伸一 青木 吉嗣
H29.12.15 13:00～ 14:30	揚妻 正和先生 生理学研究所 基盤神経科学研究領域 生体恒常性発達研究部門 特任准教授	光学的アプローチによる大脳皮質情 報処理機構の解明～視覚情報処理の 研究から、情動記憶研究への応用ま で～	疾病研究第四部 関口 正幸

○所内セミナー 9 件（講師 9 名）

平成 29 年度（第 39 回）国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究所発表会

プログラム

<口演発表> 3号館セミナールーム（研究所3号館1階）

2月27日（火） 13:00～16:50

13:00～13:05 開会の辞

13:05～13:10 理事長挨拶

13:10～13:35 李 珩 （疾病研究第二部）

13:35～14:00 谷口 香織 （疾病研究第六部）

14:00～14:25 有村 奈利子 （病態生化学部）

14:25～14:35 休憩

14:35～15:00 山下 祐一 （疾病研究第七部）

15:00～15:25 福岡 聖之 （神経薬理研究部）

15:25～15:35 休憩

15:35～16:00 張 晨陽 （免疫研究部）

16:00～16:25 Roland Philipp （モデル動物開発研究部）

16:25～16:50 宮川 美保 （疾病研究第一部）

2月28日（水） 8:30～12:40

08:30～08:55 小川 眞太朗 （疾病研究第三部）

08:55～09:20 若月 修二 （疾病研究第五部）

09:20～09:45 竹内 絵理 （疾病研究第四部）

09:45～10:10 集合写真撮影

10:10～10:35 鈴木 航 （微細構造研究部）

10:35～11:00 倉岡 睦季 （遺伝子疾患治療研究部）

11:00～11:25 橋戸 和夫 （ラジオアイソトープ管理室）

11:25～11:30 休憩

11:30～12:20 特別講演

岡部 繁男 （東京大学医学部・医学系研究科）

12:20～12:40 表彰式・閉会の辞

<ポスター発表> 教育研修棟 エントランスホール（図書館前）

ポスター掲示日時 2月27日（火）09時00分～2月28日（水）12時00分

ポスターセッション 2月27日（火）17時00分～18時00分

<懇親会> 教育研修棟 多目的室

懇親会・各部紹介 2月27日（火）18時00分～20時00分

1日目 2月27日(火) 3号館セミナールーム(研究所3号館1階)

<口演発表> 13:00～16:50

- | | | |
|-------------|----------------|--|
| 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 |
| 13:10～13:35 | 李 珩 | (疾病研究第二部)
Pelizaeus-Merzbacher 病における PLP1 遺伝子重複を標的
とした AAV による artificial miRNA 遺伝子治療 |
| 13:35～14:00 | 谷口 香織 | (疾病研究第六部)
アルツハイマー病の新規治療法開発に向けたトランス
レーショナルリサーチ |
| 14:00～14:25 | 有村 奈利子 | (病態生化学部)
中脳神経細胞の細胞移動における DSCAM の機能解析 |
| 14:25～14:35 | 休憩 | |
| 14:35～15:00 | 山下 祐一 | (疾病研究第七部)
研究領域基準 (RDoC) は有効か?
計算モデルによる精神医学研究ストラテジー評価方法の提案 |
| 15:00～15:25 | 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
- 若齢マウス高発現 miRNA の筋分化・筋再生効果 - |
| 15:25～15:35 | 休憩 | |
| 15:35～16:00 | 張 晨陽 | (免疫研究部)
Extrapituitary prolactin promotes the development of
pathogenic helper T cells under chronic neuroinflammation |
| 16:00～16:25 | Roland Philipp | (モデル動物開発研究部)
A tendon transfer model as a novel model to study CNS plasticity. |
| 16:25～16:50 | 宮川 美保 | (疾病研究第一部)
GNE ミオパチーの筋萎縮に対する治療法開発
～骨格筋タンパク質の修飾による病態機序の解明～ |

教育研修棟 17:00-20:00

- | | |
|-------------|-----------------------------|
| 17:00～18:00 | ポスターセッション (教育研修棟 エントランスホール) |
|-------------|-----------------------------|

18:00 ～ 20:00 懇親会・各部紹介（教育研修棟 多目的室）

2 日目 2 月 28 日（水） 3 号館セミナールーム（研究所 3 号館 1 階）

<口演発表> 8:30 ～ 12:45

- 08:30 ～ 08:55 小川 真太郎 （疾病研究第三部）
L- テアニンの向精神作用に関する検討
- 08:55 ～ 09:20 若月 修二 （疾病研究第五部）
イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構の解明
- 09:20 ～ 09:45 竹内 絵理 （疾病研究第四部）
ω 3 多価不飽和脂肪酸摂取による抗うつ様作用には側坐核
ドパミン神経系が関与する
- 09:45 ～ 10:10 集合写真撮影 <研究所 3 号館前>
- 10:10 ～ 10:35 鈴木 航 （微細構造研究部）
霊長類の上側頭溝における他者行動表現
- 10:35 ～ 11:00 倉岡 睦季 （遺伝子疾患治療研究部）
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
- 11:00 ～ 11:25 橋戸 和夫 （ラジオアイソトープ管理室）
Duchenne 型筋ジストロフィー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
- 11:25 ～ 11:30 休憩
- 11:30 ～ 12:30 岡部 繁男 （東京大学医学部・医学系研究科）
神経回路の構造機能連関を探る：イメージング研究の現状と将来
- 12:30 ～ 12:45 表彰式・閉会の辞

<ポスター発表> 教育研修棟 エントランスホール

ポスター掲示日時 2月27日(火)09時00分～2月28日(火)13時00分
ポスターセッション2月27日(火)17時00分～18時00分

P01 大久保 麻里子 (疾病研究第一部)

日本におけるジストロフィノパチーの遺伝学的解析

P02 吉岡 和香子 (疾病研究第一部)

GNE ミオパチー c.620A>T p.D207V 変異は病因となりうるのか
- 軽症型変異であり、ホモ接合体では発症しない -

P03 青木 良則 (疾病研究第二部)

ミクログリアの低酸素・虚血負荷における LOX-1 の影響

P04 阿部 ちひろ (疾病研究第二部)

Whole genome sequencing of neurodevelopmental disorders
in Japanese

P05 松尾 淳子 (疾病研究第三部)

「中鎖脂肪酸を含むケトン食によるアルツハイマー病患者の
認知機能改善効果の検討」

P06 渡邊 健太郎 (疾病研究第三部)

精神疾患患者の脳脊髄液中 trypsin 濃度に関する検討

P07 Contu Viorica Raluca (疾病研究第四部)

複数の Yxx Φモチーフを介した SIDT2 のリソソーム局在は
RNautophagy における SIDT2 の機能に必要である

P08 國石 洋 (疾病研究第四部)

光遺伝学的手法による眼窩前頭皮質 - 扁桃体投射回路のシナプス伝達
の単離計測とストレスが与える影響の検討

P09 氏家 悠佳 (疾病研究第五部)

末梢神経発達に伴う髄鞘化における低酸素応答系の役割

P10 加門 正義 (疾病研究第五部)

DM1 疾患特異的 iPS 細胞における CTG リピート伸長メカニズムの解明

P11 山本 詞子 (疾病研究第六部)

オートファジー - リソソーム経路の促進がアミロイドβ蛋白質産生過程に
与える影響

P12 平賀 孔 (疾病研究第六部)

ゲノム編集による多重ノックアウト法で明確となったマウス初期神経管
閉鎖におけるクラシックカドヘリン遺伝子群の役割

P13 松本 結 (疾病研究第七部)

音響環境がマウスの行動に与える影響

P14 押山 千秋 (疾病研究第七部)

メンタルローテーショントレーニングはうつ・不安傾向を改善するか？
～大学生を対象とした検討

P15 江草 早紀 (病態生化学研究部)

生後発達期大脳における AUTS2 の生理機能の解析

- P16 金子 雅規 (病態生化学研究部)
大脳異常興奮の抑制に関わる AMPA 受容体バルミトイル化依存的な
シナプス機能制御
- P17 安江 みゆき (微細構造研究部)
マーモセットにおける胎生期バルプロ酸曝露と不公平忌避の脆弱性
- P18 小賀 智文 (微細構造研究部)
マーモセット海馬急性スライスにおける長期増強の誘発
Long-term potentiation in the acute hippocampal slice of
the common marmoset (*Callithrix jacchus*)
- P19 B.Raveney (免疫研究部)
Pathogenic eomes-expressing T helper cells are associated
with active disease progression in secondary progressive multiple sclerosis
- P20 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末梢血 T・B 細胞異常に関する検討
- P21 竹村 英子 (遺伝子疾患治療研究部)
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
- P22 滝澤 歩武 (遺伝子疾患治療研究部)
Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system
for exon skipping therapy
- P23 窪田 慎治 (モデル動物開発研究部)
AAV9 を用いたラット脊髄後根神経節細胞へのチャネルロドプシン 2 の
導入とその生理学評価
- P24 小泉 昌司 (モデル動物開発研究部)
マカクに対する超音波を使った経頭蓋脳機能操作法の開発
- P25 藤井 秀太 (神経発生学研究室)
ニワトリ網膜神経発生期の Notch 経路 incoherent feed-forward loop に
よる細胞周期調節因子 *Cdkn1c/p57Kip2* 転写制御

<懇親会> 教育研修棟 多目的室

・各部(室)の紹介 (5分以内)

・理事長表彰

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。

7月1日より林晋一郎室長が着任した。研究部には部長1名、室長2名の常勤研究者がおり、組織上2室からなるが、シームレスに部員同士の交流を積極的に行うように務めている。

2) 研究者の構成

(部 長)	西野一三
(室 長)	野口 悟, 林晋一郎 (7.1 ~)
(併 任 研 究 員)	飯田有俊, 大矢 寧, 南 成祐, 石山昭彦, 石川桂子, 金子加奈子, 久禮友里子
(客 員 研 究 員)	桑名正隆, 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)	宮川美保, 井上道雄, Kumutpongpanich THEERAWAT (11.1 ~)
(科研費研究補助員)	加門啓子 (11/1 ~)
(科研費事務助手)	藤野恵美子, 江口舞夢 (6.12 ~ 9.15)
(外来研究補助員)	小川 恵, 石崎律子, 久野かほる, 中島えりか (5.1 ~)
(研 究 生)	栗野宏之, 大久保真理子, 斎藤良彦, 高山和子, 中村寿良, 西川敦子, 山下由莉, 吉岡和香子

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、臨床試験が行われるに至っている。また基礎研究レベルでは、上記

モデルマウスを用いて病態機序の解明を進め、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 35% 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ス解析を行っている。これにより、先天性ミオパチーの新規原因候補遺伝子について、病態機序解析を計画中である。さらに、エクソームシーケンスデータベースを構築しており、横断的に臨床症状と遺伝子型についての検索を行えるようにしている。

3) 筋炎に関する研究

慶應大学神経内科との共同で筋炎症例の筋病理所見と自己抗体プロファイルとの相関関係に関する研究を進めている。その結果、従来筋ジストロフィーとされてきた症例の中に筋炎のサブタイプである免疫介在性壊死性ミオパチー例が存在すること、そのような症例では、しばしば診断が遅れ治療効果も限定される傾向にあることを見いだしている。

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、2017 年にはついに年間 1000 検体を超えた(2015 年 849 検体、2016 年 914 検体、2017 年 1039 検体)。遺伝学的診断件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・シーケ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、日本筋学会理事、世界筋学会（World Muscle Society）および Asian-Oceanian Myology Center (AOMC) の役員・副代表を務めるとともに、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）。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) 国際協力

筋疾患は希少であることから、専門家も少ない。専門家の少ない地域の支援も重要な責務と考え診断援助や専門家育成などの支援活動を行っている。今年度はタイ王国のマヒドン大学シリラート病院およびブラサート神経学研究所の2施設と覚書を締結するに至った。シリラート病院とは共同で筋生検・標本固定・検体輸送に関する解説ビデオを日本語・英語・タイ語の三カ国語で作成し、全世界に向けて公開した。

5) 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。

6) その他

国際学術誌 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）、Expert Reviews in Molecular Medicine（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、國立交通大学（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) Matsubara S, Bokuda K, Asano Y, Morishima R, Sugaya K, Miyamoto K, Koide R, Komori T, Suzuki S, Nishino I: Mitophagy in three cases of immune-mediated necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: ultrastructural and immunohistochemical studies. Neuromuscul Disord. 28(3): 283-288, Mar, 2018
- 2) Kubota A, Ishiura H, Mitsui J, Sakuishi K, Iwata A, Yamamoto T, Nishino I, Tsuji

- S, Shimizu J: A Homozygous LAMA2 Mutation of c.818G>A Caused Partial Merosin Deficiency in a Japanese patient. *Intern Med.* 57(6): 877-882, Mar, 2018
- 3) Thavornatanaburt S, Tanboon J, Likasitwattanukul S, Sangruchi T, Nishino I, Ngerincham M, Tantemsapya N, Sanmaneechai O: Impact of muscle biopsy on diagnosis and management of children with neuromuscular diseases: A 10-year retrospective critical review. *J Pediatr Surg.* 53(3): 489-492, Mar, 2018
 - 4) Hatazawa Y, Ono Y, Hirose Y, Kanai S, Fujii NL, Machida S, Nishino I, Shimizu T, Okano M, Kamei Y, Ogawa Y: Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration. *FASEB J.* 32(3): 1452-1467, Mar, 2018
 - 5) Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I: GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing. *Neuromuscul Disord.* 28(2): 154-157, Feb, 2018
 - 6) Pogoryelova O, Cammish P, Mansbach H, Argov Z, Nishino I, Skrinar A, Chan Y, Nafissi S, Shamshiri H, Kakkis E, Lochmuller H: Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion. *Neuromuscul Disord.* 28(2): 158-168, Feb, 2018
 - 7) Nguyen HT, Noguchi S, Sugie K, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H: Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep.* 8(1): 3326, Feb, 2018
 - 8) Suzuki S, Uruha A, Nishino I: New Criteria Needed for Antisynthetase Syndrome-Reply. *JAMA Neurol.* 75(2): 259-260, Feb, 2018
 - 9) Tanboon J, Uruha A, Hamanaka K, Hasegawa J, Nishino I: A 62-Year-Old Woman with A History of Muscle Pain and Skin Rash for 1 Month. *Brain Pathol.* 28(1): 121-122, Jan, 2018
 - 10) Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I: A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency. *Brain Pathol.* 28(1): 123-124, Jan, 2018
 - 11) Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanı C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D: Altered tdp-43 dependent splicing in hspb8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *Eur J Neurol.* 25(1): 154-163, Jan, 2018
 - 12) Uruha A, Suzuki S, Nishino I: Diagnosis of dermatomyositis: Autoantibody profile and muscle pathology. *Clin Exp Neuroimmunol.* 8(1): 302-312, Nov, 2017
 - 13) Nakamori M, Hamanaka K, Thomas JD, Wang ET, Hayashi YK, Takahashi MP, Swanson MS, Nishino I, Mochizuki H: Aberrant Myokine Signaling in Congenital Myotonic Dystrophy. *Cell Rep.* 21(5): 1240-1252, Oct, 2017
 - 14) Tanaka T, Suzuki S, Nishino I, Hamaguchi Y, Fujimoto T: What is the third serological marker associated with immune-mediated necrotizing myopathy? *Scand J Rheumatol.* 46(5): 416-417, Sep, 2017
 - 15) Ishiyama A, Sakai C, Matsushima Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, Endo Y, Hayashi YK, Saito Y,

- Nakagawa E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Sato N, Nonaka I, Goto YI, Nishino I: *IBA57* mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy. *Neurol Genet.* 3(5): e184, Sep, 2017
- 16) Liang WC, Lin YF, Liu TY, Chang SC, Chen BH, Nishino I, Jong YJ: Neurite growth could be impaired by ETFDH mutation but restored by mitochondrial cofactors. *Muscle Nerve.* 56(3): 479-485, Sep, 2017
 - 17) Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Noguchi S, Kimura E, Nishino I: Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 12(1): 149, Aug, 2017
 - 18) Cho A, Malicdan MCV, Miyakawa M, Nonaka I, Nishino I, Noguchi S: Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in the GNE myopathy. *Hum Mol Genet.* 26(16): 3081-3093, Aug, 2017
 - 19) Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, Watanabe Y, Nakahara J, Shiina T, Suzuki N, Nishino I: Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol.* 74(8): 992-999, Aug, 2017
 - 20) Oguri M, Saito Y, Okazaki T, Matsumura W, Ohno K, Togawa M, Fukuda C, Saito Y, Nishino I, Maegaki Y: Surface electromyogram and muscle ultrasonography for detection of muscle fasciculations in pediatric peripheral neuropathy. *Brain Dev.* 39(7): 617-620, Aug, 2017
 - 21) Uruha A, Suzuki S, Nishino I: Author update: Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology.* 89(2): 215, Jul, 2017
 - 22) Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, Nishino I: Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev.* 16(7): 693-700, Jul, 2017
 - 23) Hibino S, Takeda A, Nishino I, Iwata N, Nakano M, Tanaka K, Yamakawa S, Nagai T, Uemura O: Severe Glomerular Endothelial Injury Associated with a Short D4Z4 Repeat on Chromosome 4q35. *Intern Med.* 56(14): 1849-1853, Jul, 2017
 - 24) Thomas JD, Sznajder LJ, Bardhi O, Aslam FN, Anastasiadis ZP, Scotti MM, Nishino I, Nakamori M, Wang ET, Swanson MS: Disrupted prenatal RNA processing and myogenesis in congenital myotonic dystrophy. *Genes Dev.* 31(11): 1122-1133, Jun, 2017
 - 25) Hori I, Otomo T, Nakashima M, Miya F, Negishi Y, Shiraishi H, Nonoda Y, Magara S, Tohyama J, Okamoto N, Kumagai T, Shimoda K, Yukitake Y, Kajikawa D, Morio T, Hattori A, Nakagawa M, Ando N, Nishino I, Kato M, Tsunoda T, Saito H, Kanemura Y, Yamasaki M, Kosaki K, Matsumoto N, Yoshimori T, Saitoh S: Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep.* 7(1): 3552, Jun, 2017
 - 26) Takeshita E, Minami N, Minami K, Suzuki M, Awashima T, Ishiyama A, Komaki H, Nishino I, Sasaki M: Duchenne muscular dystrophy in a female with compound heterozygous contiguous exon deletions. *Neuromuscul Disord.* 27(6): 569-573, Jun, 2017
 - 27) Inui T, Anzai M, Takezawa Y, Endo W, Kakisaka Y, Kikuchi A, Onuma A, Kure S, Nishino I, Ohba C, Saito H, Matsumoto N, Haginoya K: A novel mutation in the proteolytic domain

- of LONP1 causes atypical CODAS syndrome. J Hum Genet. 62(6): 653-655, Jun, 2017
- 28) Kadoya M, Ogata K, Suzuki M, Honma Y, Momma K, Yatabe K, Tamura T, Kaida K, Miyata N, Nishino I, Nonaka I, Kawai M: A Japanese male with a novel *ANO5* mutation with minimal muscle weakness and muscle pain till his late fifties. Neuromuscul Disord. 27(5): 477-480, May, 2017
- 29) Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. Muscle Nerve. 55(4): 465-469, Apr, 2017
- 30) Inoue Y, Murakami T, Nakamura T, Morita K, Kaneda D, Nishino I, Hayashi T, Shinoto Y, Hatoko T, Kato T, Yonemitsu S, Muro S, Oki S: Syndrome of inappropriate Antidiuretic Hormone Sclerosis in a Patient Developing Carbon Dioxide Narcosis. Intern Med. 56(7): 797-803, Apr, 2017
- 31) Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nonoi H: TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. J Hum Genet. 62(4): 473-480, Apr, 2017
- 32) 水野由輝郎, 森まどか, 大矢 寧, 西川敦子, 西野一三, 高橋祐二: 顕著な左右非対称性の下肢遠位優位の筋萎縮を呈したネマリンミオパチーの2症例. 臨床神経学. 57(11): 691-697, Nov, 2017
- 33) 濱 由香, 森まどか, 小牧宏文, 鈴木重明, 上阪 等, 西野一三, 高橋祐二: 筋ジストロフィーとの鑑別を要した, 慢性経過の小児期発症抗 HMGCR(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) 抗体陽性壊死性ミオパチーの1例. 臨床神経学. 57(10): 567-572, Oct, 2017
- 34) 河野彩子, 梅北邦彦, 小村真央, 岩尾浩昭, 松田基弘, 久保和義, 宮内俊一, 高城一郎, 長友安弘, 塩見一剛, 西野一三, 岡山昭彦: 筋ジストロフィーとの鑑別を要し, 経口ステロイドおよびタクロリムス併用療法が奏功した抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの1例. 九州リウマチ. 37(1): 72-79, 2017
- 35) 磯部 隆, 森まどか, 大矢 寧, 齊藤祐子, 村田美穂, 西野一三, 高橋祐二: 自己免疫性甲状腺疾患とシェーグレン症候群を合併している慢性ミオパチー型筋サルコイドーシスの1例: 症例報告及び筋サルコイドーシス自験例の検討. 臨床神経学. 57(5): 220-224, May, 2017

(2) 著書

- 1) 西野一三 (監修): 筋疾患. 病気がみえる 脳・神経. (編集: 医療情報科学研究所), メディックメディア, 東京, pp372-373, Nov, 2017
- 2) 西野一三 (監修): 筋ジストロフィー. 病気がみえる 脳・神経. (編集: 医療情報科学研究所), メディックメディア, 東京, pp374-379, Nov, 2017
- 3) 西野一三 (監修): 筋強直性ジストロフィー. 病気がみえる 脳・神経. (編集: 医療情報科学研究所), メディックメディア, 東京, pp380-381, Nov, 2017
- 4) 西野一三, 山口浩司: 酵素補充療法. 神経疾患治療ストラテジー (シリーズ総編集: 辻 省次, 専門編集: 祖父江元). 中山書店, 東京, pp27-37, Sep, 2017

(3) 総説

- 1) 大久保真理子, 西野一三: 筋疾患のゲノム診療. 神経内科. 86(6): 693-698, Jun, 2017

(4) その他 新聞等

- 1) 森下まゆり, 西野一三(医学監修): ななつのとびらのひみつ(絵本). 発行者 石井啓太, 発行所 ジョー・オデシック・アライズサイド・パブリッシング事業部. Jul, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演、シンポジウム

- 1) Nishino I: Development of therapy for GNE myopathy. 15th Annual Days of the French Myology Society (Centre de Rencontres d' Echanges et de Formation), Colmar, France, 11.23(11.22-11.24)
- 2) Nishino I: GNE MYOPATHY – UPDATE AND FUTURE THERAPY. XXIII World Congress of Neurology (International Conference Center Kyoto), Kyoto, 9.18, 2017(9.16-9.21)
- 3) Nishino I: HOW TO READ MUSCLE PATHOLOGY. XXIII World Congress of Neurology (International Conference Center Kyoto), Kyoto, 9.16, 2017(9.16-9.21)
- 4) Noguchi S: Functional Effect of ORAI1 Mutations in Muscle Diseases. Gordon Research Conferences 2017 (Les Diablerets Conference Center), Les Diablerets, Switzerland, 6.8, 2017(6.4-6.9)
- 5) Nishino I: Update on inflammatory myopathy. The 2nd International Taiwanese Congress of Neurology & Annual Meeting of Taiwan Neurological Society (Taipei International Convention Center), Taipei, Taiwan, 5.20, 2017(5.19-5.21)
- 6) 西野一三: 次世代解析時代の筋疾患診断. 第 35 回日本神経治療学会総会 (ソニックシティ), さいたま市, 11.18, 2017(11.16-11.18)
- 7) 西野一三: 筋炎の筋病理. 第 116 回日本皮膚科学会総会 (仙台国際センター), 仙台, 6.3, 2017(6.2-6.4)

(2) 国際学会

- 1) Noguchi S, Ogawa M, Nishino I: A mouse with exon 9 deletion in *Col6a1* as a model for dominant collagen VI-related disorders. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
- 2) Inoue M, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Comprehensive genome analysis of Japanese patients with myofibrillar myopathy. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
- 3) Miyakawa M, Yonekawa T, Malicdan MC, Lach-Trifilieff E, Nonaka I, Nishino I, Noguchi S: Muscle growth by activin type II receptor blocking ameliorates weakness in GNE myopathy mice. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.5, 2017(10.3-10.7)
- 4) Saito Y, Ishiyama A, Saito Y, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Sugai K, Nishino I, Sasaki M: Electrophysiological and pathological studies of peripheral nerves in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A. 22nd

- International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
- 5) Takayama K, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Goto Y, Nishino I: Integrated genome analysis of COX deficiency in Japan. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 6) Okubo M, Noguchi S, Kimura E, Mitsuhashi S, Nishino I: Comprehensive analysis: nonsense mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 7) Liang WC, Tian X, You C, Chen W, Kan T, Su Y, Nishino I, Wong L, Jong Y: Congenital muscular dystrophy in Taiwan: a referral center experience. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 8) Uruha A, Allenbach Y, Charuel J, Musset L, Aussy A, Boyer O, Mariampillai K, Landon-Cardinal O, Rasmussen C, Leonard-Louis S, Suzuki S, Nishino I, Stenzel W, Benveniste O: Type 1 interferon signature as a diagnostic marker of dermatomyositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 9) Tanboon J, Kumutpongpanich T, Owattanapanich W, Sangruchi T, Boonyapisit K, Nishino I: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as alternative treatment regimen for sporadic late onset nemaline myopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 10) Lee J, Yoshimura M, Hirano R, Miyatake W, Koshimizu E, Matsumoto N, Mori H, Tachii N, Suzuki M, Ogata K, Nishino I, Noguchi S: Tubular aggregate myopathy with dystrophic features. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 11) Hirasawa A, Ishiyama A, Nakayama T, Kuru S, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Nishino I, Sasaki M: Quantitative analysis of muscle resonance imaging of fatty infiltration of the pelvic and lower limb muscles in Duchenne muscular dystrophy using excel based auto calculation program. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 12) Ishiyama A, Kimura E, Nakamura H, Komaki H, Sasaki M, Nishino I: Registry of congenital neuromuscular disorders in Japan: establishment and implementation. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 13) Kimura E, Mori-Yoshimura M, Nakamura H, Komaki H, Nishino I, Takeda S: Data analysis of dystrophinopathy national registry in Japan. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)
 - 14) Sugie K, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Koito H, Kiriyaama T, Saito Y, Ugawa Y, Ueno S, Nonaka I, Nishino I: Clinicopathological features

and management of Danon disease in Japan: a nationwide survey. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)

- 15) Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy (LSM). 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology 2017 (Hilton Fukuoka Sea Hawk), Fukuoka, 5.13, 2017 (5.11-5.14)
- 16) Noguchi S, Yonekawa T, Malicdan MC, Miyakawa M, Lach-Trifilieff E, Nonaka I, Nishino I: Muscle Growth by Activin Type II Receptor Blocking Ameliorates Weakness in GNE Myopathy Mice. ASBMB ANNUAL MEETING/ Experimental Biology 2017 (McCormick Place Convention Center), Chicago, USA, 4.25, 2017 (4.22-4.26)
- 17) Miyakawa M, Cho A, Malicdan MC, Nishino I, Noguchi S: S-Nitrosylation Is Responsible for Muscle Atrophy and Weakness in GNE Myopathy. ASBMB ANNUAL MEETING/ Experimental Biology 2017 (McCormick Place Convention Center), Chicago, USA, 4.24, 2017 (4.22-4.26)

(3) 一般学会

- 1) 林晋一郎: 骨格筋細胞の新規老化メカニズム解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 第 40 回日本分子生物学会(神戸国際展示場), 神戸市, 12.6, 2017(12.6-12.9)
- 2) 林晋一郎, 真鍋一郎, 西野一三, 大石由美子: Klf5 は筋芽細胞の増殖を負に制御し、細胞老化を誘導する. 第 5 回若手による骨格筋細胞研究会(神戸大学), 神戸市, 11.13, 2017(11.13-11.14)
- 3) 林晋一郎: 骨格筋の再生・発生における新規分化制御機構. 第 3 回日本筋学会学術集会(国立精神・神経医療研究センター), 小平市, 8.5, 2017(8.4-8.5)
- 4) 野口 悟: 遺伝性筋疾患の新たな原因遺伝子の探索と変異機能解析. 第 3 回日本筋学会学術集会(国立精神・神経医療研究センター), 小平市, 8.4, 2017(8.4-8.5)
- 5) 宮川美保, 米川貴博, Malicdan MC, Lach-Trifilieff E, 埜中征哉, 西野一三, 野口 悟: Activin type II 受容体阻害による筋成長は GNE ミオパチーマウスの筋力低下を抑制する. 第 3 回日本筋学会学術集会(国立精神・神経医療研究センター), 小平市, 8.4, 2017(8.4-8.5)
- 6) Takayama K, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Goto YI, Nishino I: The next generation sequencing analysis of COX deficiency in our cohort. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)
- 7) Hirasawa A, Ishiyama A, Komaki H, Takeshita E, Motohashi Y, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I: Clinical characteristics of necrotizing myopathy associated with anti - HMGCR antibodies. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)
- 8) 前川加奈美, 富永康仁, 沖永剛志, 西野一三, 西垣敏紀: 首たれ現象が特徴的であった LMNA 遺伝子変異を伴う先天性筋ジストロフィーの 1 例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)
- 9) 下村英毅, 李 知子, 松本真明, 栗野宏之, 伊東恭子, 西野一三, 竹島泰弘: 片側アレルに近接した 2 つの遺伝子異常を認めた Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの 1 例. 第 59 回日本小児

神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)

- 10) 山澤弘州, 武田充人, 泉 岳, 佐々木理, 阿部二郎, 佐々木大輔, 白石秀明, 西野一三: 磁気共鳴画像がエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーの心臓病変の管理に有用と考えられた一例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)
- 11) 上田理誉, 石山昭彦, 井上道雄, 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, 西川敦子, 西野一三: Type 1 fiber predominance の小児例の臨床的検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.17, 2017 (6.15-6.17)
- 12) 大久保真理子, 金子加奈子, 中村治雅, 小牧宏文, 森まどか, 三橋里美, 木村 円, 西野一三: ジストロフィン遺伝子における微小変異. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.16, 2017 (6.15-6.17)
- 13) 井上大嗣, 原口康平, 森山 薫, 里 龍晴, 山下未央, 渡邊嘉章, 西野一三, 森内浩幸: 先天性全タイプ 1 線維ミオパチーの 1 例. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.16, 2017 (6.15-6.17)
- 14) 日野香織, 北村裕梨, 荒川玲子, 近藤恵里, 西川敦子, 西野一三, 江口真理子, 福田光成, 齋藤加代子: 次世代シーケンサーを用いたネマリニンミオパチーの臨床的・遺伝学的検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.16, 2017 (6.15-6.17)
- 15) 堀いくみ, 大友孝信, 中島光子, 宮 冬樹, 根岸 豊, 服部文子, 安藤直樹, 西野一三, 角田達彦, 才津浩智, 小崎健次郎, 松本直通, 吉森 保, 齋藤伸治: Vici 症候群の臨床的および分子遺伝学的検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会(大阪国際会議場), 大阪市, 6.16, 2017 (6.15-6.17)

(4) その他(講演等)

- 1) Nishino I: Pompe disease – How can we make a diagnosis? 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Luncheon Seminar 6, Fukuoka (Hilton Fukuoka Sea Hawk), 5.12, 2017 (5.11-5.14)

(5) その他(研究成果発表会、研究所発表会)

- 1) 宮川美保, May Christine Malicdan, Anna Cho, 米川貴博, 西野一三, 野口 悟: GNE ミオパチーの筋委縮に対する治療法開発 ～骨格筋タンパク質の修飾による病態機序の解明～. 平成 29 年度 第 39 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, 2018(2.27-2.28)
- 2) 大久保真理子, 金子(後藤)加奈子, 森まどか, 林晋一郎, 飯田有俊, 野口 悟, 木村 円, 西野一三: 日本におけるジストロフィンパチーの遺伝学的解析. 平成 29 年度 第 39 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, 2018(2.27-2.28)
- 3) 吉岡和香子, 金子(後藤)加奈子, 大久保真理子, 小川 恵, 森まどか, 木村 円, 林晋一郎, 飯田有俊, 野口 悟, 西野一三: GNE ミオパチー c. 620A>T p. D207V 変異は病因となりうるのか – 軽症型変異であり, ホモ接合型では発症しない –. 平成 29 年度 第 39 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, 2018(2.27-2.28)

3. 班会議発表

- 1) 石山昭彦, 木村 円, 西野一三, 小牧宏文: 先天性ミオパチーおよびベスレム・ウルリッヒミオパチーの患者登録および診療の手引き作成の準備状況. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班(H29- 難治等(難)- 一般 -030)(研究代表者: 青木正志)H29 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.2, 2018
- 2) 森まどか, 吉岡和香子, 西野一三: GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の手引き作成の経過報告. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班(H29- 難治等(難)- 一般 -030)(研究代表者: 青木正志)H29 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.2, 2018
- 3) 杉江和馬, 尾上健児, 江浦信之, 塩田 智, 小牧宏文, 斎藤能彦, 西野一三: Danon 病の全国実態調査(2017 年)と心筋症治療に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班(H29- 難治等(難)- 一般 -030)(研究代表者: 青木正志)H29 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.2, 2018
- 4) 比嘉ひとみ, 森まどか, 西川敦子, 大矢 寧, 西野一三, 高橋祐二: 封入体筋炎の病理診断基準を満たして臨床基準を満たさない症例検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H29- 難治等(難)- 一般 -030)「IBM 分科会」(研究代表者: 青木正志)H29 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.2, 2018
- 5) 藤田 智, 森まどか, 大矢 寧, 山本敏之, 西野一三, 高橋祐二: 封入体筋炎と呼吸筋障害. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(H29- 難治等(難)- 一般 -030)「IBM 分科会」(研究代表者: 青木正志)H29 年度会議, 千代田区(都市センターホテル), 2.2, 2018
- 6) 野口 悟, 小川 恵, 宮川美保, 西野一三: 遺伝性筋疾患の病態解明と治療法の開発ー優性遺伝型 VI 型コラーゲン関連ミオパチーに対する治療戦略ー. 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 29 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.5, 2017(12.5-12.6)
- 7) 西野一三, 大久保真理子, 飯田有俊, 野口 悟: 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(細管集合体ミオパチーの分子病態解明). 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分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者: 西野一三)平成 29 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.3, 2017(12.3-12.4)
- 8) 中森雅之, 瀨中耕平, Swanson M, 林由起子, 高橋正紀, 望月秀樹, 西野一三: 筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療研究(先天性筋強直性ジストロフィーにおけるマイオカインシグナル異常). 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分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者: 西野一三)平成 29 年度班会議, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 12.3, 2017(12.3-12.4)
- 9) 遠藤 剛, 高野和儀, 西野一三: 筋原線維異常と筋変性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分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者:西野一三)平成 29 年度班会議,小平市(国立精神・神経医療研究センター),12.3,2017(12.3-12.4)
- 10) 林晋一郎:筋衛星細胞の未分化性維持機構の解明と細胞移植治療への応用. 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分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発」(主任研究者:西野一三)平成 29 年度班会議,小平市(国立精神・神経医療研究センター),12.3,2017(12.3-12.4)
 - 11) 吉岡和香子,金子加奈子,久禮友里子,大久保真理子,井上道雄,斎藤良彦,岩沢 和,中村寿良,西野一三:GNE ミオパチーの Remudy 登録状況と mutation profile - c.620A>T p.D207V 変異に関する考察. 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臨床開発促進を目指した臨床研究」(主任研究者:小牧宏文)平成 29 年度班会議,千代田区(JA 共済ビルカンファレンスホール),11.24,2017(11.24-11.25)
 - 12) 大久保真理子,金子加奈子,吉岡和香子,久禮友里子,井上道雄,岩沢 和,中村寿良,西野一三:Remudy 遺伝子解析部門:ナンセンス変異を有する BMD 症例について. 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「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」(主任研究者:小牧宏文)平成 29 年度班会議,千代田区(JA 共済ビルカンファレンスホール),11.24,2017(11.24-11.25)
 - 13) 斎藤良彦,石山昭彦,齊藤祐子,竹下絵里,本橋裕子,小牧宏文,須貝研司,西野一三,佐々木征行:メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー児における末梢神経の電気生理と病理学的検討. 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臨床開発促進を目指した臨床研究」(主任研究者:小牧宏文)平成 29 年度班会議,千代田区(JA 共済ビルカンファレンスホール),11.24,2017(11.24-11.25)

V. 競争的研究資金獲得状況

- 1) 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それに基づく診断法・治療法開発」主任研究者:西野一三 分担研究者:林晋一郎
- 2) 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 悟(研究代表者:武田伸一)
- 3) 精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」分担研究者:西野一三(研究代表者:小牧宏文)
- 4) 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)「遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成」研究代表者:西野一三 研究分担者:野口 悟
- 5) 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 悟 研究分担者:西野一三
- 6) 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第 2/3 相試験」研究分担者:西野一三(研究代表者:青木正志)
- 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)「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:西野一三(研究代表者:武田伸一)
- 8) 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「生きた難病レジストリ」の設計と構築」研究分担者：西野一三 研究分担者：野口 悟（研究代表者：松田文彦）

- 9) 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）「希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備」研究分担者：西野一三（研究代表者：辻 省次）
- 10) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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」研究分担者：西野一三（研究代表者：青木正志）
- 11) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「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：西野一三（研究代表者：松村 剛）
- 12) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「ミトコンドリア病の調査研究」研究分担者：西野一三（研究代表者：後藤雄一）
- 13) 科学研究費助成事業 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 悟
- 14) 科学研究費助成事業 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：西野一三（研究代表者：杉江和馬）
- 15) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「壊死性ミオパチー病態解明のための NGS による感受性遺伝子の探索」研究分担者：西野一三（研究代表者：大貫優子）
- 16) 科学研究費助成事業 若手研究(B)「サルコペニアにおける筋衛星細胞数の減少メカニズムの解明」研究代表者：林晋一郎

▶ 受賞

宮川美保, May Christine Malicdan, Anna Cho, 米川貴博, 西野一三, 野口 悟：GNE ミオパチーの筋萎縮に対する治療法開発 ～骨格筋タンパク質の修飾による病態機序の解明～, 平成 29 年度 第 39 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, 2018(2.27-2.28), 優秀口頭発表賞

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、内野俊平、竹下絵里（併任）、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：西野一三神経研究所／MGC 部長）において、次世代シーケンサーを用いたパネル解析・エクソーム解析を進め、新規の原因遺伝子の同定作業を継続している。また、ミトコンドリア病の患者レジストリーを Remudy の仕様に合わせて構築した。

2) レット症候群および MECP2 重複症候群の遺伝性発達障害疾患の機能解析研究

担当者：伊藤雅之、代紅梅、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150例以上に達した。MECP2 重複症候群の疫学調査を開始した。全国の小児科および療育機関を対象に行ない、患者数約50名であることが判明した。

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、鈴木禎史、刑部仁美、松島由紀子

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。また、臨床研究として先天性大脳白質形成不全症の患者レジストリーの確立、クルクミンを用いた Pelizaeus-Merzbacher 病治療研究などを IBIC やセンター病院との共同研究として実施している。

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、阿部ちひろ、中村葉子、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621家系を登

録し、アレイ CGH や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、斎藤貴志（併任）、稲垣真澄（併任）、加賀佳美（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) を同定した。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、東京都立小児総合医療センター）を行い、臨床的意義を検証した。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。

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、千葉大学、東北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（平成 29 年 9 月 9,10 日）を実施し、センター内外からの参加者を得た。

Ⅲ．社会的活動に関する評価

1) 市民社会に対する一般的な貢献

後藤は、ミトコンドリア病患者家族の会の顧問をしており、また NPO 法人「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、レット症候群家族会、ジュベール症候群の家族会及びシンポジウム、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、東京都保険医療公社多摩北部医療センターの非常勤病理医として活動し、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（ジストロフィのパチー）」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

後藤は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会委員として、年 4 回の審議会に参加した。井上は東村山市の介護認定の審査・判定を行い、地域の介護福祉行政に貢献している。

5) センター内における臨床的活動

後藤と井上は、病院併任医師として定期的に患者を診療している。平成 13 年 4 月からを本格的に稼働している遺伝カウンセリング外来において、後藤が臨床遺伝専門医・指導医（日本人類遺伝学会認定）として、杉本（認定遺伝カウンセラー）とともに遺伝カウンセリング、及び、遺伝学的検

査前後のカウンセリングを行った。井上は、センター病院精神科医師として外来を担当した。伊藤は病院臨床検査部の医師（併任）として、特に小児神経疾患症例の剖検を院内外で行っている。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mizuguchi Y, Hatakeyama H, Sueoka K, Tanaka M, Goto Y. Low dosage of resveratrol ameliorates mitochondrial respiratory dysfunction and enhances cellular reprogramming. Mitochondrion 34(5): 43-48, 2017
- 2) Hanai S, Sukigara S, Dai H, Owa T, Horike S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Ikegaya N, Kaido T, Takahashi A, Sato N, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Hoshino M, Goto Y, Koizumi S, Itoh M. Pathological active mTOR mutation in brain malformation with intractable epilepsy leads to cell-autonomous migration delay. Am J Pathol 187(5): 1177-1185, 2017
- 3) Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima syndrome caused by CEP290 specific variant and accompanied with pathological cilium; clinical comparison with Joubert syndrome and its related diseases. Brain Dev 40: 259-267, 2018
- 4) Nagata Y, Bundo M, Sugiura S, Kamita M, Ono M, Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Urakami K, Niida S. PTPRQ s a potential biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Mol Med Report 16:3034-3040, 2017
- 5) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takano H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishii K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Araki Y, Mizusawa H. Re-evaluation of soluble APP- and APP- in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. Biomarker Res 5:28, 2017
- 6) Hashimoto N, Kiyono T, Wada MR, Umeda R, Goto Y, Nonaka I, Shimizu S, Yasumoto S, Inagawa-Ogashiwa M. Osteogenic properties of human myogenic progenitor cells. Mechanisms of Development 125(3-4): 257-269, 2018
- 7) Kubo K, Deguchi K, Nagai T, Ito Y, Yoshida K, Endo T, Benner S, Shan W, Kitazawa A, Aramaki M, Ishii K, Shin M, Matsunaga Y, Hayashi K, Kakeyama M, Tohyama C, Tanaka KF, Tanaka K, Takashima S, Nakayama M, Itoh M, Hirata Y, Antalffy B, Armstrong DD, Yamada K, Inoue K, Nakajima K. Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. J Clin Invest Insight 2(10):e88609, 2017
- 8) Kageyama Y, Kasahara T, Kato M, Sakai S, Deguchi Y, Tani M, Kurida K, Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Kinoshita T, Inoue K, Kato T. The relationship between circulating mitochondrial DNA and inflammatory cytokines in patients with major depression. J Affect Disord 233: 15-20, 2018

(2) 著書

- 1) 後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症。1336 専門家による私の治療 2017-2018 年版（監修：猿田亨男，北村惣一郎），日本医事新報社，東京，pp.614-615, 2017

- 2) 後藤雄一：ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク．実験医学 35(17): 2867-2872, 2017 Dec
- 3) 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，別冊・医学のあゆみ pp.63-66, 2017
- 4) 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，別冊・医学のあゆみ pp.123-127, 2017

(3) 総説

- 1) 中川栄二：てんかんの定義・検査・診断．小児看護．40(7)：778-785, 2017
- 2) 中川栄二：発達障害における薬物資料．発達障害医学の進歩．29：1-9, 2017
- 3) 三牧正和．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 脳と発達 50: 7-16, 2018

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 伊藤雅之：有馬症候群とジュベール症候群～繊毛障害の疾患概念～．第 71 回多摩小児神経懇話会．東京．1.20, 2018.
- 2) Itoh M, Dai H: Insulin-like growth factor binding protein-3 affects behavior activity through monoaminergic function and synaptic formation. European Academy of Paediatrics 2017 Congress and MasterCourse. Ljubljana, Slovenia, 10.5, 2017.
- 3) 中川栄二：ADHD 診療における最新の診断と治療．日本 ADHD 学会第 9 回総会 イブニングセミナー，東京，3.3, 2018
- 4) 中川栄二：シンポジウム 1 「生体リズム・睡眠・脳機能獲得過程解明の最前線」「発達障害から見た睡眠障害の治療アプローチ」日本赤ちゃん学会第 17 回学術集会，久留米，7.8, 2017
- 5) 中川栄二：結節性硬化症 (TSC) における発達障害・精神障害「薬物療法」．第 59 回日本小児神経学会学術集会，大阪，6.15-17, 2017

(2) 国際学会

- 1) Itoh M, Dai H: IGFBP-3 deficiency leads to behavior impairment with monoaminergic dysfunction. Annual Meeting of Society for Neuroscience. Washington DC, 11.14, 2017.
- 2) Itoh M, Takagi M, Mano C, Iwasaki Y, Oka A: Clinical Characterization of Japanese Patients with Joubert Syndrome and Its Related Diseases. The 2017 FASEB Science Research Conferences, Biology of Cilia and Flagella. Scottsdale, Arizona, USA. 7.18, 2017.
- 3) K Inoue, H Li, Y Numata, H Saya, Y Goto. Development of treatment for Pelizaeus-Merzbacher disease: drug-repositioning approach targeting a novel cellular pathology. (Oral) 12th European Pediatric Neurology Society Congress. 2017.6.20-24. Cite Internationale, Lyon, France.
- 4) Deguchi K, Kubo K, Nakajima K, Inoue K. Abnormal neuronal migration with ischemic brain injuries in extremely preterm infants underlies subsequent cognitive impairment. (Oral) 12th European Pediatric Neurology Society Congress. 2017.6.20-24. Cite Internationale, Lyon, France.
- 5) Inoue K, Sumida K, Takanashi J, Matsuda H, Sasaki M, Sato N. Genetic, clinical, and

imaging study of Pelizaeus-Merzbacher disease using the Integrative Brain Imaging Support System (IBISS). The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017. 10.19, 2017, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA

- 6) Abe-Hatano C, Iida A, Ishikawa K, Momozawa Y, Kosugi S, Nishino I, Inoue K, Kamatani Y, Kubo M, Goto Y. Whole genome sequencing of neurodevelopmental disorders in Japanese. The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017. 10.19, 2017. Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA
- 7) Nakagawa E. Effects of valproic acid in neurodevelopmental disorders. the XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, 9.16-21, 2017
- 8) Nakagawa E. Pharmaceutical treatment of anti-epileptic drugs for developmental disorders. the 32nd International Congress on Epilepsy Barcelona, Spain, 9.2-6, 2017

(3) 一般学会

- 1) 座波清誉, 松本浩, 中村康子, 野々山恵章, 伊藤雅之, 大竹 明, 村山圭. *DNM1L* 変異による Leigh 症候群および早期乳児てんかん性脳症の症例. 第110回日本小児科学会 東京 2017.
- 2) 七種朋子, 弓削康太郎, 山下裕史朗, 松石豊次郎, 川口真知子, 角間辰之, 谷岡哲二, 池永敏晴, 平山千里, 伊藤雅之. Rett 症候群のデータベース解析～粗大運動機能の分析から. 第59回日本小児神経学会. 大阪 2017.
- 3) 井上健, 住田薫, 高梨潤一, 松田博史, 佐々木征行, 佐藤典子 統合脳画像収集システムIBISS を利用したPelizaeus-Merzbacher 病の臨床画像解析と疾患レジストリへの展開 第59回日本小児神経学会 2017年6月15日－17日, 大阪
- 4) 久保健一郎, 出口貴美子, 石井一裕, 井上健, 仲嶋一範. 認知機能障害を伴うマウスモデルの作成とその脳における細胞構築の解析 第60回神経化学学会大会 2017年9月7日－9日, 仙台
- 5) 井上健, 李コウ, 植松有里佳, 後藤雄一. 小胞体－ゴルジ体輸送障害: Pelizaeus-Merzbacher 病の新規細胞分子病態 第62回日本人類遺伝学会 2017年11月15日－18日, 神戸
- 6) 平澤絢香, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 井上健, 後藤雄一, 佐々木征行. 大脳白質異常, 多発奇形からアレイCGH で診断した 17p13.3 微細欠失症候群の一例 第68回日本小児神経学会関東地方会, 東京
- 7) 杉本立夏, 竹下絵里, 村山久美子, 南成祐, 佐藤卓, 末岡浩, 山下進太郎, 後藤雄一: ミトコンドリアDNA 変異によるLeigh 脳症の出生前診断に関する相談. 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東大阪, 6.24, 2017
- 8) 中川栄二: 神経発達症における抗てんかん薬の臨床効果. 第38回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 12.7-9, 2017
- 9) 中川栄二: 前頭葉欠神てんかんの併存症と治療. 第51回日本てんかん学会学術集会, 京都, 11.3-5, 2017
- 10) 中川栄二: 発達障害における自閉性症状に対するバルプロ酸の効果. 第44回日本小児臨床薬理学会学術集会, 静岡, 10.7, 2017
- 11) 中川栄二: 発達障害と睡眠障害. 日本発達障害学会第52回研究大会, 新前橋, 8.11, 2017
- 12) 中川栄二, 岩渕恵美, 山本寿子, 加賀佳美, 稲垣真澄: 発達障害の睡眠障害における入眠時脳波異常と薬物治療. 第59回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 6.15-17, 2017
- 13) 李コウ, 井上健, 後藤雄一. Globally Impaired ER-Golgi trafficking as a cellular

pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher Disease. 第69回日本細胞生物学会大会, 仙台, 6.14, 2017

(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: 稀少疾患・難病におけるゲノム医療実施体制に関する研究. 「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」(研究代表者: 小杉真司), 京都, 6.18, 2017 及び 2.12, 2018
- 2) 吉田寿美子, 服部功太郎, 後藤雄一: NCNP バイオバンク利活用について. 「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」(27-6)(主任研究者: 後藤雄一), 東京(国立精神・神経医療研究センター)平成29年度班会議, 11.11, 2017
- 3) 井上 健, 阿部ちひろ, 石川桂子, 中村葉子, 鎌谷洋一郎, 桃沢幸秀, 久保充明, 後藤雄一. 知的障害バイオバンクの試料を用いた網羅的遺伝子解析「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」(27-6)(主任研究者: 後藤雄一), 東京(国立精神・神経医療研究センター)平成29年度班会議, 11.11, 2017
- 4) 中川栄二, 竹下絵里, 後藤雄一: 精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリの臨床情報データベースの構築. 「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」(27-6)(主任研究者: 後藤雄一), 東京(国立精神・神経医療研究センター)平成29年度班会議, 11.11, 2017
- 5) 後藤雄一: NGS診断における二次的所見と発症前診断との関係. 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), 11.2, 2017
- 6) 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29年度班会議, 東京(国際フォーラム), 1.14, 2018
- 7) 伊藤雅之: 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

の融合的研究」(主任研究者中川栄二)平成29年度班会議,東京,6.11,2017

- 8) 伊藤雅之:小児神経難病のモデル動物作成と病態解明.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 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29年度班会議,東京,11.29,2017
- 9) 伊藤雅之: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・臨床の融合的研究」(主任研究者中川栄二)平成29年度班会議,東京,11.26,2017
- 10) 井上健:診療ガイドラインについて;先天性白内障を伴う髄鞘形成不全症 脱髄型末梢神経炎,中枢性髄鞘 形成不全症,Waardenburg 症候群,Hirschsprung 病 厚生労働科学研究費補助金 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」(主任研究者:小坂 仁)平成29年度合同班会議,12.3,2017. 東京
- 11) 井上健:本年度の成果および課題 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 「先天性大脳白質形成不全症の臨床的基盤を明らかにするための研究」(主任研究者:井上 健) 平成29年度合同班会議,12.3,2017. 東京
- 12) 鈴木禎史,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)「ゲノム編集を用いたPLP1 重複の修復モデルの作成」(主任研究者:星野幹雄)平成29年度班会議,11.29,2017 東京
- 13) 井上健,佐藤典子,佐々木征行:クルクミンによるPelizaeus-Merzbacher 病に対する治療研究 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)12.10,2017 東京

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「遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成」(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ゲノム創薬基盤推進研究事業「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」(研究代表者:小杉真司)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)
- 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「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
- 8) 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→溝上雅史) 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研究費(難治性疾患実用化研究事業)、「レット症候群とMECP2重複症候群の診療支援のための臨床研究」(研究代表者：伊藤雅之)
 - 12) 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」(研究代表者：井上健)
 - 13) 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)
 - 14) 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
 - 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」(主任研究者：佐々木征行) 分担研究者：井上健

3. 疾病研究第三部

I. 研究部の概要

1) 研究目的

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。

2) 研究員の構成

(部長)	功刀浩
(室長)	服部功太郎, 惣谷和広, 太田深秀(～5.31), 蓬田幸人(7.1～)
(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)	宮川友子(4.1～), 大高茉莉(5.8～)
(科研費研究員)	石田一希, 古賀賀恵, 千葉秀一, 土嶺章子, 石渡小百合(2.1～)
(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, 實木亨, 宮崎智之, 相澤恵美子(5.1～), 吉村文(5.1～), 太田深秀(6.1～)
(併任研究員)	三島和夫, 堀弘明
(科研費研究補助員)	松尾淳子, 吉田冬子, 平石萌子, 飯田純子(～10.31), 足立友里加, 辰巳めぐみ(4.14～), 漢人真由美(6.19～), 譜久里紀子(1.15～)
(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, 秀瀬真輔, 加藤美恵, 小川麻美, 若林千里, Yoon Hyung Shin, 石渡小百合(～1.31), 渡邊健太郎, 土本揺子, 萩原健斗(～1.24), 山田理沙, 五味千帆, 石井敬, 鴨田卓巳, 中齋美咲, 祢津晶子, 阿部弘基, 柴田裕介, 勝野友貴, 實木葵(5.1～), 中村杏奈, 和田歩(9.1～), 阿部真吾(9.1～), 宮内恵理(3.1～), 辻本陽香(3.1～), 長澤さやか(3.1～), 池田千夏, 津曲拓哉(12.1～), 石毛新(1.29～)

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、臨床検体(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・蓬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 1000 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自律神経に関する検討も行っている。本年度は、脳脊髄液中のドーパミン代謝産物がうつ病の状態依存性マーカーとなることを明らかにした論文 (J Clin Psychiatry, 2017)、うつ病の血液中のアミノ酸濃度について網羅的に検討した論文 (J Psychiatr Res, 2017)、最新の画像解析法を用いてうつ病の神経ネットワーク異常を明らかにした論文 (J Psychiatr Res, 2018) などが主な成果である。また、気分障害の脳画像に関する多施設共同研究に参加し、うつ病と双極性障害との脳画像の相違に関する論文が出版された (Cerebr Cortex, 2017)。

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、光くしゃみ反射をの全ゲノム解析を発表したほか (J Hum Genet, 2018)、藤田保健衛生大が中心に行った双極性障害の大規模全ゲノム解析に参加した論文から新規リスク遺伝子が同定された論文が出版された (Mol Psychiatry, 2018)。

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 800 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いる、栄養学的視点に立った新たな治療法の開発も行っている、今年度は緑茶成分テアニンの抗不安様作用と脳内グルコース代謝への影響を明らかにした論文 (Psychopharmacology, 2017)、うつ病患者では BMI で異常を呈する者が多く、朝食の欠食が多い反面、夜食・間食の頻度が増加していること、メタボリック症候群関連疾患が多いことなどについて明らかにし (J Psychiatr Res, 2018)、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・細胞生物学的検討

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。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

日本学術振興会科学研究費審査員 (功刀)

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) 統合失調症の認知機能障害防衛医大生向け実習（月1）（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) 早稲田大学人間科学部大学院生の臨床心理実習指導（功刀，松尾，石田，平石）
- 5) 帝京大学文学部臨床心理学科大学院生の臨床心理実習指導（功刀，松尾，石田，平石）
- 6) 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

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Ishii T, Hattori K, Miyakawa T, Watanabe K, Hidese S, Sasayama D, Ota M, Teraishi T, Hori H, Yoshida S, Nunomura A, Nakagome K, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid complement C5 levels in major depressive disorder and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Comm*, 497(2): 683-688. 2018
- 2) 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
- 3) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Teraishi T, Hattori K, Kunugi H: Association between the scores of the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia and whole-brain structure in patients with chronic schizophrenia: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(12):826-835. 2017
- 4) Hidese S, Asano S, Saito K, Sasayama D, Kunugi H: Association of depression with body mass index classification, metabolic disease, and lifestyle: A web-based survey involving 11,876 Japanese people. *J Psychiatr Res*, 102 : 23-28, 2018
- 5) Hidese S, Saito K, Asano S, Kunugi H: Association between iron deficiency anemia and depression: A web-based Japanese investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018 (Epub)
- 6) Ogawa S, Koga N, Hattori K, Matsuo J, Ota M, Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Ishida I, Yoshida F, Yoshida S, Noda T, Higuchi T, Kunugi H: Plasma amino acid profile in major depressive disorder: Analyses in two independent case-control sample sets. *J Psychiatr Res*, 96 : 23-32, 2017
- 7) Ogawa S, Ota M, Ogura J, Kato K, Kunugi H: Effects of L-theanine on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wistar Kyoto rats. *Psychopharmacology*, 235 (1): 37-45, 2018
- 8) Sohya K, O'Hashi K, Toma H, Kunugi H: Different effects of rotigotine and ropinirole on cholinergic transmission in the mouse medial prefrontal cortex. *Psychogeriatrics*

- 9) 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*. 29 (2): 72-79, 2017
- 10) Hidese S, Ota M, Matsuo J, Ishida I, Hiraishi M, Yoshida S, Noda T, Sato N, Teraishi T, Hattori K , Kunugi H: Association of obesity with cognitive function and brain structure in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 225 : 188-194, 2018
- 11) Sasayama D, Asano S, Nogawa S, Takahashi S, Saito K, Kunugi H: A genome-wide association study on photic sneeze syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet*, 2018 (Epub)
- 12) Ota M, Matsuo J, Sato N, Teraishi T, Hori H, Hattori K, Kamio Y, Kunugi H: Correlation of reduced social communicational and interactional skills with regional grey matter volumes in schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatr*, 29 (6): 374-381, 2017
- 13) Akimoto Y, Takahashi H, Gunji A, Kaneko Y, Asano M, Matsuo J, Ota M, Kunugi H, Hanakawa T, Mazuka R, Kamio Y: Alpha band event-related desynchronization underlying social situational context processing during irony comprehension: A magnetoencephalography source localization study. *Brain Lang*. 175:42-46, 2017
- 14) Narita-Ohtaki R, Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Matsui M, Kunugi H, Kamo T, Kim Y: Cognitive function in Japanese women with posttraumatic stress disorder: Association with exercise habits. *J affect Disord*, 2018 (Epub)
- 15) Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Setoyama S, Sone D, Matsuda H, Kunugi H: The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in major depressive disorder.. *J Psychiatr Res*, 98 : 22-29, 2018
- 16) Yoshimura A, Adachi N, Matsuno H, Kawamata M, Yoshioka Y, Kikuchi H, Odaka H, Numakawa T, Kunugi H, Ochiya T, Tamai Y: The Sox2 promoter-driven CD63-GFP transgenic rat model allows tracking of neural stem cell-derived extracellular vesicles. *Dis Model Mech*. 11 (1), 2018 (Epub)
- 17) Matsuo K, Harada K, Fujita Y, Okamoto Y, Ota M, Narita H, Mwangi B, Gutierrez C A, Okada G, Takamura M, Yamagata H, Kusumi I, Kunugi H, Inoue T, Soares J C, Yamawaki S, Watanabe Y: Distinctive Neuroanatomical Substrates for Depression in Bipolar Disorder versus Major Depressive Disorder. *Cerebr Cortex*, 1-13, 2017 (Epub)
- 18) Ota M, Yoshida S, Nakata M, Yada T, Kunugi H: The effects of adjunctive intranasal oxytocin in patients with schizophrenia.. *Postgrad Med*, 130 (1): 122-128, 2018
- 19) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takano H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto YI, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishii K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Araki YM, Mizusawa H: Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders.. *Biomark Res*, 5 : 28-, 2017
- 20) Adachi N, Yoshimura A, Chiba S, Ogawa S, Kunugi H: Rotigotine, a dopamine receptor agonist, increased BDNF protein levels in the rat cortex and hippocampus.. *Neurosci Lett*, 1 (662): 44-50, 2018

- 21) Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, Matsumura R, Nishikawa T, Kunugi H: Cerebrospinal fluid D-serine concentrations in major depressive disorder negatively correlate with depression severity. *J Affect Disord*, 15 (226): 155-162, 2018
- 22) Yoon HS, Hattori K, Ogawa S, Sasayama D, Ota M, Teraishi T, Kunugi H: Relationships of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with clinical variables in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 78 (8): e947-e956, 2017
- 23) Ota M, Sato N, Maikusa N, Sone D, Matsuda H, Kunugi H: Whole brain analyses of age-related microstructural changes quantified using different diffusional magnetic resonance imaging methods. *Jpn J Radiol*, 35 (10): 584-589, 2017
- 24) Hori H, Teraishi T, Nagashima A, Koga N, Ota M, Hattori K, Kim Y, Higuchi T, Kunugi H: A personality-based latent class typology of outpatients with major depressive disorder: association with symptomatology, prescription pattern and social function. *J Affect Disord*, 217 : 8-15, 2017
- 25) 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*, 17 (1): 136-, 2017
- 26) 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*. 23 (3): 639-647, 2018
- 27) Kasahara T, Ishiwata M, Kakiuchi C, Fuke S, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Fujii K, Kanba S, Ujike H, Kusumi I, Kataoka M, Matoba N, Takata A, Iwamoto K, Yoshikawa T, Kato T: Enrichment of deleterious variants of mitochondrial DNA polymerase gene (POLG1) in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (8): 518-529, 2017
- 28) 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*, 29 (5): 299-308, 2017
- 29) 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*, 183 : 70-74, 2017
- 30) Ishiwata S, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Miyakawa T, Yokota Y, Matsumura R, Yoshida F, Nishikawa T, Kunugi H: Plasma and cerebrospinal fluid G72 protein levels in schizophrenia and major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 254: 244-250, 2017
- 31) Yomogida Y, Matsumoto M, Aoki R, Sugiura A, Phillips AN, Matsumoto K. The Neural

(2) 著書

- 1) 功刀浩: うつ病の予防・治療のための食生活と栄養. 「食と脳」(NPO 法人脳の世紀推進会議編), クバプロ, 東京, 71-98, 2017
- 2) 功刀浩, 相澤恵美子, 辻浩和, 朝原崇, 高橋琢也, 寺石俊也, 吉田寿美子, 太田深秀, 古賀賀恵, 服部功太郎: うつと腸内細菌. 「腸内フローラとメンタルヘルス」ヤクルト・バイオサイエンス研究財団腸内フローラシンポジウム25, 医薬出版, 埼玉, 47-54, 2017
- 3) 功刀浩 (監修): 読めば気持ちがすーっと軽くなる 本人・家族に優しい統合失調症のお話 ココロの健康シリーズ, 翔泳社, 東京, 1-159, 2018

(3) 総説

- 1) 太田深秀, 野田隆政, 佐藤典子, 服部功太郎, 堀弘明, 篠山大明, 寺石俊也, 長島杏奈, 大部聡子, 樋口輝彦, 功刀浩: メランコリー型の特徴を伴う大うつ病性障害と非定型の特徴を伴う大うつ病性障害の白質障害の違い. 精神神経学雑誌学雑誌, 119 (5): 295-302, 2017
- 2) 功刀浩: 治療抵抗性うつ病におけるケタミンの可能性. 精神科, 30 (6): 513-518, 2017
- 3) 功刀浩: 精神疾患の脳脊髄液マーカー. 分子精神医学, 17 (3): 70-176, 2017
- 4) 功刀浩: ストレス性疾患 (過敏性腸症候群, うつ病) における腸活の重要性. 日本栄養学会雑誌, 60 (12): 661-663, 2017
- 5) 功刀浩: うつ病の生物学的理解. 精神科, 32 (1): 25-33, 2018
- 6) 梶原康宏, 高取和彦, 寺石俊也, 功刀浩, 梶原正宏: ^{13}C -NMR を用いた 5- ヒドロキシインドールからL-[2- ^{13}C]-5- ヒドロキシトリプトファンへの酵素変換反応の詳細な観察. 安対同位体と生体ガス, 9 (1): 4-10, 2017
- 7) 石井敬, 功刀浩: 統合失調症における認知症発症のリスク. 老年精神医学雑誌, 29 (1): 35-40, 2018
- 8) 功刀浩: うつ病・自閉症と腸内細菌叢. 腸内細菌学雑誌, 32 (1): 7-13, 2018

(4) その他

- 1) 功刀浩: アルツハイマー病予防のためアルミ製剤調理器具・容器の使用を控えるべきか?. 日本医事新報, 4865 : 68-, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 功刀浩: 脳脊髄液研究からみた気分障害の神経炎症. シンポジウム「気分障害と神経炎症」. 第36 回リチウム研究会. 東京, 4.15, 2017
- 2) 功刀浩: 栄養や腸内フローラと精神疾患～特にうつ病との関連について～. 日本精神神経科診療所協会第23回 (通算44回) 学術研究会. 東京, 6.17, 2017
- 3) 功刀浩: 新しいうつ病の科学. 第24回ヘルスカウンセリング学会 特別講演. 茨城, 9.24, 2017
- 4) 功刀浩: うつ病と食生活習慣. お茶の水女子大学ヒューマンライフイノベーション研究所第二回公開シンポジウム「病気やストレスに負けない“こころ”と“からだ”をつくるための健康イノベーション」特別講演. 東京, 12.21, 2017
- 5) 功刀浩: うつ病と食事, 栄養学的アプローチ. 第27回精神科診療所デイケア研究会. 横浜, 1.20, 2018
- 6) Kunugi H: Biomarker research in major depressive disorder. Invited Lecture, Weizmann

(2) 国際学会

- 1) Matsuo J, Kamio Y, Takahashi H, Ota M, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Takei R, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Autistic-like traits and related regions of the brain in adult psychiatric patients. 国際自閉症カンファレンス. 東京, 10.15, 2017
- 2) Hori H, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Sekiguchi A, Kunugi H, Kamo T, Kim H: Inflammatory markers in adult women with Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). 13th World Congress of Biological Psychiatry, Copenhagen, 2017.6.18-22.
- 3) 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. 3rd International Symposium of Medicinal Sciences, March 26 (Sun.), 2017 (Invited Poster Presentation), Sendai International Center

(3) 一般学会

- 1) 石井敬, 服部功太郎, 宮川友子, 篠山大明, 秀瀬真輔, 太田深秀, 横田悠季, 松村亮, 野田隆政, 吉田寿美子, 後藤雄一, 功刀浩: 精神疾患の脳脊髄液における補体C5の亢進. 第39回日本生物学的精神医学会. 札幌コンベンションセンター, 9.28, 2017
- 2) 松尾淳子: 大うつ病性障害における感覚フィルター機能の減弱. 日本精神神経学会. 名古屋, 6.22,2017
- 3) 秀瀬真輔, 太田深秀, 松尾淳子, 石田一希, 平石萌子, 吉田寿美子, 野田隆政, 佐藤典子, 寺石俊也, 服部功太郎, 功刀浩: 大うつ病性障害患者における肥満の認知機能および脳構造との関連. 第39回日本生物学的精神医学会. 札幌, 9.28, 2017
- 4) 小川真太郎, 太田深秀, 小倉淳, 加藤孝一, 功刀浩: Wistar Kyoto ラットにおける不安様行動・脳脊髄液中アミノ酸組成・海馬代謝活動へのL- テアニンの効果. 第47回 日本神経精神薬理学会・第39回 日本生物学的精神医学会 合同年会. 札幌, 9.28,2017
- 5) 古賀賀恵, 服部功太郎, 堀弘明, 秀瀬真輔, 相澤恵美子, 功刀浩: 双極性障害患者における多価不飽和脂肪酸濃度の検討. 第113回日本精神神経学会. 名古屋, 6.22,2017
- 6) 功刀浩, 惣谷和広, 大橋一徳, 當麻秀機: ドパミン作動薬（抗パーキンソン薬）による大脳皮質アセチルコリン濃度変化：マイクロダイアリシスを用いたrotigotine とropinirole との比較. 第32回日本老年精神医学会. 愛知, 6.15, 2017
- 7) 千葉秀一, 土嶺章子, 吉村文, 鈴木仁美, 大橋一徳, 惣谷和広, 功刀浩: 反復拘束ストレス負荷によるうつ様行動に対するマウス系統とストレス曝露期間の影響. 第40回日本神経科学大会. 幕張, 7.22, 2017
- 8) 土嶺章子, 千葉秀一, 吉村文, 鈴木仁美, 大橋一徳, 惣谷和広, 功刀浩: 反復拘束ストレス負荷によるうつ様行動に対するマウス系統とストレス曝露期間の影響. 第39回日本生物学的精神医学会第47回日本神経精神薬理学会. 札幌, 9.28, 2017
- 9) 渡邊健太郎, 服部功太郎, 宮川友子, 秀瀬真輔, 石井敬, 横田悠季, 松村亮, 野田隆政, 吉田寿美子, 功刀浩: 大うつ病性障害や双極性障害の一部症例で髄液中trypsin の上昇が認められた. 第39回日本生物学的精神医学会第47回日本神経精神薬理学会. 札幌, 9.29,2017
- 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, 西川徹, 功刀浩: 脳

脊髄液中D-セリン濃度とうつ病重症度の関連. 第39回日本生物学的精神医学会第47回日本神経精神薬理学会. 札幌, 9.29, 2017

- 11) 堀弘明, 伊藤真利子, 林明明, 丹羽まどか, 井野敬子, 今井理紗, 小川成, 関口敦, 功刀造, 加茂登志子, 金吉晴: PTSD 女性患者における炎症マーカー. 第39回日本生物学的精神医学会第47回日本神経精神薬理学会. 札幌, 9.28, 2017
- 12) 中村誠二, 堀弘明, 石澤洋平, 松原謙一, 的場亮, 功刀造: うつ病を類似化する生化学的マーカー検出可能な血液遺伝子発現バイオマーカーの同定. 第39回日本生物学的精神医学会第47回日本神経精神薬理学会. 札幌, 9.28, 2017
- 13) 尾関祐二, 藤井久彌子, 岡安寛明, 篠崎隆央, 竹内祥貴, 秋山一文, 功刀造, 下田和孝: 抗精神病薬治療を受けていてQT間隔が延長している症例のKCNH2遺伝子精査. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江, 11.2, 2017
- 14) 森田和弥, 鬼木健太郎, 秋嶺由美子, 三國雅彦, 黒木俊英, 功刀造, 猿渡淳二, 古都規雄: クロザピンの治療期間と血中濃度に関する母集団薬物動態解析. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江, 11.2, 2017
- 15) 土嶺章子, 菅原典夫, 功刀造, 古郡規雄: 抗うつ薬治療中のうつ病患者におけるT細胞由来CREBとpCREBの比較検討. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 松江, 11.3, 2017
- 16) 太田深秀, 松尾淳子, 佐藤典子, 寺石俊也, 堀弘明, 服部功太郎, 神尾陽子, 功刀造: 統合失調症における社会認知機能と大脳皮質形態についての検討. 日本生物学的精神医学会. 札幌, 9.28, 2017

(4) その他

- 1) 功刀造: うつを遠ざける食事の力. 三重県栄養士会定期総会基調講演. 三重, 5.27, 2017
- 2) 功刀造: 心に効く最新の微量栄養素と食生活の関わり. 東京, 5.14, 2017
- 3) 功刀造: 精神疾患のバイオマーカー研究. 平成29年度松沢病院臨床精神医学講座. 東京, 6.20, 2017
- 4) 功刀造: 精神疾患に対する栄養学的アプローチ. 愛媛県栄養士会生涯教育研修会. 愛媛, 7.23, 2017
- 5) 功刀造: うつ病における腸-脳相関と腸内細菌の役割. ヒューマンケアデバイス・システム分科会. 東京, 7.28, 2017
- 6) 功刀造: 心の健康と食生活との深い関係. 平成29年度座間市相互提案型協働事業 市民こころのバリアフリー (心の健康問題普及啓発) 及びハート・コミュニティ事業 第2回講座. 神奈川, 8.10, 2017
- 7) 功刀造: うつ病と食生活の関係. 心身栄養療法研究会主催東京講演会. 品川, 8.20, 2017
- 8) 功刀造: こころの健康と食事. 第59回全日本病院学会 in 石川協会シンポジウム「お酒と健康」基調講演. 金沢, 9.9, 2017
- 9) 功刀造: バイオマーカーと新たな治療法開発をめざした統合失調症研究. 第37回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会「国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターにおける研究活動～神経, 精神, 筋肉等の難治性疾患の克服にむけて～」. 小平, 9.12, 2017
- 10) 功刀造: こころに効く栄養学. 相模原市H29年度メンタルヘルス市民講座. 相模原, 9.22, 2017
- 11) 功刀造: 精神栄養学でこころ, からだ, げんき!!. 入間市平成29年度精神保健福祉講演会. 入間, 10.7, 2017
- 12) 功刀造: こころに効く栄養学～心の健康と食生活との深い関係～. 調布市こころの健康支援セン

ターこころの健康講演会. 調布, 10.6. 2017

13) 功刀浩: 心の病に効く食生活. 第45回こんぼ亭講演会. 東京, 11.25, 2017

14) 功刀浩: 心の病と栄養～腸-脳相関を踏まえて～. 第39回健康食品セミナー. 東京, 11.29, 2017

15) 功刀浩: 心の病に効く食事と運動. 中央区日本橋保健所センター精神保健講演会. 東京, 2.7, 2018

16) 功刀浩: うつ病と食事, 栄養学的アプローチ. 第27回精神科診療所デイケア研究会. 横浜, 1.20, 2018

3. 班会議発表

1) 功刀浩: 脳脊髄液試料を活用した認知症の分子病態と脳画像に関する研究. 平成29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」(主任研究者: 水澤英洋) 研究成果報告会. 小平, 10.30, 2017

3) 功刀浩: うつ病における食-脳軸の解明と新たな治療法の開発. 日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム 平成29年度うつ病・双極性障害等の克服研究チーム進捗報告会. 東京, 10.27, 2017

4) 渡邊健太郎, 服部功太郎, 功刀浩: 精神疾患のリサーチ・リソースの構築と有効活用の研究. 平成29年度 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基盤研究」(主任研究者: 後藤雄一) 班会議. 小平, 11.11, 2017

5) 服部功太郎: 精神・神経疾患バイオバンクにおける標準化に関する研究. 平成29年度 精神・神経疾患研究開発費「精神・神経疾患バイオバンクにおける試料と情報の統合的管理と利活用推進のための基盤研究」(主任研究者: 後藤雄一) 研究班会議. 小平, 11.11, 2017

6) 功刀浩, 服部功太郎, 横田悠季, 竹林実, 門司晃, 中川伸, 吉村玲児, 菱本明豊: 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29年度脳と心の研究課研究交流会. 東京, 11.30, 2017

7) 功刀浩: 発達障害バイオマーカーの開発: 腸-脳相関に着目して. 精神・神経疾患研究開発費 (29-6) 「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(主任研究者: 一戸紀孝), 平成29年度 班会議. 小平, 12.18, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

1) 精神・神経疾患研究開発費「精神疾患の新しい診断, 治療法の開発」(研究分担者: 功刀浩)

2) 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」(研究分担者: 服部功太郎・功刀浩)

3) 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」(研究分担者: 功刀浩)

4) 精神・神経疾患研究開発費「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(研究分担者: 功刀浩)

5) 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」(研究分担者: 功刀浩)

6) 日本医療研究開発機構研究費 (創薬基盤推進研究事業) 「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」(研究分担者: 功刀浩)

7) 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」(研究分担者: 功刀浩)

- 8) 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」（研究代表者：功刀浩）
- 9) 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」（研究分担者：功刀浩）
- 10) 日本医療研究開発機構研究費（ゲノム創薬基盤推進研究事業）「バイオバンク及びゲノム医療に係る検査の品質・精度の国際的基準構築と実施，及びバイオバンクの連携体制構築に関する研究」（研究分担者：服部）
- 11) 科学研究補助金（基盤研究 C）「ヒト大うつ病障害診断バイオマーカーの選定評価」（研究代表者：惣谷和広）
- 12) 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究奨励「脳可塑性における抑制回路と覚醒機構の役割」（研究代表者：惣谷和広）
- 13) 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））「脳脊髄液中エタノールアミンを基軸とした，うつ病の新規バイオマーカー・治療法の開発」（研究代表者：小川 眞太郎）
- 14) 科学研究費補助金（基盤研究（c））「脳血管周囲スカベンジャー細胞の脳内恒常性維持における機能解析」（研究代表者：松野仁美）
- 15) 新学術領域研究（研究領域提案型）「スパースモデリングから脳における視覚物体像の時空間表現に挑む」（研究分担者：大橋一徳）
- 16) 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」（研究代表者：土嶺章子）
- 17) 科学研究費補助金（基盤研究（B））「うつ病の個別化医療：遺伝子 - 環境相互作用を包括した P K - P D - P G x モデルの構築」（研究分担者：土嶺章子）
- 18) 科学研究費助成事業学術研究助成基金助成金（基盤研究（C））「精神疾患の特徴的脳変化と関連する脳脊髄液中蛋白の同定」（研究代表者：太田深秀）

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、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，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)	鈴木マリ，武内敏秀，永井義隆
(流動研究員)	高橋昌幸，竹内絵理，皆川栄子
(科研費研究員)	山田大輔
(科研費研究補助員)	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)	志鎌昌子
(センター研究助手)	原佳子，三田幸子，村上美和子
(外来研究員)	藤原悠紀
(研究生)	相澤修，赤木希衣，上山盛夫，小田桐紗織，株田千華，川島義高，國石洋，樽松文子，コンツォヴィオリカルルカ，中武優子，長谷勝徳，畑中悠佑，古家宏樹，ポピエルヘレナ明子，松本千尋，山田美佐，大和滋
(研究見習生)	石井香織，萱島修平，松谷真由美，村松浩美

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

1) 神経変性疾患の病態解明と予防・治療法開発に関する研究：

パーキンソン病，ポリグルタミン病，筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患について，核酸，蛋白質を中心とした分子レベルの研究を展開した。核酸については，当研究部が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 のリソソーム局在化機構を明らかにした。さらに SIDT2 単独の過剰発現により細胞内 RNA 分解を顕著に促進できることを見いだした。また SIDT2 が細胞膜にも一部存在し、細胞外から細胞内への核酸取り込みについても仲介することを見いだした。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。さらに、ハンチンチン、ポリグルタミン鎖など原因蛋白質、病態関連蛋白質の構造・機能変化とその動態制御を追求する研究を展開した。また筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患モデルショウジョウバエを用いて、蛋白質恒常性維持機構の破綻による神経機能障害の分子機構を解析した。蛋白質の恒常性破綻に対する生体側の防御メカニズムとして、分子シャペロンのエクソソーム分泌による非細胞自律的な蛋白質恒常性（プロテオスターシス）維持に着目し、神経変性疾患病態との関連を解析した。さらに、C9 連鎖性筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症 31 型など non-coding RNA 病のショウジョウバエモデルの病態解析を進めた。これらの解析は国内共同研究として行っている。

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着目した研究を進めている。最近開発された、患者特有の睡眠障害をマウスに長期間誘導することのできる装置を導入し、患者特有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（H29 年度論文発表）。

予防・治療法開発については、構造生物学的研究を展開するとともに、大規模な化合物スクリーニングから得られた候補化合物の中から既に医薬品認可を受けている化合物に着目し、疾患モデルマウスに対する有効性を実証し、臨床試験へ向けての準備を進めている。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セットの作製と病態解析が神経研究所各部や NCNP 病院、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、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により、「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いる。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展させた。その結果作用メカニズムとして、側坐核などにおけるドーパミン神経伝達亢進の可能性が浮かび上がった。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を行なった。
- ② 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（論文投稿中）。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。

- ③ 遺伝性疾患における脳とこころの健康についての研究：筋ジストロフィーモデルマウスを用いた研究を展開した。このモデルマウスについてはこれまでに中枢シナプス伝達の変容について報告しているが、筋肉への治療によりこれが影響を受けるか否か興味深い。上記②とも関連し、筋肉と脳の相互作用について新しい知見が得られる可能性を追求している。

以上、疾患研究への新ステップを踏み出しつつ、新規研究分野や疾患概念の開拓を視野に入れ日々研究が続いている。

疾病研究第四部が有する研究用ツールの有用性、研究概念のユニーク性は多くの認めるところである。独自の研究に加えて、内外研究者との共同研究も多方面にわたり、国際的貢献も大きい。また、部長・室長以外のメンバーが研究費獲得を達成するなど活気溢れた雰囲気を形成している。人材的にも幅広い分野の研究者を登用しており、多角的な方法論を取り入れ、使用する動物種もショウジョウバエから、マウス、マーモセットと多岐にわたる。また基盤研究だけでなく臨床研究も展開するなど、総合戦略的な長期研究プロジェクトが進められているのが当部の特色である。引き続き世界的レベルでの成果を挙げ続けるよう一層の発展をめざす所存である。最後に、内外の多数の人々によって疾病研究第四部の研究が支えられていることにあらためて感謝するとともに関係各位にお礼を申し上げる。

Ⅲ. 社会的活動

ホームページ、新聞報道などを通し社会的に国立精神・神経医療研究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）、派遣大学院生の教育を行った。さらに、科学コミュニティ全般への貢献として、和田は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長、日本病態生理学会理事、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、日本国際賞推薦人、Neuroscience Research の Associate Editor, Neurochemistry International の Editor in Chief, 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、日本病態生理学会評議員、同・第 27 回大会事務局長、日本脂質栄養学会評議員、同・第 26 回大会プログラム委員、株田は東京農工大学客員准教授、日本神経化学会評議員を務めた。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

- ・ 和田圭司：高齢者のうつ病・認知症の診断と治療・認知症治療の課題と未来。平成 29 年度「高齢者・超高齢社会の医学」講義 20171109・20171116・20171123
- ・ 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 20170630
- ・ 和田圭司：神経・脳の動きと環境因子。東京薬科大学講義 20170619
- ・ 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 29 年度「神経科学の最前線-応用編」講義 20170418
- ・ 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 29 年度「神経科学の最前線-応用編」講義 20171114
- ・ 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 29 年度「神経科学の最前線

-応用編」講義 20171121

- ・株田智弘：神経変性疾患と細胞内分解システム。東京農工大学講義 20170614
- ・皆川栄子：パーキンソン病の発症と診断・パーキンソン病の病態進行とその治療・パーキンソン病治療の課題と未来。平成29年度「高齢者・超高齢社会の医学」講義 20171130・20171207・20171214

論文査読

部長・室長・流動研究員等が個別に *Nucleic Acids Res*, *Cell Death Dis*, *Am J Pathol*, *Neurochem Int*, *Mol Neurobiol*, *Neuropharmacology*, *Neurosci Lett*, *Neuropsychopharmacol Rep* 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

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Mori Y, Asakura S, Yamamoto A, Odagiri S, Yamada D, Sekiguchi M, Wada K, Sato M, Kurabayashi A, Suzuki H, Kanamoto R, Ohinata K: Characterization of soy-deprestatin, a novel orally-active decapeptide that exerts antidepressant-like effects via gut-brain communication. *FASEB J* 32 (2): 568-575, 2018
- 2) Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Eguchi M, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Sekiguchi M: Common Hepatic Branch of Vagus Nerve-Dependent Expression of Immediate Early Genes in the Mouse Brain by Intraportal L-Arginine: Comparison with Cholecystokinin-8. *Front Neurosci* 11: 366, 2017
- 3) Contu VR, Hase K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Fujiwara Y, Kabuta C, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T: Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple Yxx Φ motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy. *J Cell Sci* 130 (17): 2843-2853, 2017
- 4) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K: Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron* 94 (1): 108-124, 2017
- 5) Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, Nagai Y: Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci Lett* 653 : 362-369, 2017
- 6) Ota A, Yamamoto A, Kimura S, Mori Y, Mizushige T, Nagashima Y, Sato M, Suzuki H, Odagiri S, Yamada D, Sekiguchi M, Wada K, Kanamoto R, Ohinata K: Rational identification of a novel soy-derived anxiolytic-like undecapeptide acting via gut-brain axis after oral. *Neurochem Int* 105: 51-57, 2017
- 7) Takahashi M, Contu VR, Kabuta C, Hase K, Fujiwara Y, Wada K, Kabuta T: SIDT2 mediates gymnosis, the uptake of naked single-stranded oligonucleotides into living cells. *RNA Biol* 14 (11): 1534-1543, 2017

(2) 総説

- 1) 皆川栄子, 和田圭司, 永井義隆: 良質な睡眠を通じた認知症の発症・進展予防の可能性. 実験医学増刊, 35 (12): 165-168, 2017
- 2) 藤原悠紀, Contu VR, 長谷勝徳, 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジー chaperone-mediated autophagy とRNautophagy, DNautophagy. 実験医学 増刊, 35 (15): 66-73, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Minakawa EN, Nagai Y, Wada K: Sleep abnormality as a novel candidate of modifiable risk factor for neurodegenerative diseases. NCNP-MPI-LMU Joint Workshop. Munich, Germany, 20171016-20171018
- 2) Ueyama M, Ishiguro T, Konno T, Koyama A, Wada K, Ishikawa K, Onodera O, Nagai Y: Repeat associated non-ATG translation and its regulation in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia model fly. “PACTALS” and “Brain Protein Aging and Dementia Control” Project Joint Meeting, Kyoto, Japan, 20170921
- 3) 和田圭司: 神経変性疾患：治療と予防の新視点. 第37回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 東京, 20170912
- 4) Wada K: 日本神経化学会の紹介. 第60回日本神経化学会大会, 仙台, 20170907-20170909
- 5) Fujiwara Y, Oroku K, Oshima Y, Furuya Y, Hase K, Contu VR, Takahashi M, Kabuta C, Sato T, Tsutsumi N, Wada K, Kabuta T: Involvement of non-vesicular transport type of autophagy in encephalitis virus replication. 第60回日本神経化学会大会, 仙台, 20170907-20170909
- 6) Contu VR, Aizawa S, Saigo N, Hase K, Fujiwara Y, Kawano R, Wada K, Kabuta T: Lysosomal membrane protein SIDT2 mediates the direct uptake of DNA by lysosomes. The 8th International Symposium on Autophagy, Nara, Japan, 20170529-20170601
- 7) 関口正幸: 恐怖記憶の脳神経回路と不安症. 第10回日本不安症学会学術大会. 東京: 20180316 - 20180317
- 8) 國石洋, 一坂吏志, 畠義郎, 関口正幸, 山田光彦: 眼窩前頭皮質の情動行動に対する寄与. 第36回躁うつ病の薬理・生化学研究懇話会. 東京: 20171028
- 9) 山田大輔, 関口正幸: 自律神経系を介したnegative valance systems の恒常性維持機構. 医療心理懇話会 第2回集会. 東京: 20171025 - 20171026
- 10) 國石洋, 一坂吏志, 畠義郎, 関口正幸, 山田光彦: 眼窩前頭皮質を中心とした神経回路の情動行動への関与. 医療心理懇話会 第2回集会. 東京: 20171025 - 20171026
- 11) 関口正幸: 高脂肪食摂取による不安レベル上昇を抑制する生体機構. 平成29年度生理学研究所研究会「先天的と後天的なメカニズムの融合による情動・行動の理解と制御」. 岡崎: 20171010 - 20171011
- 12) 関口正幸: 新生児期マウスのグルココルチコイド曝露による思春期での嫌悪記憶消去学習の低下. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会. 札幌: 20170928 - 20170930
- 13) 関口正幸: 脂肪酸バランスと条件性恐怖記憶. 日本脂質栄養学会 第26回大会. 東京: 20170922 - 20170923

- 14) Sekiguchi M: The International Society for Autonomic Neuroscience 2017・The 70th annual meeting of the Japan Society of Neurovegetative Research. Liver-brain axis: participation in emotional behaviors via vagal nerves. Nagoya: 20170831 – 2017090
- 15) 関口正幸: 内環境受容による情動脳機能のコントロール. 第27回日本病態生理学大会. 東京: 20170818 – 20170820
- 16) 関口正幸: 脂肪酸バランスによる恐怖記憶のコントロール. 第16回日本トラウマティック・ストレス学会. 東京: 20170611
- 17) 株田智弘: 核酸を分解する新規オートファジー. 一般財団法人日本生物科学研究所研究会. 東京: 20180314
- 18) 藤原悠紀, 株田智弘: α -Synuclein の新規分解制御機構の解明～新たなオートファジーによる病気の原因蛋白質の分解～. 脳と心の研究 第三回公開シンポジウム. 東京: 20180303
- 19) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジー RNautophagy/DNautophagy の分子メカニズム. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 神戸: 20171206 - 20171209
- 20) Kabuta T: Molecular mechanisms of RNautophagy and DNautophagy. KSAP Annual convention 2017. Seoul, Korea: 20171012 - 20171014
- 21) Nagai Y: Exosome-mediated transcellular transmission of molecular chaperones contributes to non-cell autonomous therapeutic effects on polyglutamine diseases. 第60回日本神経化学学会大会. 仙台: 20170907 - 20170909
- 22) 皆川栄子: 「良質な睡眠」による認知症の発症・進行予防の可能性- プロテオスタシスの観点から-. 第2回びわこ精神脳神経フォーラム. 滋賀: 20180223
- 23) 皆川栄子: 睡眠と脳内プロテオスタシス. Sleep Science Forum 2017. 東京: 20171021 - 20171105
- 24) 皆川栄子: 良質な睡眠による神経変性疾患の発症進展抑制の可能性. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会. 札幌: 20170928 - 20170930
- 25) 藤原悠紀: リソソームによる核酸の直接取り込み・分解システム—新たな膜透過型オートファジーの発見とその意義の研究—. 福井大学社会行動研究会. 福井県吉田郡: 20180123

(2) 国際学会

- 1) Contu VR, Hase K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Fujiwara Y, Kabuta C, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T: Lysosomal targeting of SIDT2 via multiple YXX Φ motifs is required for SIDT2 function in the process of RNautophagy. EMBO Conference: Autophagy: From molecular principles to human diseases. Cavtat-Dubrovnik, Croatia: 20170925 – 20170929
- 2) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor J.P, Pearson C.E, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K: Balance between RNA binding protein TDP-43 and an RNA UGGAA repeat underlies pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) and motor neuron disease fly models. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). Kyoto, Japan: 20170916 - 20170921
- 3) Suzuki M, Neumann A-M, Saitoh Y, Fujikake N, Wada K, Sango K, Nagai Y: Improvement of misfolding protein-induced neurodegeneration by dietary restriction in *Drosophila*.

XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). Kyoto, Japan: 20170916 - 20170921

- 4) Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, Nagai Y: Chronic sleep fragmentation aggravates amyloid β pathology in Alzheimer's disease model mice. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). Kyoto: 20170916 - 20170921
- 5) Nagai Y, Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa EN, Motohashi H.H, Takayama O, Saito Y, Popiel H.A, Puentes S, Owari K, Nakatani T, Nogami N, Yamamoto K, Noguchi S, Nagano S, Nishino I, Ichinohe N, Wada K, Kohsaka S, Seki K: Transgenic monkey model of the polyglutamine diseases recapitulating progressive neurological symptoms and polyglutamine protein inclusions. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). Kyoto, Japan: 20170916 - 20170921
- 6) Ueyama M, Ishiguro T, Konno T, Koyama A, Wada K, Ishikawa K, Onodera O, Nagai Y: Repeat associated non-ATG translation and its regulation in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia model fly. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). Kyoto, Japan: 20170916 - 20170921
- 7) Suzuki M, Neumann A-M, Saitoh Y, Fujikake N, Wada K, Sango K, Nagai Y: Dietary restriction improves neurodegeneration in Drosophila models of neurodegenerative diseases. EMBO Symposium on Mechanisms of Neurodegeneration. Heidelberg, Germany: 20170614 - 20170617
- 8) Hase K, Contu VR, Kabuta C, Fujiwara Y, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T: A cytosolic domain of SIDT2 possesses RNA/DNA binding activity which is important for direct translocation of nucleic acids into lysosomes for degradation. The 8th International Symposium on Autophagy. Nara, Japan: 20170529 - 20170601
- 9) Kabuta C, Hase K, Contu VR, Fujiwara Y, Takahashi M, Hakuno F, Takahashi SI, Wada K, Kabuta T: Multiple mRNAs are degraded by SIDT2-mediated RNautophagy in cells. The 8th International Symposium on Autophagy. Nara, Japan: 20170529 - 20170601
- 10) Contu VR, Aizawa S, Saigo N, Hase K, Fujiwara Y, Kawano R, Wada K, Kabuta T: Lysosomal membrane protein SIDT2 mediates the direct uptake of DNA by lysosomes. The 8th International Symposium on Autophagy. Nara, Japan: 20170529 - 20170601
- 11) Suzuki M, Neumann A-M, Saitoh Y, Fujikake N, Wada K, Sango K, Nagai Y: Dietary restriction improves misfolding protein-related neurodegeneration in Drosophila. Keystone Symposia on Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease. Yokohama, Japan: 20170515 - 20170519

(3) 一般学会

- 1) 渡辺恵, 黒谷亨, 小賀智文, 中垣慶子, 野口潤, 関口正幸, 和田圭司, 一戸紀孝: バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーマーモセットにおけるシナプス機能解析. 第95回日本生理学会大会. 高松: 20180328 - 20180330
- 2) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 迷走神経求心路を介した内環境受容と情動調節メカニズム. 第45回自律神経生理研究会. 東京: 20171202
- 3) 皆川栄子, 宮崎歴, 丸尾和司, 八木原紘子, 藤田寛美, 和田圭司, 永井義隆: 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. 第36回日本認知症学会 学術集

会. 金沢: 20171124 - 20171126

- 4) 皆川栄子, 宮崎歴, 丸尾和司, 八木原紘子, 藤田寛美, 和田圭司, 永井義隆: 慢性的な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. 第12回臨床ストレス応答学会大会. 東京: 20171104 - 20171105
- 5) 伊藤政之, 山下真梨子, 山田大輔, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 金子雅規, 貝塚利恵, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: 興奮性/抑制性バランスの維持におけるパルミトイル化によるAMPA型グルタミン酸受容体制御の役割. 第137回日本薬理学会関東部会. 東京: 20171028
- 6) 山田大輔, 竹内絵理, 和田圭司, 関口正幸: 多価不飽和脂肪酸バランスによる情動制御とその神経回路メカニズム. 日本脂質栄養学会 第26回大会. 東京: 20170922 - 20170923
- 7) 竹内絵理, 和田圭司, 関口正幸: ω 3多価不飽和脂肪酸摂取による抗うつ様作用に対するドパミン神経系の関与. 日本脂質栄養学会 第26回大会. 東京: 20170922 - 20170923 ベストポスター賞 最優秀賞
- 8) 山田大輔, 和田圭司, 関口正幸: 肝門脈へのL-arginine およびcholecystokinin-8投与は迷走神経共通肝枝を介してそれぞれ異なる脳領域を活性化する. 第27回日本病態生理学会大会. 東京: 20170818 - 20170820
- 9) 竹内絵理, 山田大輔, 斎藤顕宜, 山田光彦, 和田圭司, 関口正幸: ω 3多価不飽和脂肪酸による抗うつ様作用には側坐核ドパミン神経系が関与する. 第27回日本病態生理学会大会. 東京: 20170818 - 20170820
- 10) 鈴木マリ, Anne-Marie Neumann, 齋藤勇二, 藤掛伸宏, 和田圭司, 三五一憲, 永井義隆: 食餌制限は神経変性疾患モデルショウジョウバエの神経変性を改善する. 第27回日本病態生理学会大会. 東京: 20170818 - 20170820
- 11) Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, Nagai Y: Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. 第40回日本神経科学大会. 幕張: 20170720 - 20170723
- 12) 上山盛夫, 石黒太郎, 藤掛伸宏, 今野卓哉, 小山哲秀, 小野寺理, 石川欽也, 和田圭司, 永井義隆: C9orf72関連筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症モデルショウジョウバエにおけるリピート関連非ATG翻訳の制御. 第40回日本神経科学大会. 幕張: 20170720 - 20170723
- 13) Ito M, Yamashita M, Yamada D, Abe M, Yamazaki M, Natsume R, Kaneko M, Kaizuka T, Sakimura K, Sekiguchi M, Wada K, Hoshino M, Mishina M, Hayashi T: Disruption of AMPA receptor-palmitoylation leads excitatory/inhibitory imbalance and elevated seizure susceptibility. 第40回日本神経科学大会. 幕張: 20170720 - 20170723
- 14) 皆川栄子, 宮崎歴, 丸尾和司, 八木原紘子, 藤田寛美, 和田圭司, 永井義隆: 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. 日本睡眠学会第42回定期学術集会. 横浜: 20170629 - 20170630 日本睡眠学会第42回定期学術集会ベストプレゼンテーション賞
- 15) Nagai Y, Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Yokota T, Wada K, Mizusawa H, Ishikawa K: Regulatory role of RNA chaperone for noncoding repeat RNA aggregation and repeat-associated translation in SCA31. The 43rd Naito Conference on Noncoding RNA : Biology, Chemistry, & Diseases. Hokkaido, Japan: 20170627 - 20170630

3. 班会議発表

- 1) 永井義隆, 石黒太郎, 和田圭司, 水澤英洋, 石川欽也: TDP-43 の RNA シャペロンとしての新機能: 変異 RNA 凝集の抑制とリピート関連翻訳の制御. H29 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, 20171129
- 2) 株田智弘: 膜透過型オートファジーの分子機構と生理的役割. H29 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, 20171129
- 3) 株田智弘: 非小胞輸送型オートファジーにおける SIDT2 の制御機構. 第 5 回新学術「オートファジー」班会議. 東京, 20171117-20171118
- 4) 株田智弘: α シヌクレインの新規分解制御機構の解明. H29 年度 AMED 融合脳・認知症チーム進捗報告会. 東京, 20171108
- 5) 株田智弘: α シヌクレインの新規分解制御機構の解明. H29 年度 AMED 融合脳・認知症チーム分科会 (第 3 回). 東京, 20170605

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) (難治性疾患実用化研究事業) 研究課題名「霊長類疾患モデルを用いた運動失調症の病態解明と治療法開発」(研究代表者 関和彦)(研究分担者 和田圭司)
- 3) 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)
- 4) 精神・神経疾患研究開発費 研究課題名「ポリグルタミン病モデルマーマーモセット系統を用いた病態理解と治療法開発」(研究代表者 関和彦)(研究分担者 和田圭司)
- 5) 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「新規オートファジーシステムを活用した脂質代謝制御法の構築と神経疾患発症予防」(研究代表者 和田圭司)
- 6) 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)
- 7) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 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)
- 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「新規抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する抗不安作用メカニズムの解明」(研究代表者 斎藤顕宣)(研究分担者 関口正幸)
- 9) 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)
- 10) 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)

- 11) 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)
- 12) 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)
- 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) 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)
- 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(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)
- 15) 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)
- 16) 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「運動学習の神経機構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)
- 17) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金) 若手研究(B) 研究課題名「食中脂肪酸による情動・うつ様行動修飾の末梢―中枢神経回路メカニズムの解明」(研究代表者 山田大輔)
- 18) 日本学術振興会 科学研究費助成事業(特別研究員奨励費) 研究課題名「生体の恒常性維持および免疫応答における細胞内新規核酸輸送・隔離・分解機構の役割」(研究代表者 藤原悠紀)

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。

さらに、こうした基盤的な研究の発展である疾患研究として、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知症を取り上げ、発症機序・病態を制御するメカニズムの解明と治療法の開発に関する研究を行っている。

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・治療分野での応用には多くの課題がある。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 29 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，柳下聡介
(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，齋藤文典，塚越かおり（30.1.22 ～）
(流 動 研 究 員)	加門正義，氏家悠佳
(科研費研究補助員)	古野暁子，高橋陽子，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)	植松有里佳，佐藤ふみ，松本千尋（～ 30. 2. 13）

II. 研究活動及び研究紹介

1) 神経軸索の変性機構の解明とその疾患治療への応用

神経軸索の変性は、中枢・末梢神経系における幅広い神経変性疾患の発症・進展機序や症状の形成に重要な役割を果たしている。軸索変性過程は典型的なアポトーシスとは独立した細胞内反応に

よって進行していると考えられているが、アポトーシスの制御系の一部と重複も見られる。神経変性を制御するこれらの細胞内シグナル経路を十分に理解し、適切な方法で介入することによって、神経変性の進行を遅延・停止させ、従来治療法のなかった神経疾患に対する治療効果が得ることを目指して研究を行っている。

平成 29 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の最初期反応を制御するメカニズムの解析、神経の変性過程において観察されるオートファジー活性化の生理的・病理的役割とその活性化機序に関する検討を継続した。
- 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 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継続した。
- 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の検討を継続した。

3) 末梢神経髄鞘化制御機構に関する研究

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

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 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムで、平成 29 年度に採択・開始された「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」に分担研究機関として参画し、研究を開始した。本研究は、平成 28 年度まで実施した疾患特異的 iPS 細胞技術を活用した筋疾患研究プロジェクトの後継事業であり、前事業と同様に、疾患特異的 iPS 細胞を活用した疾患モデルの構築と、それを活用した製薬企業における創薬スクリーニングを行うものである。今回の研究で我々は、筋強直性ジストロフィーにおける CTG リピート伸長機序を標的とした創薬、ならびに、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を行う。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、研究を継続した。

Ⅲ. 社会活動

- 1) 荒木は、早稲田大学理工学部、東京農工大学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。

平成 29 年度は、東京農工大学工学部生命工学科学生修士 2 年 1 名を当研究室に研究生として受け入れ、修士号取得の指導を実施した。

- 2) 若月は、東京薬科大学、京都大学の客員教官として、講義を行った。

- 3) 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のなかの、疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋

疾患に対する治療薬の創出を目指した研究（疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発）, 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, 柳下は, 日本医療研究開発機構「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」の研究代表者として, それぞれの研究の統括・遂行に貢献した.

- 4) 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. 荒木は, 日本神経科学学会の Neuroscience Research 誌の編集委員をつとめた.
- 5) 平成 29 年 7 月 15 日に当センターで開催された世界脳週間 2018 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) Galindo R, Greenberg M, Araki T, Sasaki Y, Mehta N, Milbrandt J, Holtzman D : NMNAT3 is protective against the effects of neonatal cerebral hypoxia-ischemia. Ann Clin Transl Neurol 4(10) : 722–738, 2017
- 2) Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Wakatsuki S, Araki T, Kaneko S, Matsubara K : Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells prior to induction of neurotoxicity via distinct mechanisms. Sci Rep 7: 5947, 2017
- 3) Yamamoto S, Yamashina K, Ishikawa M, Gotoh M, Yagishita S, Iwasa K, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K : Protective and therapeutic role of 2-carba-cyclic phosphatidic acid in demyelinating disease. J Neuroinflammation 14:142, 2017

(2) 総説

- 1) 荒木敏之 : 「末梢神経の髄鞘化制御メカニズム」 末梢神経 28(1): 16-22, 2017
- 2) 荒木敏之, 若月修二 : 特集 3. グリア細胞病態と軸索変性に関する最近の知見「神経軸索変性の分子メカニズム」 Dementia Japan 31(2):252-257, 2017
- 3) Yagishita S, Hirasawa A : 「Intermittent hypoxia produces Alzheimer disease?」, Oncotarget 8: 41786-41787, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 荒木敏之, 若月修二 : 「ワークショップ：シナプス, 軸索の変調から神経変性疾患を理解する」 ユビキチンリガーゼ ZNRF1 が制御する神経変性の分子メカニズム. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会・第 90 回日本生化学会大会), 神戸 (神戸ポートアイランド), 12.7, 2017 (12.6-9)
- 2) 荒木敏之, 若月修二 : シンポジウム「神経軸索変性のメカニズム：分子機序から治療応用へ」 ユビキチンリガーゼ ZNRF1 を介した神経細胞死と軸索変性の制御機序. 第 40 回日本神経科学大会,

幕張(幕張メッセ), 7.22, 2017 (7.20-23)

- 3) 若月修二, 荒木敏之: 「ワークショップ: 精神疾患の神経生物学」 イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構の解明. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会), 神戸(神戸ポートアイランド), 12.6, 2017 (12.6-9)

(2) 国際学会

- 1) Yagishita S: INTERMITTENT HYPOXIA INCREASES TAU PHOSPHORYLATION VIA BIOLOGICAL PROCESSES COMMON TO AGING: POTENTIAL LINK BETWEEN SLEEP-DISORDERED BREATHING AND ALZHEIMER DISEASE. 6th Mediterranean Neuroscience Society Conference 2017, St. Julian's, Malta (Radisson BLU, St Julian's, Malta), 6.13, 2017 (6.12-15)

(3) 一般学会

- 1) 荒木敏之, 若月修二: 神経軸索傷害後のミトコンドリアMCL1リン酸化の下流シグナル. 第17回日本ミトコンドリア学会年会, 京都(同志社大学寒梅館ハーディホール), 11.22, 2017 (11.22-23)
- 2) 柳下聡介, 鈴木星也, 淡路健雄, 平澤明, 丸山敬: 間欠的低酸素負荷は, 加齢とアルツハイマー病との関連を研究するための新たなモデルである. 第40回日本神経科学大会, 千葉市幕張(幕張メッセ), 7.21, 2017 (7.20-23)
- 3) 加門正義, 若月修二, 荒木敏之: DM1疾患特異的iPS細胞におけるCTGリピート伸長メカニズムの解明. 第17回日本再生医療学会総会, 横浜(パシフィコ横浜), 3.21, 2018 (3.21-23)
- 4) 加門正義, 若月修二, 荒木敏之: DM1疾患特異的iPS細胞におけるCTGリピート伸長メカニズムの解明. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会), 神戸(神戸ポートアイランド), 12.6, 2017 (12.6-9)
- 5) 氏家悠佳, 若月修二, 荒木敏之: 末梢神経髄鞘化における低酸素応答系の関与. 第137回日本薬理学会関東部会, 東京(日本医科大学橘校会館), 10.28, 2017
- 6) 佐藤ふみ, 長野清一, 荒木敏之: 家族性ALSに関連する変異型SOD1のミスフォールディングを抑制する蛋白の同定. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会), 神戸(神戸ポートアイランド), 12.7, 2017 (12.6-9)

(4) その他

- 1) 柳下聡介: 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. 平成29年度脳とこころの研究 第三回公開シンポジウム「認知症と生きる, 認知症に挑む〜よりよい暮らしと社会のために, 研究者の挑戦〜」, 東京都(御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター), 3.3, 2018

3. 班会議発表

- 1) 荒木敏之: 樹立・寄託・アウトリーチ活動・連携/支援成果報告 NCNP での成果報告. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 平成29年度拠点運営会議, 京都市(京都大学iPS研究所), 2.15, 2018 (2.15-16)
- 2) 荒木敏之, 柳下聡介: 間欠的低酸素負荷によるタウリン酸化促進と認知症との関連. 平成29年度

- 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」(主任研究者: 水澤英洋) 班会議, 東京(国立精神・神経医療研究センター), 10.30, 2017
- 3) 若月修二, 荒木敏之: イオン恒常性の破綻による精神疾患発病機構解明. 平成 29 年度精神・神経疾患研究開発費 27-7 「ゲノム編集技術を用いたモデル動物作出による精神神経疾患の病態解明」(主任研究者: 星野幹雄) 班会議, 東京(都市センターホテル), 11.29.2017
- 4) 柳下聡介: 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. 平成 29 年度 AMED 脳と心の研究課研究交流会, 東京都(ベルサール高田馬場), 11.30, 2017
- 5) 加門正義, 荒木敏之: 病態解析研究成果報告 DM1. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 平成 29 年度拠点運営会議, 京都市(京都大学 iPS 研究所), 2.16, 2018 (2.15-16)
- 6) 加門正義, 荒木敏之: 技術開発研究成果報告 神経筋接合部誘導. AMED 再生医療実現拠点ネットワーク「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点 I 「筋疾患に対する治療薬創出を目指した研究」(研究代表者: 櫻井英俊) 平成 29 年度拠点運営会議, 京都市(京都大学 iPS 研究所), 2.15, 2018 (2.15-16)

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」分担研究者: 荒木敏之
- 2) 精神・神経疾患研究開発費「認知症・神経変性疾患の病態解明と治療・介護・予防法開発」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 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」「疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋疾患モデルによる病態研究と治療法開発」研究開発代表者: 荒木敏之
- 4) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発課題「難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発(ヒト iPS 細胞からの骨格筋幹・前駆細胞の誘導法の開発)」研究開発分担者: 荒木敏之
- 5) 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「神経筋シナプス保護による筋萎縮抑制」研究代表者: 若月修二
- 6) 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」研究開発代表者: 柳下聡介
- 7) 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
- 8) 科学研究費補助金 若手研究(B)「DM1 疾患特異的 iPS 細胞とスプライシングレポーターを用いた治療薬スクリーニング」研究代表者: 加門正義
- 9) 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に向けた研究に注力している。

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

平成 30 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) 功刀 浩 (兼任)

第一研究室：

(室 長) 荒木 亘

(流動研究員) 谷口 香織

(科研費研究補助員) 荒井 卓也

(研究生) 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

(科研費研究補助員) 浅見 淳子, 森本 由起

(研究生) 森田 卓宏

(研究見習生) 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

アルツハイマー型認知症 (AD) の初期病態においては、アミロイド β タンパク質 ($A\beta$) の集合体である $A\beta$ オリゴマーが神経・シナプス障害の引き金として作用すると想定されている。当研究室では、この数年間、AD 病態の本態解明と新規治療法の開発を目指して、 $A\beta$ 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。

我々は初代培養神経細胞の実験モデル系を独自に確立し、 $A\beta$ オリゴマーの神経障害作用を解析

してきた。この実験系は、AD病態を反映した細胞モデルとして有用なものである。この系を用いて、シナプスの異常について検討したところ、A β オリゴマーで処理した神経細胞において、複数のシナプス関連タンパク質の局在部位の異常化が認められた。A β オリゴマーによるシナプス構造破綻のモデルとして、解析を進めている。

治療法開発研究として、これまでの研究で特定されたA β オリゴマーの神経毒性を低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。この化合物の抗認知症効果を調べるため、ADモデルマウスへの慢性経口投与実験を実施した。その結果、この化合物は、モデルマウスの空間認知機能低下及び海馬におけるシナプス障害に対する改善効果を有することが示唆された。この物質は認知症治療薬の候補となる可能性があり、さらに検証を進めている。

2) その他の研究

NCNPを含む3施設の共同臨床研究を継続し、脳脊髄液中の可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP α , β)の診断バイオマーカーとしての有用性を再評価した。その結果、両者が共にリン酸化タウ及び総タウと強い相関を示すこと、ADを背景とする軽度認知障害において高値を示すことが示された。この研究は小規模なものではあるが、脳脊髄液中sAPP α , β は、認知症疾患の早期診断に有益なことが示唆された(Biomarker Res, 2017)。

その他、ミトコンドリアとA β 産生の関連性についての研究成果を論文発表した。また、米国Torrey Pines Institute for Molecular StudiesからADの病態機序に関する共同研究グラントを取得し、オートファジー・リソソーム経路の促進がA β 産生系に及ぼす影響について解析した。

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極めて高次な脳機能発動の中樞を成すに至っている。大脳皮質の組織学的特徴としては、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相関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。このように特徴的な大脳皮質の組織構築パターン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もつながる研究課題である。とりわけ哺乳類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未だ不明な点が多い。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, 森本, 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スプライスバリエント,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いる (井上高, 井上由, 浅見, 森本).

- 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, これまでに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, 森本). 現在これら有用技術体系を最新のものに更新しつつ, NCNP 内外で共有できる解析プラットフォームの整備を行っている (井上由, 森本, 井上高). 本年度は同ゲノム編集技術の適用によって初めて作出が可能となった同一染色体上でクラスターをなす細胞間・シナプス接着分子カドヘリンの多重ノックアウトマウスの表現型解析を進めた (平成 29 年度研究所発表会で報告: 平賀, 井上由, 浅見, 森本, 堀田, 森田). また同技術の応用により新たにヒト由来の BAC を用いて特定のマウス染色体領域を広範囲にわたって完全ヒト化する技術開発を本格化させた (井上由, 森本).

Ⅲ. 社会的活動

- 1) 荒木は筑波大学大学院生 1 名の研究指導にあたった.
- 2) 荒木は Current Neuropharmacology, 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) 荒木は講演会やウェブサイトを通じて研究成果の発信に努めた.
「アルツハイマー病: 分子病態研究からの洞察」第 37 回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (2017. 9)
「アルツハイマー病の初期病態の回復可能性—実験モデルから推察できること」アカデミストジャーナル (2017. 6)
「Reversibility of A β oligomer neurotoxicity: Insights into the treatment of Alzheimer's disease」Atlas of Science (2017. 11)
「Are soluble APP- α and APP- β in CSF valuable for earlier diagnosis of dementia disorders?」Neuro Central (2017. 11)
- 4) 井上高は東京医科歯科大学大学院 NCNP 連携講座修士過程の学生 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.

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Mamada N, Tanokashira D, Ishii K, Tamaoka A, Araki W: Mitochondria are devoid of amyloid β -protein (A β)-producing secretases: evidence for unlikely occurrence within mitochondria of A β generation from amyloid precursor protein. Biochem Biophys Res

Comm 486: 321-328, 2017

- 2) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takano H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto YI, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishii K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Araki YM, Mizusawa H: Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. Biomarker Res 5:28, 2017
- 3) Owa T, Taya S, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Yamada K, Yokoyama M, Aida S, Nishioka T, Inoue YU, Goitsuka R, Nakamura T, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M : Meis1 coordinates cerebellar granule cell development by regulating Pax6 transcription, BMP signaling and Atoh1 degradation. J. Neurosci. 38, 1277-1294, 2018.

(2) 総説

- 1) Araki W: Reversibility of A β oligomer neurotoxicity. Oncotarget 8: 50335-50336, 2017

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, 6.30, 2017
- 2) Inoue T : From BAC to CRISPR protein: What Robb's Japanese branch can deliver into mouse eggs. Symposium to honor Dr. Robb Krumlauf and his election to the National Academy of Sciences, Stowers Institute for Medical Research, Kansas City, USA, 9.30, 2017
- 3) 井上-上野由紀子, 佐藤大気, 河田雅圭, 金子涼輔, 森本由起, 浅見淳子, 星野幹雄, 井上高良：「個性」創発研究のための『ゲノム編集マウス』作製と解析. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム, 一橋大学, 東京, 12.21, 2017
- 4) Inoue YU, Morimoto Y, Inoue T : Visualization and humanization of oxytocin expressions in mice; towards the clinical application of oxytocin to autism spectrum disorders. 第9回武田科学振興財団薬科学シンポジウム Genome Editing Towards Medical Applications, 武田薬品研修所, 大阪, 2.7, 2018

(2) 国際学会

- 1) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Takano H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto YI, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Ishii K, Matsuda H, Tachimori H, Araki YM, Mizusawa H Secreted APP α and APP β in cerebrospinal fluid correlate with phosphorylated tau and are potentially useful biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, 9.17, 2017
- 2) Inoue YU, Hoshino M, Inoue T : Generation of Pax6-IRES-EGFP knock-in mouse via cloning-free CRISPR/Cas9 system for neurodevelopmental researches. Society for Neuroscience 47th annual meeting, Washington DC, USA, 11.15, 2017
- 3) Imamura M, Inoue YU, Inoue T, Takeda S : Generation of mouse models for muscular dystrophic chicken by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. American Society for Cell

(3) 一般学会

- 1) 山本詞子, 谷口香織, 儘田直美, 玉岡 晃, Madepalli K. Lakshmana, 荒木 亘: オートファジー-リソソーム経路の促進のアミロイド β タンパク質産生過程への影響. 第36回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24, 2017
- 2) Taniguchi K, Yamamoto F, Mamada N, Tamaoka A, Araki W: Soluble A β oligomers induce disorganization of synapses in primary cultured neurons. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.6, 2017
- 3) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 井上由紀子, 伊原信夫, 天野 殖, 星野幹雄: てんかん患者由来のIER SNP に対するヒト型 SNP 改変マウスの作製の試み. 第106回日本病理学会総会, 東京, 4.28, 2017
- 4) 松坂恭成, 谷端 淳, 山田大輔, 関口正幸, 宮武正太, 青木吉嗣, 井上-上野由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: DMD モデルマウスにおける *Smpd3* 遺伝子機能欠損による骨格筋再生効果および情動行動への影響. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 8.4, 2017
- 5) 今村道博, 井上-上野由紀子, 井上高良, 武田伸一: ゲノム編集による筋ジストロフィーニワトリモデル化と病態の解析. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 8.4, 2017
- 6) 原 裕子, 永田哲也, 井上-上野由紀子, 宮武正太, 滝澤歩武, 溝部吉高, 倉岡睦季, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬の網羅的スクリーニングを可能にするEGFP- レポーターアッセイ系の開発. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 8.4, 2017
- 7) Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Casingal CR, Osumi N: Analysis of *Cyclin D2* mRNA transportation in the cortical development using CRISPR/Cas9 genome editing system. 第60回日本神経化学学会大会, 仙台, 9.7, 2017
- 8) 原 裕子, 永田哲也, 井上-上野由紀子, 宮武正太, 滝澤歩武, 溝部吉高, 瀬戸美也子, 倉岡睦季, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬の網羅的スクリーニングを可能にするEGFP- レポーターアッセイ系の開発. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.6, 2017
- 9) Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Osumi N: Analysis of *Cyclin D2* mRNA transportation in radial glial cells during corticogenesis using CRISPR/Cas9 genome editing system. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.7, 2017
- 10) 笠原-仁田原 優子, 島津苑子, 増田千明, 積田奈々, 水本秀二, 井上-上野由紀子, 井上高良, 吉沢隆浩, 高橋有希, 池上 良, 中山 淳, 武田伸一, 渡邊 淳, 古庄知己, 岡田尚巳: CRISPR/Cas9 を用いたMusculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome-CHST14 ノックアウトマウスの作製と病態解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.7, 2017
- 11) 今村道博, 井上-上野由紀子, 井上高良, 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. 第12回筋ジストロフィー治療研究会, 熱海, 11.12, 2017

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, 10.30, 2017
- 2) 井上-上野由紀子: ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的

基盤. 第2回新学術領域「個性創発脳」領域会議, 御殿場, 7.9, 2017

- 3) 井上-上野由紀子: CRISPR/Cas9 ゲノム編集による遺伝子改変マウスの作製. 第2回新学術領域「個性創発脳」若手の会・技術支援講習会, 京都, 11.21, 2017
- 4) 平賀 孔, 井上由紀子, 井上高良: 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, 11.29, 2017

V. 競争的研究費獲得状況

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 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: 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12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) 武田科学振興財団 ビジョナリーリサーチ助成: 大脳皮質機能領野構築原理の究明 (研究代表者 井上高良)
- 5) 平成29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)
- 6) AMED 難治性疾患実用化事業: 遺伝性筋疾患の統合的ゲノム解析拠点形成 (研究分担者 井上高良)
- 7) AMED 難治性疾患実用化事業: 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 (研究分担者 井上高良)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 科学研究費補助金 新学術領域研究 公募研究: ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤 (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、脳の情動的側面からさまざまな精神・神経疾患の病態解明と治療法開発に取り組んでいる。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 29 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・エフェクトを応用した新しい治療法である「情報環境医療」の概念を確立し、認知症の行動・心理症状やうつ病のアンヘドニア症状に対する効果を検証する臨床研究を実施した。また基礎研究としては、私たちが世界で初めて発見した、豊かな音環境がマウスの寿命を延長する効果を持つことを論文として報告した（平成 30 年 5 月に公開）。

平成 30 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
(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，八木玲子，河合徳枝，片桐祥雅，仁科エミ，田中悟志， 前川督雄
(流 動 研 究 員)	松本 結，宮前光宏
(科研費研究補助員)	上野 修
(外来研究補助員)	伊藤香寿恵（9.12 ～）
(センター事務助手)	赤迫こずえ
(研 究 生)	宿里充穂，北佳保里，押山千秋，倉重宏樹，疋島（笠原）和美， 緒方洋輔，沼澤秀美，田中智子，小俣圭（5.1 ～），堀祐樹（5.23 ～）， 菅井智昭（5.23 ～），山口博行（12.12 ～）
(研 究 見 習 生)	金子悠也

II. 研究活動及び研究紹介

(1) 情動的側面から精神・神経疾患に対する治療法開発に迫るアプローチ

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、中脳・間脳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-a) 音響情報を用いた情報環境医療の開発

平成 29 年度は、ハイパーソニック・エフェクトを応用した、認知症および軽度認知障害（MCI）の行動・心理症状（以下BPSD）に対する新しい治療法についての成果を複数の国際学会で報告した。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～重症群では軽傷群に比較して統計的有意な改善が見られ、介入前の NPI-NH スコアと改善度との間には有意な相関が認められた。

また、NCNP 認知行動療法（CBT）センターとの共同研究により、ハイパーソニック・エフェク

トによって治療抵抗性のアンヘドニア症状の強いうつ病患者に対する CBT の効果が増強するかどうかについて検討する臨床研究が、平成 29 年度から 3 年間の AMED の研究課題として採択され、臨床研究を開始した。平成 29 年度はアンヘドニア症状に特化した認知行動療法プロトコルを作成するとともに、カウンセリングの妨げにならないよう、可聴域音の音量と非可聴域高周波成分の音量とを独立してコントロールすることが可能な音響呈示システムを開発し、CBT を実施する部屋に実装して、パイロット試験を開始した。

並行して、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実施した。

(1-b) 情報環境エンリッチメントがマウスの寿命や行動に及ぼす影響

マウスに自然環境音を聴かせながら飼育することによって、平均寿命が最大 17% 延長することを世界で初めて発見し報告した（平成 30 年 5 月公開）。動物をとりまく環境が、その生存や健康に大きな影響を及ぼすことは広く知られており、環境問題は現代社会の中でも特に高い関心を集めている。これまで、健康面や安全面から環境を評価する尺度（ものさし）としては、環境の中に存在する有害物質や放射線の量など、〈物質〉と〈エネルギー〉が専ら使われてきた。一方、環境が特に脳神経系に及ぼす影響を評価するためには、〈物質〉と〈エネルギー〉に加えて〈情報〉という尺度を欠くことができない。本研究は、そうした情報環境の中でも生命に常に接し続けている音環境を豊かにすることが、平均寿命の延長という、動物の生存に対して包括的かつポジティブな影響を及ぼすことを世界で初めて示した。今回の発見は、私たち人間をとりまく音環境、ひいては視聴覚情報やコミュニケーション情報などを含む〈情報環境〉の安全性や快適性を考える上で重要な知見を提供すると同時に、情報環境の改善によって精神・神経疾患に迫る新しい治療法「情報環境医療」の開発に大きく寄与することが期待される。

(2) 情動的側面から健常者の脳機能や精神・神経疾患の病態の解明に迫るアプローチ

(2-a) 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

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。平成 29 年度は、バリ島の祭祀祝祭芸能の中で集団トランス（意識変容状態になる被験者から脳波を記録し、その特徴をトランス状態にならなかった被験者と比較し、論文として報告した。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を期待される。

(2-b) 脳の計算理論をもちいた神経・精神疾患の研究（計算論的精神医学）

人の柔軟で多様な認知・行動を可能にする脳の情報処理メカニズムを、予測に基づく制御の計算原理の観点から神経回路モデルとして具現化し、神経回路によって駆動されるロボットを用いた神経ロボティクス実験を通じた検証により、神経・精神疾患の病態に対するシステムレベルの原理的説明を提供することを目指している。本研究部では、特に、予測に基づく制御において「予測精度の推定」が重要な役割を果たしている、との仮説を検証する実験を行った。実験の結果、最適なレベルの予測精度の推定がされると、ロボットは実験者の動作に協調して、状況の変化に応じて行動

を切り替えることができるが、予測精度の推定が過大でも過小でも、繰り返し行動や行動の停止、といった異常行動が観察されることがわかった。これらの結果は、状況に応じた適切な行動の切り替えに、予測精度の推定が重要な役割をしていることを示している。また、その変調が、認知行動の異常を生じることが示唆し、本研究が自閉スペクトラム症を含む精神障害の病態理解に貢献することが期待される。

(2-c) 機械学習・人工知能技術（深層ニューラルネットワーク）を用いた精神疾患の評価法開発

安静時機能的磁気共鳴画像(rsfMRI)は、安静状態でMRI撮像を繰り返し、自発的脳活動の時間的変化を捉える脳画像検査法で、個人の脳状態を反映した有益な情報源であると考えられている。また、深層ニューラルネットワークは、急速に進歩を遂げる人工知能(AI)の基盤技術であり、画像や音声などの大規模データから、標的課題に有用な情報(特徴量)を自動的に抽出するアルゴリズムである。本研究部では、rsfMRIデータから深層ニューラルネットワークにより特徴量を抽出する技術を用いて、患者個々人の症状評価・疾患予後・治療反応性予測などを総合的に評価する、精神疾患の新しい評価法開発のための基盤となる技術の確立を目指している。

(2-d) 計算モデルによる精神疾患の疾病分類・研究方略評価方法の開発

精神医学研究においては、統合失調症、双極性障害などの疾患カテゴリーに分類し、分類された患者群の中で共通する生物学的基盤を探索するカテゴリー的方略と、疾患カテゴリーにとらわれず、健常から異常にいたるスペクトラムとして精神疾患をとらえる次元的方略がある。本研究部では、これらの研究方略の有効性を評価する理論的枠組みを提案し検証した。この枠組みを検証するため、病因となる要因から観測可能な行動・症状への転換プロセスを単純な統計的モデルで仮定し、様々な条件のもとで、それぞれの研究方略が病因を検出できる精度を評価した。例えば、アンヘドニアのような、異なる疾患カテゴリーで観察されうる症状の生物学的基盤の探索において、それぞれの研究方略がどのような時に利点を発揮し、またどのような欠点をもつのかの評価が可能になった。本研究の成果を論文として報告した(平成29年12月公開)。

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) Kurashige H, Yamashita Y, Hanakawa T, Honda M: A Knowledge-Based Arrangement of Prototypical Neural Representation Prior to Experience Contributes to Selectivity in Upcoming Knowledge Acquisition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12: 111-1-111-19, 2018
- 2) Kawai N, Honda M, Nishina E, Yagi R, Oohashi T: Electroencephalogram characteristics during possession trances in healthy individuals. *NeuroReport*, 28 (15): 943-948, 2017
- 3) Katahira K, Yamashita Y: A Theoretical Framework for Evaluating Psychiatric Research

Strategies. Computational Psychiatry, 1: 184-207, 2017

- 4) Tateishi H, Tsuji AB, Kato K, Sudo H, Sugyo A, Hanakawa T, Zhang MR, Saga T, Higashi T: Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled coumarin analog as an imaging probe for detecting monocarboxylate transporters expression. Bioorg. Med. Chem. Lett., 27 (21): 4893-4897, 2017
- 5) Ogawa S, Ota M, Ogura J, Kato K, Kunugi H: Effect of L-thianine on anxiety-like behavior, cerebrospinal fluid amino acid profile, and hippocampal activity in Wister Kyoto rats. Psychopharmacology, 235 (1): 37-45, 2018
- 6) Sone D, Imabayashi E, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Osawa M, Takanao H, Yokoi Y, Sakata M, Tsukamoto T, Kato K, Matsuda H: Regional tau deposition and subregion atrophy of medial temporal structures in early Alzheimer's disease: A combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 9: 35-40, 2017
- 7) 伊里 綾子, 藤里 紘子, 山田 圭介, 大久保 智紗, 宮前 光宏, 寺島 瞳: 青年におけるBPD症状の重症度を捉えるJapanese version of Quick Evaluation of Severity over Time (QuEST-J)の開発と信頼性・妥当性の検討. 感情心理学研究, 25 (1): 1-11, 2018
- 8) Ito M, Horikoshi M, Resick P. A, Katayanagi A, Miyamae M, Takagishi Y, Takebayashi Y, Kanie A, Hirabayashi N, Furukawa T, A: Study protocol for a randomised controlled trial of cognitive processing therapy for post-traumatic stress disorder among Japanese patients: the Safety, Power, Intimacy, Esteem, Trust (SPINET) study. BMJ open, 7 (6): e014292-, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 本田学: 情報環境から脳の健康に迫る新たな戦略「情報医療」の可能性. 第27回日本病態生理学会大会, 東京, 20170818 - 20170820
- 2) 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. 日本発達神経科学学会第6回学術集会. 大阪, 20171125 - 20171126
- 3) 山下祐一: 脳の計算論理と先端情報技術に基づく感性的知覚・認知体験の共有. 第19回日本感性工学会大会シンポジウム. 東京, 20170911 - 20170913
- 4) 松本結: 研究生活を振り返って. 学生のためのキャリア発見シンポジウム ～先人たちの研究人生解体新書～. 京都, 20171007

(2) 国際学会

- 1) Yamashita Y, Kawai N, Ueno O, Matsumoto Y, Oohashi T, Honda M: Sex differences in lifespan prolongation effect in mice induced by acoustic environmental enrichment. SFN2017, Washington DC, USA, 20171111 - 20171115
- 2) Honda M, Yamashita Y, Miyamae M, Ueno O, Oshiyama C, Yoshida S, Kawai N, Oohashi T: Non-pharmacological therapy for behavior and psychological symptoms of dementia (BPSD) utilizing the hypersonic effect: a pilot study. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, 20170916 - 20170921

- 3) Yamashita Y, Ueno O, Kawai N, Yoshida S, Oshiyama C, Yokoi Y, Yoshimura N, Yokota Y, Tomizawa T, Oohashi T, Honda M: An open pilot study of non-pharmacological augmentation therapy for behavior and psychological symptoms of dementia (BPSD) using inaudible high-frequency sounds. The 32nd International Conference of Alzheimer's Disease International, Kyoto, 20170426 – 20170429
- 4) Yamashita Y, Okimura T, Miura M, Maeda T: A Computational approach to a Linkage between the aberrant sense of agency and delayed prediction signal in schizophrenia. WPA World Congress of Psychiatry, Berlin, 20171008 - 20171012
- 5) Idei H, Murata S, Chen Y, Yamashita Y, Tani J, and Ogata T: Reduced Behavioral Flexibility by Aberrant Sensory Precision in Autism Spectrum Disorder: A Neurorobotics Experiment. The Seventh Joint IEEE International Conference on Development and Learning and on Epigenetic Robotics, Lisbon, 20170918 – 20170921
- 6) Matsumoto K Y, Okanoya K: The relationship between ultrasonic songs and testis weight in male mice. 4th Annual Meeting of the Society for Bioacoustics (第4回年次研究発表会), 東京, 20171209 - 20171210

(3) 一般学会

- 1) 村田信吾, 東直人, 平野加依, 山下祐一, 菅野重樹, 尾形哲也: RNNを備えたロボットと人間の模倣インタラクションの解析. 日本発達神経科学学会第6回学術集会, 大阪, 20171125 – 20171126
- 2) 出井勇人, 村田信吾, 山下祐一, 尾形哲也: ニューロンの興奮性均一化による汎化能力と適応性の低下-人型ロボットを用いた精神障害モデリング. 日本発達神経科学学会第6回学術集会, 大阪, 20171125 - 20171126)
- 3) 山下祐一, 片平健太郎: 研究領域(RDoC)は有効か? 計算モデルによる精神医学研究ストラテジー評価方法の提案. 第113回日本精神神経学会学術総会, 名古屋, 20170622 - 20170624
- 4) 沖村幸, 山下祐一, 三村將, 前田貴記: 計算論的精神医学による統合失調症のSense of Agencyの異常の病態仮説. 第113回日本精神神経学会学術総会, 名古屋, 20170622 – 20170624

(4) その他

- 1) 本田学: 脳の健康と環境～人間にとっての「本来」とは何か?～. 認知症疾患医療センター開催講演会, 宮古島, 20180119)
- 2) 本田学: 心と脳によい家, 心と脳に悪い家をテーマにした住環境セミナー. 住まいが富と幸福をつくる住環境セミナー, 東京, 20171021
- 3) 本田学: 脳と身体を癒す自然環境情報～ハイパーソニック・エフェクト. 第57回屋台大学, 東京, 20171017
- 4) 松本結: 聞こえない音から探る音と行動と認知の関係. 愛知大学心理学講演会①「心」を理解するための動物と人の比較行動研究, 愛知, 20180307
- 5) 松本結: マウスの超音波コミュニケーション. 2017年度 京都大学霊長類研究所 所内談話会, 愛知, 20171010

3. 班会議発表

- 1) 松本結, 山下祐一, 上野修, 本田学: 音響環境の複雑性がマウスの行動に与える影響. 多元質感知領域会議, 東京, 20180305 - 20180308

V. 競争的研究費獲得状況

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究B「ハイパーソニック・エフェクトの発現機構統合的アプローチ」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「阿吽の呼吸の神経基盤」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「多元質感知」計画研究「質感認知に伴う情動惹起の神経機構」(研究分担者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「情報環境エンリッチメントによる健康医療開発のための基礎研究」(研究代表者 本田学)
- ・ 科学研究費補助金 新学術領域研究「深層学習を用いた精神疾患の計算論的検査・評価法の開発」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「高周波音響の報酬系賦活効果を利用したアルコール・薬物依存の新規置換療法開発」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 科学研究費補助金 基盤研究C「脳領野間の機能的断裂症候群の神経力学的メカニズムへの統合神経科学的アプローチ」(研究代表者 山下祐一)
- ・ 科学技術振興機構委託研究費 戦略的創造研究推進事業チーム型研究「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」(研究担当者 山下祐一)
- ・ 住友財団基礎科学研究助成「可聴域上限を超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)
- ・ 科学研究費補助金 若手研究B「生育音響環境がマウスの音声コミュニケーションに与える影響」(研究代表者 松本結)
- ・ 科学研究費補助金 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)
- ・ パブリックヘルスリサーチセンターパブリックヘルス科学研究助成金「認知行動療法面接中における超高周波音響呈示のブースト効果研究: 抑うつ症状の改善に焦点を当てて」(研究代表者 宮前光宏)
- ・ リバネス研究費 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)	大輪智雄, 江草早紀, 嶋岡可純
(科研費研究員)	早瀬ヨネ子, 伊藤政之
(外来研究員)	有村奈利子
(外来研究補助員)	貝塚利恵
(科研費研究補助員)	酒匂潤子, 菅野幸江, 坂本亜沙美, 都築明子
(科研費事務助手)	箭内愛 (30.2.15 ~)
(センター研究補助員)	高山明美
(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, 岡田茉莉, 白石玲花, 澤村理英 (29.8.23 ~)
(研究見習生)	村山一輝, 金子雅規, 武井優佑 (29.8.14 ~), 秋山祥子 (29.9.1 ~ 11.30)
(客員研究員)	菅野康太, 辻村啓太

II. 研究活動及び研究紹介

- 1) 自閉症を含む様々な精神疾患との関連性が示唆される *AUTS2* 遺伝子が、細胞骨格系の制御を介して神経突起伸長や神経細胞移動に関与していることを明らかにしてきた (堀, 坂本)。本年度は、*AUTS2* の各脳領域特異的なノックアウト (KO) マウスを作成し、脳発生における役割について調べた (堀, 坂本, 江草, 嶋岡, 山城, 山田光, 白石, 秋山)。小脳特異的 KO マウスでは、主にプルキンエ細胞の発達不全による小脳の縮小化が起こることを見出した (堀, 山城)。さらに、東京大学医学部 (狩野研) との共同研究として電気生理学的解析も行なった。終脳特異的 *Auts2* KO マウスを用いた解析では、歯状回および大脳皮質において神経細胞の産生能の低下により、これらの脳領域においても縮小化が起こること、さらに、シナプス形成にも異常が見られることを見出した (堀, 江草, 嶋岡)。また、マウス超音波発声測定と薬理学実験を組み合わせて、*Auts2* KO マウスで見られる音声コミュニケーション障害に対する治療効果についての検証を行なった (堀, 白石, 秋山)。
- 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、NCNP の発達障害を伴うてんかん患者のゲノム情報のリソースを調べ、この遺伝子に複数のミスセンス変異を見出した。そこで、こ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。その結果、NCNP 患者型遺伝子変異を有するマウスは、IER と非常に近い表現型を示すことが明らかになった（田谷，早瀬，小方，村山，菅野）。IER の原因遺伝子の family 分子の研究も進めている。特に、中脳と小脳での神経発生に関して詳細に解析を進めている（有村，出羽，岡田，都築）

- 3) 哺乳類脳において主要な興奮性シナプス伝達を担う AMPA 受容体およびシナプス可塑性の誘導に重要な NMDA 受容体の分子機能を中心とした研究を進めている。今年度は、AMPA 受容体の非パルミトイル化修飾型ノックインマウスを用いたイメージングと電気生理学的解析を継続し、興奮性異常の分子基盤を明らかにした（林，伊藤，金子）。また、同マウスが示す幾つかの精神疾患様症状に関し、疾病研究第四部との共同研究により様々な条件下での行動異常を確認した（林，伊藤，貝塚，金子，武井）。NMDA 受容体非パルミトイル化修飾型ノックインマウスに関しては、組織学的解析を行なった（林，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なった
- 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，山田渥，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。さらに、顆粒細胞前駆細胞の細胞分裂数を制限する分子機構も明らかにしつつある（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。堀は、非常勤講師として東京医科歯科大学大学院で講義を行なった。
- 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 2 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 1 名の研究指導を行った。田谷は、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 名および東邦大学の大学院生 1 名の研究指導を行った。林は、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 2 名の研究指導を行なった。
- 3) 星野は、Frontiers in Cellular Biochemistry 誌の Reviewing Editor を、Journal of Biochemistry の Associate 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、Cell Reports, Scientific Reports, JoVE, Frontiers in Molecular Biosciences 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。林は、Frontiers in Molecular Neuroscience, Journal of Neuroscience 等の国際学術誌の投稿論文の査読を行なった。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原著

- 1) Owa T, Taya S, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Yamada K, Yokoyama M, Aida S, Nishioka T, Inoue YU, Goitsuka R, Nakamura T, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: Meis1 Coordinates Cerebellar Granule Cell Development by Regulating Pax6 Transcription, BMP Signaling and Atoh1 Degradation. J Neurosci, 38 (5): 1277-1294, Jan,2018
- 2) Kaizuka T, Hayashi T: Comparative analysis of palmitoylation sites serotonin (5-HT) receptors in vertebrates. Neuropsychopharmacology Reports, 38: e12011-, 2018
- 3) Russo D, Della Ragione F, Rizzo R, Sugiyama E, Scalabri F, Hori K, Capasso S, Sticco L, Fioriniello S, De Gregorio R, Granata I, Guarracino MR, Maglione V, Johannes L, Bellenchi GC, Hoshino M, Setou M, D'Esposito M, Luini A, D'Angelo G: Glycosphingolipid metabolic reprogramming drives neural differentiation. EMBO J, 37, e97674, 2018
- 4) Hanai S, Sukigara S, Dai H, Owa T, Horike SI, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Ikegaya N, Kaido T, Sato N, Takahashi A, Sugai K, Saito Y, Sasaki M, Hoshino M, Goto YI, Koizumi S, Itoh M: Pathologic Active mTOR Mutation in Brain Malformation with Intractable Epilepsy Leads to Cell-Autonomous Migration Delay. Am J Pathol, 187 (5): 1177-1185, May 2017
- 5) Miyashita S, Adachi T, Yamashita M, Sota T, Hoshino M: Dynamics of the cell division orientation of granule cell precursors during cerebellar development. Mech Dev, 147 : 1-7, 2017
- 6) Itoh M, Kaizuka T, Hayashi T: Evolutionary acquisition and divergence of vertebrate HCN2 palmitoylation. Neurotransmitter, 4 : e1603-, 2017
- 7) Hayashi T: Conservation and phylogenetic stepwise changes of aquaporin (AQP) 4 palmitoylation in vertebrate evolution. Neurotransmitter, 4 : e1608-, 2017

(2) 著書

(3) 総説

- 1) Hori K, Hoshino M: Neuronal Migration and AUTS2 Syndrome. Brain Sci, 7 (5): E54-, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hoshino M, Hori K: Analysis of Autism Susceptibility Candidate 2 (AUTS2) gene during development. 第8回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム, 新潟, 2.10,2018(2.10-2.11)
- 2) 星野幹雄, 堀啓: 精神疾患とAUTS2遺伝子. 第123回日本解剖学会, 東京, 3.30,2018
- 3) 星野幹雄: 各種精神疾患に関連するAUTS2遺伝子. 第11回 In vivo 実験医学シンポジウム精神神経疾患における病態解明と治療への応用, 東京, 11.22,2017
- 4) Hoshino M: Identification of a novel gene for epilepsy and therapeutic strategy for the

disorder. Bilateral NCNP-MPI-LMU Symposium "Biomarkers in Neuropsychiatric Disorders".
Munich, Germany, 10.16-18,2017

- 5) Hoshino M: Neurogenesis: Specification of Cerebellar Progenitors. the 8th International Symposium of The Society for Research on the Cerebellum and Ataxia, Winnipeg, Canada, 11.13, 2017

(2) 国際学会

- 1) Hori K, Nagai T, Shan W, Yamada M, Shiraishi R, Sakamoto A, Kanno K, Abe M, Yamada K, Sakimura K, Hoshino M: The role of AUTS2 in synaptic formation and the cognitive brain functions. 第8回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム, 新潟, 2.10,2018(2.10-2.11)
- 2) 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8回新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム, 新潟, 2.10,2018(2.10-2.11)
- 3) Inoue YU, Hoshino M, Inoue T: Generation of Pax6-IRES-EGFP knock-in mouse via cloning-free CRISPR/Cas9 system for neurodevelopmental researches. Neuroscience 2017. Washington DC, USA, 11.11, 2017
- 4) Nakayama Y, Yamagata T, Arimura N, Hoshi E: Area-specific involvement of frontal areas and the basal ganglia in goal-directed behavior in monkeys. Neuroscience 2017. Washington DC, USA, 11.13, 2017

(3) 一般学会

- 1) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 郷康広, 星野幹雄: The role of Aut2 in the dentate gyrus development. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 2) 山城邦比古, 青木瞭, 坂本亜沙美, 堀啓, 星野幹雄: The role of Aut2 in the cerebellar Purkinje cell development. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 3) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 Aut2 のマウス大脳皮質形成における機能解析. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 4) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 後飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: Role of Meis1 in the cerebellar development. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 5) 宮下聡: 分裂依存的なヒストン脱アセチル化による小脳顆粒細胞の増殖停止機構の解明. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 6) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 郷康広, 星野幹雄: The role of Aut2 in the dentate gyrus development. 第11回神経発生討論会, 金沢, 3.17 -3.18, 2018
- 7) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 星野幹雄: 自閉症関連遺伝子 Aut2 のマウス大脳皮質形成における機能解析. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017, 東京, 12.21, 2017
- 8) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 郷康広, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子 AUTS2 のマウス海馬歯状回における機能解析. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017, 東京, 12.21, 2017
- 9) 山下真梨子, 宮下聡, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞の発生における F-box タンパク質の機能解析. 次世

代 脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017, 東京, 12.21, 2017

- 10) 足立透真, 宮下聡, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞をモデルとした神経前駆細胞の分裂面方向と娘細胞の運命決定メカニズムの解明. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017, 東京, 12.21, 2017
- 11) 伊藤政之, 山下真梨子, 山田大輔, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 金子雅規, 貝塚利恵, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: Disruption of AMPA receptor-palmitoylation leads excitatory/inhibitory imbalance and elevated seizure susceptibility. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017. 東京, 12.21, 2017
- 12) Arimura N, Dewa K, Okada M, Yanagawa Y, Taya S, Hoshino M: The functional analysis of a down syndrome-associated gene in neuronal migration of midbrain neurons. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2017, 東京, 12.21, 2017
- 13) 堀啓, 永井拓, Wei Shan, 山田光代, 白石玲花, 菅野康太, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 山田清文, 星野幹雄: 生後発達期脳における自閉症感受性遺伝子 AUTS2 の生理機能の解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.06, 2017
- 14) 嶋岡可純, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 星野幹雄: 自閉症関連遺伝子 AutS2 のマウス大脳皮質形成における機能解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8, 2017
- 15) 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: 自閉症感受性遺伝子 AUTS2 のマウス海馬歯状回における機能解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.6, 2017
- 16) 山下真梨子, 宮下聡, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞の発生におけるF-box タンパク質の機能解析. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.7, 2017
- 17) 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40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8, 2017
- 18) Arimura N, Dewa K, Okada M, Yanagawa Y, Taya S, Hoshino M: The functional analysis of a down syndrome-associated gene in neuronal migration of midbrain neurons. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.8, 2017
- 19) Arimura N, Dewa K, Okada M, Yanagawa Y, Taya S, Hoshino M: The functional analysis of a down syndrome-associated gene in neuronal migration of midbrain neurons. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.9, 2017
- 20) 大輪智雄, 田谷真一郎, 宮下聡, 西岡朋生, 中村卓郎, 五飯塚僚, 貝淵弘三, 星野幹雄: 小脳におけるMeis1の果たす役割. 第40回日本分子生物学会年会, 神戸, 12.7, 2017
- 21) 伊藤政之, 山下真梨子, 山田大輔, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 金子雅規, 貝塚利恵, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: 興奮性/抑制性バランスの維持におけるパルミトイル化によるAMPA型グルタミン酸受容体制御の役割. 第137回日本薬理学会関東部会, 東京, 10.28, 2017
- 22) 金子雅規, 伊藤政之, 山下真梨子, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 貝塚利恵, 崎村建司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: 大脳異常興奮の抑制に関わるAMPA受容体パルミトイル化依存的なシナプス機能制御. 第47回日本神経精神薬理学会, 札幌, 9.29, 2017
- 23) 會田将吾, 宮下聡, 星野幹雄: 細胞接着による小脳顆粒細胞の増殖維持機構. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.22, 2017
- 24) 山田光代, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村健司, 曾根雅紀, 星野幹雄: 自閉症感受性遺伝子

Auts2欠損による大脳神経細胞の過剰なシナプス形成の誘発. 第40回日本神経科学大会, 千葉:, 7.20, 2017

- 25) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村建司, 郷康弘, 星野幹雄: マウス海馬歯状回における自閉症感受性遺伝子AUTS2の役割. 第40回日本神経科学大会, 千葉:, 7.22, 2017
- 26) 宮下聡, 瀬戸裕介, 大輪智雄, 田谷真一郎, 川口義弥, 宗田孝之, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞におけるProx1による脱アセチル化を介した増殖停止メカニズムの解析. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.20, 2017
- 27) 伊藤政之, 山下真梨子, 山田大輔, 奥野浩行, 阿部学, 山崎真弥, 夏目里恵, 金子雅規, 貝塚利恵, 崎村建司, 関口正幸, 和田圭司, 星野幹雄, 三品昌美, 林崇: パルミトイル化サイト欠失型AMPA受容体ノックインマウスにおける興奮性神経活動の亢進と発作感受性の上昇. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.21, 2017
- 28) 山下真梨子, 宮下聡, 星野幹雄: 小脳発生におけるF-box タンパク質の機能解析. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.22, 2017
- 29) 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 the granule cell development. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.22, 2017
- 30) 足立透真, 宮下聡, 山下真梨子, 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40回日本神経科学大会, 千葉, 7.21, 2017
- 31) 中山義久, 山形朋子, 有村奈利子, 星英司: 行動ゴール達成過程における前頭葉-大脳基底核ネットワークの関与. 第40回日本神経科学大会, 千葉, 7.20, 2017
- 32) 早瀬ヨネ子, 田谷真一郎, 井上由紀子, 伊原信夫, 天野殖, 星野幹雄: てんかん患者由来のIER SNP に対する, ヒト型SNP 改変マウスの作製の試み. 第106回日本病理学会総会, 東京, 4.28, 2017

(4) その他

- 1) 星野幹雄: イハラてんかんラットを用いた神経発生およびてんかんの研究. 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院セミナー, 新潟, 11.01, 2017

3. 班会議発表

- 1) 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29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」PRIME会議, 大阪, 3.18-19, 2018
- 2) 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29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, 多摩, 12.18-19, 2017
- 3) 星野幹雄: ゲノム編集による精神疾患動物モデルの作出とその解析. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「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29年度班会議, 東京:千代田区(都市センターホテル) 11.29, 2017
- 4) 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. 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29年度第2回班会議, 小平(国

立精神・神経医療研究センター), 11.26,2017

- 5) 江草早紀, 堀啓, 坂本亜沙美, 阿部学, 崎村建司, 郷康弘, 星野幹雄: 海馬における自閉症感受性遺伝子AUTS2の機能解析. 新学術領域研究「個性」創発脳 第2回領域会議, 御殿場, 7.7 – 7.8,2017
- 6) 星野幹雄: 個性の多様性を担保する遺伝子の解析. 新学術領域研究「個性」創発脳 第2回領域会議, 御殿場, 7.8,2017
- 7) 足立透真, 宮下聡, 山下真梨子, 井上貴文, 星野幹雄: 小脳顆粒細胞における分裂方向と娘細胞の命決定メカニズムの解析. 新学術領域研究「個性」創発脳 第2回領域会議, 御殿場, 7.7.-7.8,2018
- 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. 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29年度第1回班会議, 小平(国立精神・神経医療研究センター), 6.11,2017

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(計画研究代表者 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 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 公益財団法人 武田科学振興財団 生命科学研究助成「AUTS2遺伝子の機能解析による自閉症と限局性皮質異形成症の病態解明」(研究代表者 星野幹雄)
- 9) 公益財団法人 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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

メーキング」(研究代表者 林 崇)

- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「中脳をモデル系とした新規神経細胞発生及び移動様式の解明」(研究代表者 有村 奈利子)
- 22) 科学研究費助成事業 基盤研究(C)「てんかん原生獲得機構の解明と予防薬の探索」(研究代表者 田谷 真一郎)
- 23) 日本学術振興会 特別研究員DC1「DSCAMを介した小脳三者間シナプス形成機構の研究」(研究代表者 出羽 健一)

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
(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, 小松三佐子, 宮川尚久
(流動研究員)	渡邊恵, 三嶋晶, 小賀智文
(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, 土屋明子
(研究助手)	真鍋朋子
(事務助手)	桑島靖子
(外来研究員)	佐柳友規, 浅場明莉
(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) 中神明子, 安江みゆき, 中垣慶子, 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惠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た。この第三者互惠性評価を踏まえて、昨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た。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検討した結果、バルプロ酸群では不公平忌避を示さず、胎生期バルプロ酸曝露は個体の社会性に大きな影響を与えることが示され、論文発表をした。また、ヒト ASD において、生体機能リズム異常が指摘されており、現在マーモセットの活動量、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とマーモセットの活動量を調べている。これらの結果を元に自閉症の治療法の開発につなげていく予定である。

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, 三嶋晶, 渡邊恵, 速水琢, 谷利樹, 阿部央, 境和久, 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, 自閉症に関係す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。

上側頭溝高次視覚野の細胞は他個体の行動目的をコーディングしていることが示唆されているが, その神経メカニズムを調べるためにインプット領域として考えられる前頭葉の破壊実験を行った。さらにそのインプット領域を大脳皮質領域の広い範囲にわたって探索するため, ECoG 実験を導入した。また, 高次聴覚野の細胞は周波数選択性と音声選択性に強い関連を持つことが分かった。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様モデルにおけるその破綻の検証

(担当者) 渡邊恵, 黒谷亨, 小賀智文, 佐々木哲也, 佐柳友規, 真鍋朋子, 中垣慶子, 一戸紀孝

定型発達マーモセットの前頭連合野・側頭連合野・一次視覚野の樹状突起の発達を調査し, どの領域でも生後90日齢でスパイン(興奮性シナプスの指標)密度が最大となり, 成体にかけて減少するオーバーシュート型シナプス形成が見られることを明らかにした。また自閉症・統合失調症で異常が報告されている内側前頭前皮質の領域では, シナプス刈り込みの規模が小さいことを示した。また, シナプス再編成を制御する候補分子として軸索誘導因子, ミクログリア関連分子, グルタミン酸レセプターなどを見出した。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。生後90日齢の前頭前皮質錐体細胞からホールセル記録を行ったところ, 自閉症様モデル個体ではmEPSCの頻度が上昇していることがわかった。このモデル霊長類では, 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。シナプス再編成期に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, 自閉症脳の生理学的・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り, 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) 発達期自閉症モデルマーモセット樹状突起スパインの2光子顕微鏡観察

(担当者) 野口潤, 渡邊恵, 三嶋晶, 一戸紀孝

神経細胞樹状突起スパイン(以下スパイン)はシナプス後部を形成し, 幅広い精神・神経疾患でその形態の異常や密度の異常が報告されている。自閉症モデル動物においても, スパインの密度異常が微細構造研究部を含む複数のグループからこれまでに報告されている。我々は, スパイン密度と生成消滅率の変化を2光子顕微鏡を用いて生きた発達期のマーモセットでリアルタイムに観察することにより, 症候の形成メカニズムについて調べる。また, 自閉症の症候を緩和と思われる候補試薬を投与することにより, 樹状突起スパイン密度や生成消滅率がどのように変化するかを調べる。H29年度は, 具体的にマーモセットで2光子顕微鏡イメージングを行うための装置の製作など

を主として実施した。具体的には、イメージングチャンバーの製作、チャンバー保定治具の製作、マーマセット麻酔・手術条件の最適化を進め、2光子顕微鏡画像の取得に成功した。H30年以降、タイムラプス観察の条件ならびに幼若動物イメージング条件の最適化を実施し、上記で挙げた課題の実施に進む。

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) 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。室長の野口は、早稲田大学スポーツ科学学術院で、「生理学」の講義を担当した。

Ⅳ. 研究業績

A. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Nixima K, Okanoya K, Ichinohe N, Kurotani T: Fast voltage-sensitive dye imaging of excitatory and inhibitory synaptic transmission in the rat granular retrosplenial cortex. J Neurophysiol. 118 (3): 1784-1799, 2017
- 2) Abe H, Tani T, Mashiko H, Kitamura N, Miyakawa N, Mimura K, Sakai K, Suzuki W, Kurotani T, Mizukami H, Watakabe A, Yamamori T, Ichinohe N: 3D reconstruction of brain section images for creating axonal projection maps in marmosets. J Neurosci Methods. 286 : 102-113, 2017
- 3) Wataru Suzuki, Noritaka Ichinohe, Toshiki Tani, Taku Hayami, Naohisa Miyakawa, Satoshi Watanabe, Hiroshige Takeichi: Novel method of extracting motion from natural movies. Journal of Neuroscience Methods, 291: 51-60, 2017
- 4) Yasue M, Nakagami A, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N :Inequity aversion is observed in common marmosets but not in marmoset models of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. Behav Brain Res. 2(343): 36-40, 1.31, 2018
- 5) Tani T, Abe H, Hayami T, Banno T, Miyakawa N, Kitamura N, Mashiko H, Ichinohe N, Suzuki W : Sound frequency representation in the auditory cortex of the common marmoset visualized using optical intrinsic signal imaging. eNeuro, 2018
- 6) Akari Asaba, Takuya Osakada, Kazushige Touhara, Masahiro Kato, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui: Male mice ultrasonic vocalizations enhance female sexual approach and hypothalamic kisspeptin neuron activity. Horm. Behav, 94: 53-60, 2017

(2) 著書

- 1) 浅場明莉, 一戸紀孝: 自己と他社を認識する脳のサーキット. ブレインサイエンス・レクチャー 4, 共立出版, 1-190, 2017

- 2) 野口潤, 河西春郎: ケイジド化合物. ライフサイエンス顕微鏡学ハンドブック, 朝倉書店, 東京都新宿区, 131-137, 2018
- 3) 野口潤, 葉山達也, 長岡陽, 高橋倫子, 河西春郎: 樹状突起スパイン. メディカル・ドゥ社 脳内環境辞典(高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷真編), 48-49, 2017

(3) 総説

- 1) 佐柳友規, 高坂新一: 脳内ミクログリアの機能. 日本生物学的精神医学会誌, 28 (2): 69-75, 2017

(4) 特許・出願

(5) その他

- 1) 一戸紀孝: マーモセット共感行動と自閉症マーモセットモデルにおける共感行動障害. 生体の科学 第69巻 第1号, 医学書院, 20-23, 2018

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

(2) 国際学会

- 1) Alexander Woodward, Carlos Enrique Gutierrez, Hiromichi Tsukada, Hiroshi Abe, Noritaka Ichinohe, Kenji Doya, Yoko Yamaguchi: A Connectomics Pipeline for Tracer Injection Studies of the Marmoset Monkey Brain. Neuroinformatics 2017 INCF Congress, クアラルンプール, 8.20 – 8.21, 2017
- 2) Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Noritaka Ichinohe: Abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of Autism Spectrum Disorder. 国際自閉症カンファレンス東京2017, 東京, 10.15, 2017
- 3) J. Matsumoto, H. Nishimaru, Y. Takamura, K. Mimura, A. Asaba, W. Suzuki, N. Ichinohe, T. Minamimoto, T. Ono, H. Nishijo: 3D-Tracker, an open-source 3D video based behavioral analysis system for laboratory animals for neuroscience. Neuroscience 2017, Washington DC, 11.12, 2017
- 4) H. Abe, T. Tani, H. Mashiko, N. Kitamura, K. Sakai, T. Hayami, N. Miyakawa, W. Suzuki, H. Mizukami, A. Watakabe, T. Yamamori, N. Ichinohe: Axonal projection map of auditory areas in the common marmoset. Neuroscience 2017, Washington DC, 11.13, 2017
- 5) T. Banno, W. Suzuki, N. Miyakawa, T. Tani, N. Ichinohe: Temporal and rate coding of sound envelope and temporal fine structures of vocalizations in the primary auditory cortex of marmoset monkeys. Neuroscience 2017, Washington DC, 11.14, 2017

(3) 一般学会

- 1) Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe: Abnormality of postnatal synapse formation/pruning in a primate model of Autism Spectrum Disorder. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.20, 2017

- 2) Ning Ma, Norihiro Harasawa, Kenichi Ueno, Noritaka Ichinohe, Masahiko Haruno, Kang Cheng, Hiroyuki Nakahara: Neural mechanisms of predicting other's decisions for one's better decisions. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.20, 2017
- 3) Haruaki Fukuda, Ning Ma, Shinsuke Suzuki, Norihiro Harasawa, Kenichi Ueno, Justin L Gardner, Noritaka Ichinohe, Masahiko Haruno, Kang Cheng, Hiroyuki Nakahara: Neural processes for converting social value into one's own decision value. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.20, 2017
- 4) Taku Hayami, Wataru Suzuki, Taku Banno, Naohisa Miyakawa, Toshiki Tani, Satoshi Watanabe, Noritaka Ichinohe: Function of amplitude and frequency modulations underlying vocal processing in the primary auditory cortex of common marmosets. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.20, 2017
- 5) Hiroshi Abe, Toshiki Tani, Hiromi Mashiko, Naohito Kitamura, Kazuhisa Sakai, Taku Hayami, Naohisa Miyakawa, Wataru Suzuki, Hiroaki Mizukami, Akiya Watakabe, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe: Axonal projection map of auditory areas in the common marmoset. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.21, 2017
- 6) Misako Komatsu, Eriko Sugano, Noritaka Ichinohe, Hiroshi Tomita, Naotaka Fujii, : Whole-cortical recordings reveal spreading photo-stimulation effects: A optogenetics study in marmosets. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.21, 2017
- 7) Toshiki Tani, Wataru Suzuki, Taku Hayami, Taku Banno, Naohisa Miyakawa, Satoshi Watanabe, Hiroshi Abe, Noritaka Ichinohe: Functional organization of the auditory parabelt in the common marmoset in respect to representation of the sound frequencies. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.22, 2017
- 8) Tohru Kurotani, Toshiki Tani, Kazuhisa Sakai, Naoto Kitamura, Hiroshi Abe, Misako Komatsu, Noritaka Ichinohe: Intrinsic functional connectivity in cortical area 24 of the common marmoset investigated by optical mapping. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.22, 2017
- 9) Tetsuya Sasaki, Tomomi Sanagi, Tomoko Manabe, Shinchi Kohsaka, Noritaka Ichinohe: Immune-related Factors Influenced Postnatal Synapse Remodeling in the Primate Cerebral Cortex. 第60回 日本神経化学会大会, 仙台, 9.9, 2017
- 10) Tomomi Sanagi, Tetsuya Sasaki, Tomoko Manabe, Keiko Nakagaki, Shinichi Kohsaka, Noritaka Ichinohe: Microglial abnormality in the prefrontal cortex of a primate ASD model by prenatal exposure of valproic acid. 第60回 日本神経化学会大会, 仙台, 9.9, 2017
- 11) 松本淳平, 西丸広史, 高村雄策, 三村喬生, 浅場明莉, 鈴木航, 一戸紀孝, 南本敬史, 小野武年, 西条寿夫: げっ歯類とサルのためのオープンソース3次元ビデオ行動解析システムの開発と神経科学への応用. 2017年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 12.6, 2017
- 12) 一戸紀孝: 高次な社会性を持つ霊長類の環境影響による初めての自閉症モデル. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018
- 13) 渡辺恵, 黒谷亨, 小賀智文, 中垣慶子, 野口潤, 一戸紀孝: バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーモセットの脳皮質スライスにおけるシナプス機能解析. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018
- 14) 小賀智文, 黒谷亨, 渡辺恵, 中垣慶子, 野口潤, 一戸紀孝: マーモセット海馬急性スライスにおけ

る長期増強の誘発. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018

- 15) 郷康広, 佐々木哲也, 中垣慶子, 小賀智文, 辰本将司, 石川裕恵, 臼井千夏, 一戸紀孝: 自閉症モデルマーモセット脳における時空間遺伝子発現解析. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018
- 16) Taku Banno, Wataru Suzuki, Naohisa Miyakawa, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe: Marmoset as a model for human speech perception and its disorder. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018
- 17) Osamu Sadakane, Declan Rowley, Toshiki Tani, Hiroshi Abe, Akiya Watakabe, Hiroaki Mizukami, Noritaka Ichinohe, Tetsuo Yamamori: Calcium imaging in marmoset neocortex under awake and anesthetized condition. 第7回 日本マーモセット研究会大会, 京都, 1.17, 2018
- 18) 渡辺恵, 黒谷亨, 小賀智文, 中垣慶子, 野口潤, 関口正幸, 和田圭司, 一戸紀孝: バルプロ酸誘発性自閉症モデルマーモセットにおけるシナプス機能解析. 第95回 日本生理学会大会, 高松, 3.28, 2018
- 19) 中神明子, 安江みゆき, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: マーモセットのコルチゾール分泌機能にバルプロ酸が与える影響. 日本心理学会 第81回大会, 福岡, 9.20, 2017
- 20) 安江みゆき, 中神明子, 中垣慶子, 一戸紀孝, 川合伸幸: マーモセットにおける胎生期バルプロ酸暴露と不公平忌避. 日本心理学会 第81回大会, 福岡, 9.20, 2017
- 21) 佐々木哲也, 真鍋朋子, 中垣慶子, 一戸紀孝: 胎生期バルプロ酸曝露によるASDモデルマーモセットの作成と大脳皮質シナプスの発達異常. 第123回 日本解剖学会全国学術集会・総会, 東京, 3.28, 2018
- 22) Moritoshi Hirono, Satoshi Watanabe, Shigenori Kawahara, Soichi Nagao, Yuchio Yanagawa, Hiroaki Misonou: Perineuronal nets of deep cerebellar nuclear neurons modulate GABAergic transmission and regulate eyeblink conditioning. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.22, 2017
- 23) Tomofumi Oga, Guy N Elston, Ichiro Fujita: Postnatal dendritic growth and spinogenesis of layer-V pyramidal cells differ between visual, inferotemporal, and prefrontal cortex of the macaque monkey. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.22, 2017
- 24) Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Sho Yagishita, Noriko Takahashi, Haruo Kasai: Mechanical forces caused by dendritic spine entanglement potentiate presynaptic trans-SNARE formation and release probability. 第40回 日本神経科学大会, 幕張, 7.20, 2017
- 25) 松本結, 浅場明莉, 菅野康太, 菊水健史, 岡ノ谷一夫: マウスの音声コミュニケーションにおける聞き手の発声選択. 行動2017(日本動物行動関連学会・研究会合同大会), 東京, 8.30-9.1, 2017

(4) その他

- 1) 佐々木哲也: 霊長類前頭皮質錐体細胞の樹状突起スパイン形態の特異性. 第105回 日本解剖学会 関東支部学術集会, 東京, 11.18, 2017
- 2) 佐々木哲也: Immune-related factors influenced postnatal synapse remodeling in the primate cerebral cortex. 第22回グリア研究会, 名古屋, 12.2, 2017

C. 班会議発表

- 1) 高坂新一, 佐柳友規, 佐々木哲也, 一戸紀孝: 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」2017年度 第5回班会議, 東京, 1.20, 2018
- 2) 佐々木哲也, 佐柳友規, 中垣慶子, 高坂新一, 一戸紀孝: Microglia-neuron communication in a primate model of ASD: prenatal exposure of valproic acid in common marmosets. 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」2017年度 第5回成果報告会, 東京, 1.19, 2018
- 3) 宮川尚久, 一戸紀孝, 鈴木航: マーモセット腹側視覚回路における光沢情報の処理過程. 新学術領域研究「多元質感知」2017年度 第4回班会議, 仙台, 6.30, 2017
- 4) 宮川尚久, 一戸紀孝, 鈴木航: 霊長類上側頭溝領域を含むネットワークによる質感情報処理. 新学術領域研究「多元質感知」2017年度 第5回班会議, 東京, 3.5, 2018
- 5) 佐々木哲也: Microglial abnormality in the prefrontal cortex of a primate model of ASD: prenatal exposure of valproic acid in common marmosets. 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4回夏のワークショップ, 新潟, 6.30, 2017
- 6) 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29年度ブレインサイエンス研究分野プロジェクト成果発表会, 東京, 3.14, 2018

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)「免疫組織科学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「発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ」(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)

科学研究費補助金・基盤研究 (A)「意識的な色の知覚を生み出す脳内ネットワークの働き」(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)「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: 池田(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)

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)

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)

学術研究助成基金助成金・若手研究 (B)「ミクログリアを介した自閉症病態発現機序の解明と治療標的の探索」(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)

科学研究費補助金・特別研究員奨励費「一夫一妻霊長類マーモセットをモデルとしたパートナーとの絆維持を司る神経基盤の解明」(代表：浅場明莉)

科学研究費補助金・特別研究員奨励費「霊長類の大脳皮質錐体細胞シナプス形態の領野特異性とその生後発達」(代表：小賀智文)

10. 免疫研究部

I. 研究部の概要

当研究部では神経・精神疾患の背景に存在する免疫性因子の関与を明らかにし、免疫分子・免疫細胞を標的とする治療法を開発することに精力を傾けている。特に臨床で大きな問題になっている多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）や視神経脊髄炎（neuromyelitis optica; NMO）の病態解明と治療法開発を目指してきた。しかし、さらに原因不明の疾患である慢性疲労症候群（ME/CFS）、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（Phase I）を実施してきたが、これを完了し、平成30年度からAMEDの支援をうけて、医師主導でphase II試験を実現する運びとなった。

当研究部におけるオリジナリティーの高い研究は、NCNP病院診療部およびMSセンターにおける臨床と研究活動、そして研究所内の他ラボの研究に支えられている。今年度は、遺伝子疾患治療研究部の北條室長との共同研究の成果が実り、MS患者末梢血におけるexosomal miRNAの偏倚（let-7iの増加）、およびlet-7iが制御性T細胞の誘導を抑制することを明らかにできた（Kimura et al. Nature Comm 2018）。研究成果は国内の新聞に取り上げられた他、国際MS連合（MSIF）のニュースレターでも紹介された。また放射線診療部の佐藤典子部長、MSセンターの中核メンバーの積極的な連携により、MRI画像で異常のみられないMS様疾患をまとめる”NINJA（Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis）”という新しいコンセプトの提案に至った（Takewaki et al. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation 2018）。

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20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，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。

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ジ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－神経系相互連関の研究」で研究を発展させている。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，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が（Kadowaki et al. Nature Comm 2016），本年度はヒトにおける関連リンパ球の解析で大きな成果があがった。

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
（室 長）	大木伸司，佐藤和貴郎
（流動研究員）	土居芳充，木村公俊，任海千春
（科研費研究員）	Benjamin JE. Raveney，山口広美，張晨阳， 佐賀亮子，小峰麻友美（H29. 6. 1～H30. 2. 16）
（併任研究員）	荒木学（NCNP 病院），林幼偉（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），三宅幸子（順天堂大学）， 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）
（訪問研究員）	Cris S. Constantinescu（H29. 8. 2～8. 8）， Qi Xiaokun（H29. 9. 16～10. 15）
（研 究 生）	池口亮太郎，松岡貴子，能登大介，小野紘彦，金澤智美， 大迫美穂（～H29. 8. 31），門脇淳，竹脇大貴，蓑手美彩子
（研究見習生）	永石妙美（H30. 3. 1～）
（外来研究補助員）	古澤雅子，竹尾明子，古藤千春，曾根知子，村本洋子（～H29. 9. 20）

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ブ

ロラクチン産生が、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、ミクログリア, B 細胞, T 細胞間の相互作用に関する解析を進めている (論文投稿中). 大木室長は複数のシンポジウムで招請講演を行った. 大木室長, 佐藤室長, MS センターの連携により, Eomes 陽性 T ヘルパー細胞が二次進行型 MS の多数例で増加し, 重要なバイオマーカーになることを証明した (論文投稿準備中). 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プロジェクトも立ち上げ, 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関連分子に興味をもち, マウス EAE モデルの解析を進めた.

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. 制御性 T 細胞の増加などの興味あるデータが得られ, 治験の内容は NHK スペシャル「人体の不思議」で紹介された. 患者対象治験 (STEP2) については H, I および J コホート 9 例への投与を完了し, 治験終了報告を行った. 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 患者血清より 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, MS 患者由来 exosome では miRNA レパトアに偏倚が見られ, 中でも let-7i の発現上昇が顕著であることを確認. さらに, let-7i が制御性 T 細胞誘導抑制能を有し, let-7i 増加は MS 病態で基本的な異常であることを確認した (Kimura et al. Nature Comm 2018).

4) NMO および MS 難治例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 20 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. 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た.

5) 新しい疾患概念 NINJA に関する研究

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 11 症例を抽出し, その特徴をまとめた. 頭部 MRI 画像拡散テンソル解析によって, 広範囲の白質障害を認めるとともに, 血液プラズマブラスト数の有意な増加を確認した. 血液浄化療法の効果を認めることもあわせて, 抗体介在性の新たな自己免疫性脳炎・中枢神経系炎症疾患である可能性を提唱したところ, 論文は米国脳神経学会誌で採択され, レフェリーとチーフエディターの editorial comment も掲載されるという栄誉を得た. Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis(NINJA) の病態に関する基礎研究も進めている.

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。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」プロジェクトで研究を進めた。

Paris で開催された欧州 MS 学会 (ECTRIMS 2017) では、山村は大会場での招請講演を行い、日本人 MS 患者数の増加傾向と食生活の欧米化の関連を指摘した。ドイツの医学会新聞などで、欧州 MS 学会の主要な話題の一つとして紹介された。

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。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) 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (ME/CFS) の免疫病態に関する研究

慢性疲労症候群 (ME/CFS) の病態研究を開始し、70 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)。ME/CFS 診断に有用なバイオマーカーが同定され、同バイオマーカーを用いた診断基準の作製に関わる研究や、新規治療法の開発研究を開始した。ME/CFS は最近の Nature Digest でも紹介され、研究はグローバルに、かつ急速に進展することが予測される。

10) CIDP 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)。

Ⅲ. 社会的活動

1) 専門教育面における貢献：

京都大学、筑波大学、東北大学、京都府立医科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。

マスコミ関係：

(MS 一般、新聞・雑誌)

■ 2017 年 9 月 4 日静岡新聞 夕刊 4 面 くらし

多発性硬化症 神経系の難病。再発と寛解繰り返す

(メディカルトリビューン=時事)

- 2017 年 10 月 25 日 MULTIPLE SCLEROSIS NEWS TODAY
#MSParis2017 –As MS rises worldwide, differences remain evident among regions
By Magdalena Kegel (ECTRIMS における山村講演内容の紹介)
<https://multiplesclerosisnewstoday.com/2017/10/25/ms-paris2017-factors-influencing-increasing-ms-rates-vary-across-the-globe-researchers-say/>
- 2017 年 10 月 26 日 Med online
Die Spur von Darmbakterien zur MS
By Reno Barth (ECTRIMS における山村講演内容の紹介)
<https://medonline.at/2017/die-spur-von-darmbakterien-zur-ms/>
- 2017 年 11 月 24 日 ÄRZTEZEITUNG ONLINE
Welt MS Kongress Fettsaurehypothese bei MS enthalt neue Nahrung
By Thomas Muller (ECTRIMS における山村講演内容の紹介)
https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/neuro-psychiatrische_krankheiten/multiple_sklerose/article/948172/welt-ms-kongress-fettsaeurehypothese-ernaehrung-darmflora-immunsystem.html
- 2017 年 11 月 27 日 Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
Ortsvereinigung Munster und Umgebung e. V.
MS-Pravalenz steigt weltweit –liegt es an der Ernährung?
https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/neuro-psychiatrische_krankheiten/multiple_sklerose/article/946497/ms-tagung-ms-praevalenz-steigt-weltweit-liegt-ernaehrung.html
- 2018 年 1 月 14 日 NHK スペシャル 人体の不思議
万病撃退！ “腸” が免疫の鍵だった。
(OCH 治験取材。取材協力とコメント)
- 2018 年 1 月 15 日 日経バイオテク ONLINE
NCNP、多発性硬化症で増加する miRNA が制御性 T 細胞への分化を抑制。miRNA に対する拡散
医薬開発の可能性も。(久保田文)
- 2018 年 1 月 15 日 週刊ポスト 1 月 26 日号 pp48-51.
N スペ「人体」も注目の最新メカニズム「腸の免疫パワーの整え方」
- 2018 年 1 月 17 日, 19 日 NEWS ポストセブン
livedoor ニュース, Yahoo ニュース, 楽天 WOMAN, BIGLOBE ニュース, d メニューニュース,
ニフティーニュース, goo ニュース, infoseek ニュース
食物の消化・吸収、便の排出だけではない「腸の免疫パワー」
腸内フローラ検査 肥満発見など食生活改善のヒントに
- 2018 年 1 月 29 日 日本経済新聞
Science & Tech フラッシュ 難病「多発性硬化症」発症の仕組みを解明
国立精神・神経医療研究センター
- 2018 年 2 月 1 日 QUantiSana GensundheitsZentrum
Multiple Sklerose: Die Burger-Epidemie

<http://quantisana.ch/multiple-sklerose-die-burger-epidemie/>

- 2018年2月2日 科学新聞
多発性硬化症の新たな病態機序
血中エクソソーム 制御性T細胞の分化抑制

(ME/CFS. 新聞・雑誌)

- 2018年3月9日 公明新聞
啓発、治療研究さらに.
「筋痛性脳脊髄炎」巡り講演. 党部会で専門家.

(テレビ・ラジオ)

- 2018年1月14日NHK スペシャル 人体の不思議
万病撃退! “腸”が免疫の鍵だった.
(OCH治験取材. 取材協力とコメント)

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。また筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)の外来診療を行い、バイオマーカー探索研究も進めた。

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多発性硬化症患者教室・講演会・個別相談会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10回NCNP多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会
NCNP ユニバーサルホール 2017年4月23日
- 第11回NCNP多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会
NCNP ユニバーサルホール 2017年12月10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 の有用性及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～ H29.9.30）

■ 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）

「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」

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）

■ 日本神経学会慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会委員（山村）

■ 日本神経学会国際対応委員会委員（山村）

■ 日本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, Annals of Neurology, JAMA Neurology, Brain, J. Immunol, Neurology, Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation.

大木はNeuroscience Res, PLoS One, Neurol Resの査読者をつとめた。

IV. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamaguchi S, Yamamura T, and Miyake S: MicroRNA-101a regulates microglial morphology and inflammation. J Neuroinflamm 14: 109. Doi:10.1186/s12974-017-0884-8
- 2) Kimura Y, Sato N, Ota M, Maikusa N, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Sugiyama A, Imabayashi E, Matsuda H, Okamoto T, Yamamura T, and Sugimoto H: A structural MRI study of cholinergic pathways and cognition in multiple sclerosis. eNeurologicalSci 8:11-16, 2017
- 3) Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, Sato W, Oki S, Tomi C, Yamaguchi H, Kondo T, Takahashi R, and Yamamura T: Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis. Nat Commun 17, 2018 DOI:10.1038/S41467-017-02406-2
- 4) Narita Z, Satake N, Sato W, and Takano H: Possible effects of electroconvulsive therapy on refractory psychosis in primary progressive multiple sclerosis: a case report. Neuropsychopharmacology Reports. 5 Mar 2018. DOI:10.1002/npr2.12014

(2) 著 書

- 1) 山村 隆:多発性硬化症 (MS). 1336専門家による私の治療. 2017-18年度版.日本医事新報社. (監修 猿田享男、北村惣一郎) pp635-637, 2017
- 2) 荒木 学, 山村 隆:分子標的治療.脱髄疾患を中心に. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床神経疾患治療ストラテジー. (総編集:辻省次, 専門編集:祖父江元), 中山書店. pp. 38-46. 東京 (分担執筆)
- 3) 山村 隆:多発性硬化症と腸内細菌叢異常. 別冊医学のあゆみ. 自己免疫疾患 -Preclinical Stateから発症・早期診断まで. 編集 熊谷俊一. 116-119, 2017
- 4) 山村 隆 他38名. 多発性硬化症・視神経脊髄炎. 診療ガイドライン 2017. 監修 日本神経学会,

編集「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会」, 医学書院 2017

- 5) 山村 隆: 多発性硬化症. Multiple sclerosis (MS). 今日の治療指針. 私はこちら治療している. 医学書院. (総編集 福井次矢, 高木誠, 小室一成) Vol. 60, pp921-923, 2018
- 6) 荒木 学. 中枢神経系炎症性脱髄疾患で行うべき眼科的検査にはどのようなものがあるか. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京 (執筆協力)
- 7) 荒木 学. NMO の急性期はどのように治療すればいいでしょうか. 神経内科Clinical Questions & Pearls 中枢性脱髄疾患. 中外医学社, 東京

(3) 総 説

- 1) Yamamura T, and I Nakashima: Foveal thinning in neuromyelitis optica. A sign of retinal astrocytopathy? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* May 2017 vol. 4 no. 3 e347
- 2) Yamamura T: Neuromyelitis optica and human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Pathogenesis and emerging therapies. *Clin Exp Neuroimmunol* 8:99-100, 2017
- 3) Kimura K, Hohjoh H, and Yamamura T: The role of exosomal microRNAs in disruption of regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *J Exp Neurosci* Mar26; 12: 1179069518764892, 2018
- 4) Araki M, and T. Yamamura: Neuromyelitis optica spectrum disorders: Emerging therapies. *Clin Exp Neuroimmunol* 8:107-116, 2017
- 5) Oki S: Novel mechanism and biomarker of chronic progressive multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 9 (1) 25-34, DOI:10.1111/cen3.12449, 2018
- 6) Shinji Oki: Novel mechanism of chronic inflammation in secondary progressive multiple sclerosis. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 9 (Suppl. 1), 13-19, 03, 2018
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症の性差. 性差医学・医療の進歩と臨床展開. 医学のあゆみ. 262: 247-249, 2017
- 8) 山村 隆: Editorial. 自己免疫性脳炎・脳症の臨床. 日本内科学会雑誌 106: 1539-1541, 2017
- 9) 山村 隆: 多発性硬化症. 特集. 腸内フローラと神経・精神疾患. *Clinical Neuroscience* 35: 1321-1323, 2017
- 10) 山村 隆, 小野紘彦, 佐藤和貴郎: 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の免疫病態. 特集 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の今. *BRAIN and NERVE.* 70:35-40, 2018
- 11) 高橋良輔, 澤村正典, 山村 隆: 解説. アンソニー・コマロフ教授と筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群. *BRAIN and NERVE.* 70:55-56, 2018
- 12) 山村 隆: 多発性硬化症の腸内細菌叢解析からみえてきた将来の医療. 特集. 腸内細菌と臨床医学. (企画 安藤朗). 医学のあゆみ. 264: 105-110, 2018

(4) その他

- 1) アンソニー・コマロフ, 高橋良輔, 山村 隆, 澤村正典: 特別寄稿. 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群における神経学的異常. *BRAIN and NERVE* 70: 41-54, 2018
- 2) Yamamura T: Editorial. Translational research and MS/NMOSD. *Clin & Exp Neuroimmunol* 8 March 2018, 10.1111/cen3.12447
- 3) Sato W: The 4th MS Summer College in Kobe (5 – 6 August 2017). Translational research

and MS/NMOSD. Congress report. Clin Exp Neuroimm 9 (S1), 8.March, 2018 doi: 10.1111/cen3.12436

- 4) 荒木 学, 岡本智子, 林 幼偉: 一人ひとりの患者さんが最適な治療を受けられるために (インタビュー). みらい, 2018年1月. 武田薬品, 大阪.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Yamamura T: Asia. Parallel Session. Prevalence and phenotype evolution in different continents. 7th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSParis 2017), Paris, France, 10.25, 2017
- 2) Yamamura T: Oral administration of iNKT cell ligand OCH induces antiinflammatory immune responses in healthy human subjects and multiple sclerosis : Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. Rapid Fire Session 2. CD1/MR1 2017. Napa California, USA. 11.5, 2017
- 3) Yamamura T: Translational research towards understating the pathogenesis of MS/NMO. Japanese Pharma Sponsored Symposium Industry Session 42. WCN 2017 Kyoto, Kyoto, 9.20, 2017
- 4) 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の免疫病態. 第13回日本疲労学会. 名古屋, 5.28, 2017
- 5) 山村 隆: 免疫性神経疾患の病態とトランスレーショナルリサーチ. シンポジウム 癌免疫難病におけるトランスレーショナルリサーチ. 第97回慶應医学会総会・シンポジウム. 東京, 11.11, 2017
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の腸内細菌叢解析によって見えて来た将来の医療. シンポジウム 6. マイクロバイオームと疾患. 日本人類遺伝学会 第62回大会, 神戸. 2017.11.16
- 7) 山村 隆: 腸内細菌叢と神経疾患. マラソンレクチャー 16. 第35回日本神経治療学会. 大宮. 11.18, 2017
- 8) Yamamura T: Effects of IL-6 signaling blockade for the central nervous system autoimmune disease, neuromyelitis optica (NMO). Symposium 3: Tissue-specific immune diseases. 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台. 12.12, 2017
- 9) 大木伸司: 自己免疫疾患の新たな治療法開発を目指して. 第45回 日本臨床免疫学会. 東京, 9.28-30, 2017
- 10) 大木伸司: 進行型MSの病態機序を考える ～獲得免疫の観点から～. 第29回 日本神経免疫学会. 札幌, 10.6-7, 2017
- 11) 佐藤和貴郎: ビギナーズセミナー「神経免疫学の新しい潮流」, 臨床免疫学会. 東京, 9.28-30, 2017
- 12) 林 幼偉: 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と血液浄化療法; 第38回日本アフエレーシス学会. 千葉, 10/19-21, 2017
- 13) Benjamin Raveney: Eomes-positive cytotoxic T helper cells: a new pathogenic player in secondary progressive multiple sclerosis? Bilateral NCNP-MPI-LMU Workshop Biomarkers in Neuropsychiatric Disorders. Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany 2017. 10. 16-18

(2) 国際学会

- 1) Saida T, Yamamura T, Kondo T, Yun J, Ling Y, Li J, Forsythe B, Sheikh SI, and Zhu B: Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from Asia-Pacific (East Asia) and other countries: Interim analysis of the APEX extension study. American Academy of Neurology 2017, 69th Annual Meeting, Boston, 4.22-28, 2017
- 2) Ono H, Sato W, Nakamura M, and Yamamura T : Dysregulation of B cells in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. FOCIS2017, Chicago, 6.14-17, 2017
- 3) Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, Sato W, Takahashi R, and Yamamura T: Suppression of regulatory T cells by exosomes in multiple sclerosis. FOCIS 2017, Chicago, 6.14-17, 2017
- 4) Zhang CY, Oki S, Raveney B, and Yamamura T: Development of Eomes+ Helper T cells in Association with CNS-derived Antigen-presenting Cells. 17th Annual Conference of FOCIS (FOCIS2017), Chicago, 6.14-17, 2017
- 5) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, and Yamamura T : : Sensitization of superior dominant peptide may eradicate multiple sclerosis throughout by sequential induction of stabilized hybrid regulatory T cells with diverse antigen-specificity and tissue-repair capacity. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 9.16-21, 2017
- 6) Ono H, Sato W, Nakamura M, and Yamamura T : Dysregulation of T and B cells in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 9.16-21, 2017
- 7) Kimura K, Hohjoh H, Fukuoka M, Sato W, Takahashi R, and Yamamura T: Suppression of regulatory T cells by exosomes via Let-7i-IGF1R/TGFBR1 axis in multiple sclerosis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 9.16-21, 2017
- 8) Takewaki D, Lin Y, Ono H, Sato W, Kimura Y, Ota M, Sato N, Araki M, Okamoto T, Takahashi Y, and Yamamura T: NINJA; Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis; A Distinctive Subgroup Hidden in the Multiple Sclerosis Population. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, 9.16-21, 2017
- 9) Okamoto T, Lin Y, Araki M, Sato W, Kawazoe T, Wakasugi N, Takewaki D, Takahashi Y, and Yamamura T: Clinical course of multiple sclerosis in Japanese patients treated with glatiramer acetate. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) , Kyoto, 2017/9/16-21
- 10) Mukai T, Okamoto T, Taminato T, Lin Y, Sato W, Araki M, Yamamura T, and Takahashi Y: Neurological adverse events after fingolimod administration in patients with multiple sclerosis. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017), Kyoto, 2017/9/16-21
- 11) Odo T, Araki M, Lin Y, Takahashi Y, and Yamamura T: Potential benefit of continuous immunotherapies for secondary progressive multiple sclerosis. XXIII World Congress of Neurology. September 20, 2017, Kyoto, Japan.
- 12) Lin Y, Massilamany C, Reddy J, and Yamamura T : Sensitization of superior dominant peptide may eradicate relapsing and progressive multiple sclerosis by sequential induction of stabilized antigen-specific hybrid regulatory T cells reactive to disease-associated antigens with tissue-repair capacity ; 33rd European Congress of Treatment and Research

in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Paris, France, 10.25-28, 2017

- 13) Noto D, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Murata M, Saga R, Hirakawa Y, Yamaguchi H, Miyake S, and Yamamura T : Oral administration of iNKT cell ligand OCH induces anti-inflammatory immune responses in healthy human subjects and multiple sclerosis : Results of investigator-initiated, first-in-human phase 1 study. CD1-MR1 meeting, 2017 Napa, CA, USA, 11.3-7, 2017
- 14) Raveney BJE, Sato W, Oki S, and Yamamura T: Characterization of novel Eomes-positive cytotoxic T helper cells in chronic autoimmune CNS inflammation. British Society for Immunology Annual Congress, Brighton, UK, 2017.12.7
- 15) Atsushi Kadowaki, Ryoko Saga, Youwei Lin, Wakiro Sato, Takashi Yamamura: THE REGULATION OF SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS BY GUT MICROBIOTA AND AGE DEPENDENT CCR9+ CD4+ MEMORY T CELLS. XXIII World Congress of Neurology 2017 京都 9. 16-21, 2017
- 16) Araki M, M. Nakamura, W. Sato, Y. Takahashi, and T. Yamamura: Potential benefits of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in multiple sclerosis patients with high plasmablast frequency. Workshop XXIII World Congress of Neurology 京都 20170919

(3) 一般学会

- 1) 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45回日本臨床免疫学会総会、東京、9.28-30,2017
- 2) 竹脇大貴, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 中村雅一, 荒木 学, 岡本智子, 高橋祐二, 木村有喜男, 太田深秀, 佐藤典子, 山村 隆 : 脳, 脊髄MRI で異常を認めない多発性硬化症の特徴. 第45回日本臨床免疫学会総会、東京、9.28-30,2017
- 3) 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 中村雅一, 山村 隆 : 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome : ME/CFS) におけるB細胞異常の解析. 第45回日本臨床免疫学会総会、東京、9.28-30, 2017
- 4) 松岡貴子, 荒木 学, 宮本勝一, 佐藤和貴郎, 楠 進, 山村 隆 : 視神経脊髄炎類縁疾患における抗インターロイキン6受容体抗体トシリズマブの効果は制御性及び自然免疫系リンパ球の変化を伴う. 第45回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9.28, 2017
- 5) 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疾患メカニズム. 学会名 : 第29回日本神経免疫学会学術集会. 札幌, 10.7, 2017
- 6) 荒木 学, 小渡貴司, 林 幼偉, 岡本智子, 佐藤和貴郎, 高橋祐二, 山村 隆: 二次進行型多発性硬化症における継続的免疫治療の有効性について. 第29回日本神経免疫学会学術集会. 2017年10月6日, 札幌
- 7) 岡本智子, 林 幼偉, 荒木 学, 佐藤和貴郎, 高橋祐二, 山村 隆: 多発性硬化症におけるグラチルマア酢酸塩治療に関する検討. 第29回日本神経免疫学会学術集会. 2017年10月6日, 札幌
- 8) 林 幼偉, 山村 隆 : 自己免疫ワクチンによるMS治療 : superior dominant peptide による抗原特異的Tregの組織反応性と組織修復能. 第29回日本神経免疫学会, 札幌, 2017.10/6 ~ 10/7
- 9) 林 幼偉, 坪田佳代子, 佐藤和貴郎, 荒木 学, 岡本 智子, 安田聖一, 山村 隆, 高橋祐二 : 二

次進行型多発性硬化症(SP-MS)に対する複合型免疫療法—血液浄化療法の有用性. 第38回日本アフエレーシス学会、千葉、2017.10/19-21

- 10) Ono H, Sato W, Nakamura M, and Yamamura T: Dysregulated B cells in Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, 第46回日本免疫学会, 仙台, 12,14, 2017
- 11) 木村公俊, 任海千春, 佐藤和貴郎, 大木伸司, 山村 隆: Suppression of regulatory T cells by exosomes via let-7i-IGF1R/TGFBR1 axis in multiple sclerosis. 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12,12, 2017
- 12) Raveney B, Sato W, Oki S, and Yamamura T: Eomes-positive cytotoxic T helper cells: a new pathogenic immune cells subset in secondary progressive multiple sclerosis? 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12,12, 2017
- 13) Zhang C, Raveney B, Tomi C, Oki S, and Yamamura T: Antigen-presenting cells promote Eomes expression in helper T cells through ectopic expression of prolactin under chronic neuroinflammation. 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12,13, 2017
- 14) Lin Y, Yamamura T: Inverse vaccination by superior dominant peptide inhibit the reactivity to disease-associated antigens and promote tissue-repair capacity in stabilized antigen-specific regulatory T cells to control of relapsing and progression of animal model of multiple sclerosis ; 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12,13, 2017
- 15) Tomi C, Raveney B, Zhang C, Yamamura T, and Oki S: Roles of NR4A2 for pathogenic property of autoreactive T helper cells in lupus-prone mice. 第46回日本免疫学会学術集会. 仙台, 12,13, 2017
- 16) Kadowaki A, Saga R, Lin Y, Sato W, and Yamamura T: CCR9⁺ CD4⁺ memory T cells dependent on gut microbiota and age are altered in secondary progressive multiple sclerosis, 第46回日本免疫学会・学術集会. 仙台: 2017/12/12 -12/14
- 17) Shinji Oki: Mechanisms of chronic inflammation in secondary progressive MS. 第29回 日本神経免疫学会・学術集会 札幌 2017. 08. 05-16

(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. 第3回 Sapporo CNS Crosstalk Seminar. 札幌, 4.18, 2017
- 2) 山村 隆: MS 研究の進歩: 腸内細菌, 二次進行型MS, バイオマーカー. 第10回多発性硬化症/視神経脊髄炎講演会. 小平. 国立精神・神経医療研究センター. 4.23, 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. Web 講演会. 小平, 東京, 4.26, 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. 第一回茨城神経内科フォーラム. つくば, 5.10, 2017
- 5) 山村 隆: 筋痛性脳脊髄炎の概要. 民進党障害・難病政策推進議員連盟 勉強会, 東京, 5.11, 2017
- 6) 山村 隆: 多発性硬化症の病態. 早稲田大学大学院理工学研究科電気・情報生命専攻「神経科学の最前線」, 東京, 5.30, 2017
- 7) 山村 隆: 多発性硬化症の個別化医療と基礎研究. 全国多発性硬化症友の会 医療講演会. 東京, 6.10, 2017

- 8) 山村 隆：医療相談会．全国多発性硬化症友の会 医療講演会．東京，6.10, 2017
- 9) 山村 隆：多発性硬化症研究の治療法開発における動物モデルの貢献．特別セミナー．公益財団法人実験動物中央研究所．川崎，6.20, 2017
- 10) 山村 隆：多発性硬化症の免疫病態：トランスレーション研究の進歩．第六回東京西部神経免疫研究会．立川，7.3, 2017
- 11) 山村 隆：MS の病態と最新の治療法．第5回四国MS セミナー．徳島大学．徳島，7.14, 2017
- 12) 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，7.18, 2017
- 13) 山村 隆：Opening remarks. 第4回MS サマーカレッジ．神戸．8.5, 2017
- 14) 山村 隆：ガイダンス．Multiple Sclerosis Interactive Discussion Meeting．東京台場．8.24, 2017
- 15) 山村 隆：多発性硬化症のunmet needs とtranslational research. 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターにおける研究活動．第37回ヒューマンサイエンス基礎研究講演会．小平，9.12, 2017
- 16) 山村 隆：多発性硬化症の病態解析から将来を推測する．第3回Kyoto Neurology Forum，京都，9.30, 2017
- 17) 山村 隆：MS・NMO: 最近の話題．第11回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会．小平，12.10, 2017
- 18) 山村 隆：多発性硬化症の診療と研究．最近の話題．第6回Kyoto Young Kamogawa Conference．京都．1.19, 2018
- 19) 山村 隆：筋痛性脳脊髄炎．公明党厚生労働部会．東京，2018.3.8
- 20) Shinji Oki:Mechanisms of chronic inflammation in secondary progressive MS
The 4th MS summer collage, 神戸，8.5-6, 2017
- 21) 大木伸司:多発性硬化症の多様性とヘルパー T細胞．都医学研セミナー，東京，3.7, 2018
- 22) 大木伸司:多発性硬化症の多様性とヘルパー T細胞．東北大学薬学部セミナー，仙台，12.12, 2017
- 23) 竹脇大貴, 林 幼偉, 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 木村有喜男, 太田深秀, 佐藤典子, 荒木学, 岡本智子, 高橋祐二, 山村隆: NINJA; Normal-appearing Imaging, Neuroimmunologically Justified, Autoimmune-mediated encephalomyelitis; a Distinctive New Subgroup Hidden in Multiple Sclerosis, Sendai Conference 2017, 仙台,7.8, 2017
- 24) 竹脇大貴, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 小野紘彦, 荒木 学, 岡本智子, 高橋祐二, 山村 隆: A case of multiple sclerosis with objective clinical evidence but without abnormalities on conventional brain and spinal cord MRI, The 4th MS Summer College in Kobe, 神戸，8.5-6, 2017
- 25) 佐藤和貴郎：医師主導治験・バイオバンク・レジストリー 第11回多発性硬化症／視神経脊髄炎講演・個別相談会．小平．4.23, 2017
- 26) 佐藤和貴郎：医師主導治験・バイオバンク 第12回多発性硬化症／視神経脊髄炎講演・個別相談会．小平．12.10, 2017
- 27) 佐藤和貴郎：多発性硬化症診療へのヒト免疫学からのアプローチ，Web 講演会，東京，1.11, 2018
- 28) 林 幼偉：モーニングセミナー．多発性硬化症・視神経脊髄炎の治療における血液浄化療法の有用性と意義；第29回日本神経免疫学会，札幌，10/6-10/7, 2017

- 29) 林 幼偉：多発性硬化症（MS）/ 視神経脊髄炎（NMO）難治例に対する治療～血液浄化療法～；第10回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会，東京，2017.4.23, 2017
- 30) 林 幼偉：多発性硬化症（MS）/ 視神経脊髄炎（NMO）の治療～血液浄化療法～第11回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会，東京，12.10, 2017
- 31) 木村公俊：MS とエクソソーム. 第11回多発性硬化症・視神経脊髄炎講演会. 小平，12.4, 2017
- 32) 荒木 学, 林 幼偉, 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 山村 隆：慢性疼痛に血液浄化療法が奏功した関節型エーラス・ダンロス症候群の2例. The 4th MS Summer College 神戸 2017. 08. 05-06
- 33) Ben Raveney: Role of NR4A2 and Eomes in acute and chronic autoimmune neuroinflammation. University of Bristol, UK 2017. 12. 1
- 34) Ben Raveney: Identification of novel pathogenic factors in acute and chronic autoimmune neuroinflammation. The University of Nottingham, UK 2017. 12. 4

3. 班会議発表

- 1) 金澤智美, 佐藤和貴郎, 大木伸司, 岡本智子, 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Eomes 陽性Th 細胞の検討 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，東京，11.30, 2017
- 2) 小野紘彦, 佐藤和貴郎, 山村 隆：慢性疲労症候群（ME/CFS）における末梢血T・B リンパ球の検討 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，東京，11.30, 2017
- 3) 木村有喜男, 太田深秀, 佐藤和貴郎, 山村 隆, 佐藤典子：拡散尖度画像（diffusional kurtosis imaging：DKI）およびNODDI(neurite orientation dispersion and density imaging) 解析を用いた慢性疲労症候群の脳画像解析：preliminary study. 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，東京，11.30, 2017
- 4) 木村公俊, 北條浩彦, 山村隆：多発性硬化症におけるエクソソームと内在miRNA に関する研究. 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. 東京，11.30, 2017
- 5) 木村公俊, 北條浩彦, 山村隆：多発性硬化症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. 東京，1.10, 2018
- 6) 佐藤和貴郎：糖脂質医薬 OCH の医師主導治験：フェーズ1 試験結果について. 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，東京，1.10, 2018
大木伸司：二次進行型多発性硬化症における異所性プロラクチンの意義. 難治性疾患実用化研究事業「二次進行型MS の画期的な新規治療の開発に関する研究」，東京，1.18, 2018
- 7) 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：糖脂質医薬 OCH の医師主導治験：フェーズ1 試験結果について 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOL の検証研究班合同班会議. 東京，1.18, 2018
- 8) 大木伸司：二次進行型MS の病態形成における異所性プロラクチンの意義 難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験」，2018年1月10日，東京，1.10, 2018
- 9) 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

V. 競争的研究資金獲得状況／受賞

平成29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～H29.9.30）
- 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）「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」 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）
- 科学研究費助成事業基盤研究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）
- 科学研究費助成事業若手研究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）
- 科学研究費助成事業若手研究B「Role of NR4A2 in pathogenic Th cells in autoimmune diseases」 Raveney Benjamin(代表)
- 公益信託加藤記念難病研究助成基金 助成金
「中枢神経系の慢性自己免疫疾患の新規動物モデルを用いた病原性Eomes 陽性CD4陽性T細胞の解析」 Ben Raveney（代表）
- 認定特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会調査研究助成
「MRI正常／中枢神経脱髄性疾患の本態解明」 竹脇（代表）

受賞（学会賞など）

木村公俊

FOCIS annual meeting 2017, Chicago. Travel Award

Suppression of Regulatory T Cells by Exosomes in Multiple Sclerosis

木村公俊

第45回日本臨床免疫学会 研究奨励賞

Ben Raveney

第46回日本免疫学会学術集会 ベストプレゼンテーション賞

Ben Raveney

公益信託加藤記念難病研究助成基金 助成金

中枢神経系の慢性自己免疫疾患の新規動物モデルを用いた病原性Eomes陽性CD4陽性T細胞の解析

竹脇大貴

2017年度 The 4th MS Summer College 学術委員会委員長賞

[A case of multiple sclerosis with objective clinical evidence but without abnormalities on conventional brain and spinal cord MRI]

竹脇大貴

2017年度 日本多発性硬化症協会調査研究助成

[MRI正常/中枢神経脱髄性疾患の本態解明]

Atsushi Kadowaki, Ryoko Saga, Youwei Lin, Wakiro Sato, Takashi Yamamura: 神経免疫学会創世賞優秀賞口演: Thinking About the Key Cells That Link Gut Environment to Multiple Sclerosis.
第29回日本神経免疫学会学術集会 札幌 2017. 10. 06-12

特許・出願・権利化

- 1) 大木伸司, 山村 隆: 進行性多発性硬化症抑制剤. 2017/11/28 PCT/JP2017/042629
- 2) 山村隆, 能登大介, 三宅幸子: GM-CSF 産生 T 細胞発現抑制剤, 及びTH1/TH2 免疫バランス調整剤. 2017/08/16 特願 2017-157171
- 3) 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 から日米欧に移行中
- 4) 山村 隆 他 2 名: 糖脂質誘導体及びその製造法並びにそれらの合成中間体及びその製造法. 2004/02/13 欧州 11160814.7 (権利化)
- 5) 山村 隆, 能登大介, 三宅幸子: GM-CSF 産生 T 細胞発現抑制剤, 及びTH1/TH2 免疫バランス調整剤. 2017/08/16 特願 2014-099587 (権利化)

1 1. 神経薬理研究部

I. 研究部の概要

本年度の神経薬理研究部は、機能性RNA分子を基盤とする神経変性疾患、筋疾患の病態解析、そしてその知見に基づく治療応用を目指した研究を行った。

[研究体制]

(室長)	北條浩彦
(流動研究員)	清水英雄
(科研費研究員)	福岡聖之
(科研費研究補助員)	鈴木恵里

II. 研究活動及び研究紹介

1. 哺乳動物機能性RNAに関する基礎と応用研究

様々な生命機能や生命反応に関わる機能性RNA分子を解析し、その知見を基に、有望な機能性RNA分子を疾患の治療や予防に利用・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）の研究課題に関連して、筋分化・筋再生に関わる機能性RNA、マイクロRNA（miRNA）の作用機序の解明と、神経変性疾患に対する新しい治療アプローチとなるmiRNA補充療法に関する研究を実施した。さらに、近年注目されている血液中のCell-free 核酸（cf-核酸）そしてそれを包含する小胞、エクソソームについての研究も推進し、神経免疫疾患と関連するcf-核酸や老化に伴って変化するcf-核酸の解析も行った。

III. 社会活動

1. 羊土社「実験医学」のアドバイザー（北條浩彦）
2. 東京大学非常勤講師（北條浩彦）
3. 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) Fukuoka M., Takahashi M., Fujita H., Chiyo T., Popiel A., Watanabe S., Furuya H., Murata M., Wada K., Okada T., Nagai Y., and Hohjoh H.: Supplemental treatment for Huntington's disease with miR-132 that is deficient in Huntington's disease brain. *Mol Ther Nucleic Acids*, 11: 79-90, 2018.
- 2) Kimura K., Hohjoh H., and Yamamura T: The role for exosomal microRNAs in disruption of regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *J Exp Neurosci*, 12: 1179069518764892, 2018.
- 3) Kimura K., Hohjoh H., Fukuoka M., Sato W., Oki S., Tomi C., Yamaguchi H., Kondo T., Takahashi R., and Yamamura T: Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via *let-7i* in multiple sclerosis. *Nature Communications*, 9: 17, 2018.

(2) 総説

- 1) 北條浩彦: 機能性RNAを用いた新しい神経変性疾患治療法の研究開発. 全国脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)友の会ニュース 230:12-15, 2017.

(3) 著書

- 1) Fukuoka M., and Hohjoh H.: Comprehensive measurement of gene silencing involving endogenous microRNAs in mammalian cells. In MicroRNA Protocols. Methods Mol Biol, 1733: 181-192, 2018.

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム等

教育セミナー

- 1) 北條浩彦: 機能性RNAの医療応用の可能性. 第4回神経内科教育講演, 高知医療再生機構平成29年度専門医等養成支援事業, 高知, 2.22.2018.

(2) 国際学会

- 1) Fukuoka M., Takahashi M., Fujita H., Chiyo T., Popiel HA., Watanabe S., Furuya H., Murata M., Wada K., Okada T., Nagai Y., and Hohjoh H.: Supplemental treatment for Huntington disease (HD) with miR-132 that is deficient in HD brain (selected as a Reviewers' Choice Abstract). 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Orlando, FL, USA, 10. 18, 2017.

(3) 一般学会

- 1) 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: 若齢マウス高発現miRNAがマウス筋芽細胞に与える筋分化誘導効果. 第40回日本分子生物学会年会(生命科学系学会合同年次大会), 神戸, 12. 6. 2017.
- 2) 北條浩彦, 福岡聖之, 高橋理貴, 藤田寛美, 千代智子, ポピエル明子, 渡邊莊子, 古谷博和, 村田美穂, 和田圭司, 岡田尚巳, 永井義隆: ハンチントン病の脳内で不足しているマイクロRNAを用いた補充療法. 神戸, 11.16.2017.
- 3) 北條浩彦, 福岡聖之, 善岡克次: 早期薬剤耐性獲得に関わるシグナル伝達経路と遺伝子発現の解析. H29年度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, 10.26.2017.
- 4) 福岡聖之, 伊藤尚樹, 武田伸一, 北條浩彦: 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筋分化誘導性miRNAに関する研究. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 08.04.2017.

(4) その他

- 1) 北條浩彦, 関口正幸, 古谷博和: 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. 2017年度AMED合同成果報告会, 横浜, 2.9.2018.
- 2) 山村隆, 大木伸司, 佐藤和貴朗, 中村治雅, 三宅幸子, 田中義正, 北條浩彦, 服部正平, 張農陽: 病原性Th細胞の生成阻害によるSPMS制御法の開発. 2017年度AMED合同成果報告会, 横浜,

2.9.2018.

- 3) 山村隆, 三宅幸子, 佐藤和貴朗, 大木伸司, 門脇淳, 北條浩彦, 中島一郎: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-神経系相互関連の研究. 2017年度AMED 合同成果報告会, 横浜, 2.9.2018.

3. 班会議発表

- 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-若齢マウス高発現miRNA のマウス筋芽細胞等を与える筋分化・再生効果-. 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29年度班会議, 東京, 12.5.2017.
- 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と内在miRNA 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29年度班会議, 東京, 11.30.2017.

特許

PCT出願番号:PCT/JP2017/037120

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:2017年10月13日

V. 競争的研究費獲得状況

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 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)

公益財団法人三井住友海上福祉財団「老化に伴う筋肉量低下を遅延・阻止させる機能性RNA を用いた新規治療薬の開発」北條浩彦(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) 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., Sci Transl Med. in press). 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 (株) が開始している。一方、米国では、日本新薬 (株) 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、九州大学医学部との連携により、大学院生 3 名および大学生 1 名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。さらに、アルバータ大学の Kenji Rowel Q. Lim (2017 年 5 月 26 日～2 週間)、パリ第 6 大学の修士課程学生 Matthias Blanc (2018 年 1 月～現在)、エジプトから神経内科医師の Ahmed Elhussieny Ali Mohamed (2018 年 1 月～現在) を研究室に受け入れ共同研究を進めている。さらに青木室長は、Matthew Wood 教授らとともにオックスフォード大学で日英合同セミナーを主催し (2017 年 6 月 20 日)、当センターに Kevin Talbot 教授を迎え国際セミナーを開催した (2017 年 9 月 14 日)。これらのことは、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, 本橋裕子
(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, 岡田尚巳, 永田哲也, 齊藤崇, 鈴木喜晴, 谷端淳, 本橋紀夫 (29.6.1 ～), 稲田全規 (29.12.1 ～)
(訪 問 研 究 員)	
(流 動 研 究 員)	倉岡睦季, 竹村英子, 宮武正太 (～ 29.4.30), 原裕子 (29.6.1 ～)
(科 研 費 研 究 員)	増田智 (～ 29.7.23), 滝澤歩武, 湯野栄子, 原裕子 (～ 29.5.31), 宮武正太 (29.5.1 ～), TSOUMPRA MARIA (29.11.1 ～)
(科研費研究補助員)	溝部吉高, 瀬戸美也子 (29.7.1 ～)
(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, 権田安則
(外 来 研 究 補 助 員)	星野久美
(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, 喜納裕美, 岡田浩典, 笠原優子, 細川元靖, 植田亮, 寺本奈保美 (29.5.9 ~), 野上健一郎 (29.11.1 ~), Ahmed Elhussieny Ali Mohamed (30.1.1 ~), Matthias BLANC (30.1.1 ~), Kenji Rowel Q. Lim (29.5.26 ~ 6.8) (以上, 研究生), 新井杏奈 (29.6.26 ~ 7.24), 末廣かれん (29.6.26 ~ 7.24), 濱村優佳里 (29.6.26 ~ 7.24), 大野 泰輔 (29.10.1 ~) (以上, 研究見習生)

II. 研究活動及び研究紹介

遺伝性神経・筋疾患に対する治療法の開発

(1) エクソン・スキップ治療

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. 2017;140:887-897.)。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成果を論文報告した (Sci Transl Med. in press)。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)。本研究と関連し、オックスフォード大学 Wood 教授らと共同研究契約を締結した。AMED の「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」(17ek0109154h0003, 期間 2015-2017 年) については全てのマイルストーンを予定通り達成し、AMED パンフレットの成果事例に取り上げられた。

トランスレーショナル研究成果：

日本新薬 (株) 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 29 年度中に 16 名への投与を完了した。さらに平成 28 年 3 月に米国第 II 相臨床試験を開始した。治験薬投与検体の解析技術について、遺伝子疾患治療研究部から日本新薬 (株) に技術移転した。

(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。この過程で、鈴木室長と竹村研究員らは iPS 細胞を浮遊培養により大量増殖させ、移植可能な筋系細胞に分化させる手法を確立した (Sci Rep. 2018, in press)。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、論文報告

した (Ito et al., Sci Rep. 2017;7:8097.).

(3) 筋ジストロフィー犬(筋ジス犬)を用いた病態研究

アルバータ大学横田研究室と共同で、ペプチド付加モルフォリノ核酸による経静脈全身投与により筋ジストロフィー犬の心筋障害が改善し得ることを実証し、成果を論文報告した (Proc Natl Acad Sci U S A.,114:4213-4218,2017). 倉岡研究員は、筋ジス犬を対象に加速度計を用いた運動機能評価に関する研究を実施し、現在論文を作成中である。

(4) 低負荷運動のジストロフィン欠損筋に対する影響

Hyzewicz 研究員らは 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、新たな創薬標的を明らかにすることができた (Hyzewicz et al., Am J Pathol. 2017 ;187:1147-1161).

(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

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 (Tanihata et al., 論文投稿中)。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、青木室長や今村室長らは、in vivo 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た。

Ⅲ. 社会的活動

1) 行政等への貢献

- ・ 武田伸一: 筋ジス治療薬開発 人工核酸によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の開発. 第18回健康・医療戦略推進本部20170614, 東京都千代田区, 総理大臣官邸

2) 市民社会への貢献

- ・ 青木吉嗣: 筋ジストロフィーに対する新しい治療法の開発—デュシェンヌ型を中心に—. 第14回筋ジストロフィー市民公開講座, 東京都小平市, 国立・精神医療研究センター, 20170708
- ・ 青木吉嗣: 難病, 希少疾患の臨床開発における昨今の動向と, 革新的治療法開発. 第4回NCNPメディア塾, 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター), 20170825
- ・ 鈴木友子: 「筋ジストロフィー研究の成果」筋ジストロフィー協会全国大会. 東京都, 20170520

3) 専門教育への貢献

- ・ 倉岡睦季: 新規アウトカム・メジャーを目指したイヌ筋ジストロフィーモデルの病態評価研究. 日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科獣医学専攻博士課程特別講義, 20170518, 東京都武蔵野市, 日本獣医生命科学大学
- ・ 青木吉嗣: C9ORF72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Aoki Y: University of Alberta School Special Seminar, 20170515, Edmonton, Canada
- ・ 青木吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases, part I and II, 20171014, 東京都新宿区, 早稲田大学理工学部
- ・ 青木吉嗣: Targeting RNA to treat neuromuscular diseases, part III, 20171021, 東京都新宿

区, 早稲田大学理工学部

- ・ 青木吉嗣: 筋収縮機構と遺伝性筋疾患: 東京農工大学脳神経科学講義シリーズ (3限, 4限) 20170531, 東京都小金井市, 東京農工大学
- ・ 青木吉嗣: 遺伝性神経・筋疾患の新規病態解明に基づいたRNA 治療薬開発. 東京農工大学工学研究院生命工学セミナー, 20171020, 東京都小金井市, 東京農工大学
- ・ 青木吉嗣: 神経筋疾患に対する核酸医薬開発. 第47回 (2017) 新潟神経学夏期セミナー 20170727-29 (発表日7.29), 新潟市, 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター
- ・ 青木吉嗣: メロシン欠損型先天性筋ジストロフィーを対象にした筋指向性A2G80ペプチド付加モルフォリノ核酸の開発. 東京都八王子市 (東京薬科大学薬学部) にて講演, 201711-29, 東京都八王子市 (東京薬科大学薬学部)
- ・ 滝澤歩武, 倉岡睦季, 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規エクソンスキップ薬の開発. 第13回国立精神・神経医療研究センター 神経内科短期臨床研修セミナー, 20170718, 東京都小平市, 国立精神・神経医療研究センター

IV. 研究業績

A. 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) Echigoya Y, Nakamura A, Nagata T, Urasawa N, Lim KR, Trieu N, Panesar D, Kuraoka M, Moulton HM, Saito T, Aoki Y, Iversen P, Sazani P, Kole R, Maruyama R, Partridge T, Takeda S, Yokota T: Effects of systemic multiexon skipping with peptide-conjugated morpholinos in the heart of a dog model of Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 114 (16): 4213-4218, 2017
- 3) Ito N, Kii I, Shimizu N, Tanaka H, Takeda S: Direct reprogramming of fibroblasts into skeletal muscle progenitor cells by transcription factors enriched in undifferentiated subpopulation of satellite cells. *Sci Rep.*, 7 (8097), 2017
- 4) Wada E, Tanihata J, Iwamura A, Takeda S, Hayashi YK, Matsuda R: Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. *Skelet Muscle.*, 7 (1), 2017
- 5) Echigoya Y, Lim KRQ, Trieu N, Bao B, Miskew Nichols B, Vila MC, Novak JS, Hara Y, Lee J, Touznik A, Mamchaoui K, Aoki Y, Takeda S, Nagaraju K, Mouly V, Maruyama R, Duddy W, Yokota T: Quantitative Antisense Screening and Optimization for Exon 51 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Ther.*, 25 (11): 2561-2572, 2017
- 6) Tailhades J, Takizawa H, Gait MJ, Wellings DA, Wade JD, Aoki Y, Shabanpoor F: Solid-Phase Synthesis of Difficult Purine-Rich PNAs through Selective Hmb Incorporation: Application to the Total Synthesis of Cell Penetrating Peptide-PNAs. *Front Chem.*, 5 (81), 2017
- 7) Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, Maruo K, Rodger S, Kirschner J, Kubota T, Kimura E, Takeda S, Gramsch K, Vry J, Bushby K, Lochmüller H, Wada K, Nakamura H: A

comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: implications of early diagnosis. *Neuromuscul Disord.*, 27 (10): 894-904, 2017

- 8) Yoshizawa T, Mizumoto S, Takahashi Y, Shimada S, Sugahara K, Nakayama J, Takeda S, Nomura Y, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Matsumoto K, Yamada S, Kosho T: Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency. *Glycobiology.*, 28 (2): 80-89, 2018
- 9) Moore UR, Jacobs M, Fernandez-Torron R, Jang J, James MK, Mayhew A, Rufibach L, Mittal P, Eagle M, Cnaan A, Carlier PG, Blamire A, Hilsden H, Lochmüller H, Grieben U, Spuler S, Tesi Rocha C, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Harms M, Pestronk A, Krause S, Schreiber-Katz O, Walter MC, Paradas C, Hogrel JY, Stojkovic T, Takeda S, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Sparks S, Diaz-Manera J, Bello L, Semplicini C, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V: Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 [Epub ahead of print]
- 10) Aoki Y, Manzano R, Lee Y, Dafinca R, Aoki M, Douglas AG, Varela MA Sathyaprakash C, Scaber J, Barbagallo P, Vader P, Mäger I, Ezzat K, Turner MR, Ito N, Gasco S, Ohbayashi N, El Andaloussi S, Takeda S, Fukuda M, Talbot K, Wood MJ: C9orf72 and RAB7L1 regulate vesicle trafficking in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Brain.*, 140 (4): 887-897, 2017

(2) 著書

- 1) 溝部吉高, 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療. 神経疾患治療ストラテジー, 既存の治療・新規治療・今後の治療と考え方, 株式会社中山書店, 東京, 356-361, 2017 ISBN978-4-521-74543-5
- 2) 滝澤歩武, 青木吉嗣, 武田伸一: アンチセンス核酸医薬の特徴と研究動向と安全性評価, 核酸医薬品における開発の現状と安全性評価. 先端治療技術の実用化と開発戦略 (核酸医薬, 免疫療法, 遺伝子治療, 細胞医薬品), 株式会社技術情報協会, 東京, 28-35, 2017 ISBN978-4-86104-650-6
- 3) 青木吉嗣: Matthew J. A. Wood 難病を制す核酸医薬研究の雄. 実験医学, 羊土社, 東京, 1518-1521, 2017
- 4) Miyatake, S. Mizobe, Y. Takizawa, H. Hara, Y. Yokota, T. Takeda, S. Aoki, Y.: Exon Skipping Therapy Using Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers in the mdx52 Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *Methods in molecular biology*, 123-141, 2017

(3) 総説

- 1) 柴崎浩之, 倉岡睦季, 武田伸一: Duchenne型筋ジストロフィーに対する新たな治療・バイオマーカー開発の展望. 脊椎脊髄ジャーナル, 30 (5): 563-568, 2017
- 2) Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Skeletal muscle generated from induced pluripotent stem cells - induction and application. *World J Stem Cells.*, 9 (6): 89-97, 2017

- 3) 竹村英子, 鈴木友子, 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 化学工業, 68 (7): 19-23, 2017
- 4) 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーの新規核酸医薬品開発をめざしてーエクソン 53 スキップ薬開発の現状ー. 難病研究 up-to-date- 臨床病態解析と新たな診断・治療法開発を目指して -. 遺伝子医学MOOK, 32: 168-174, 2017
- 5) 谷端淳, 武田伸一: 骨格筋内の遺伝子調節を介した全身のエネルギー代謝制御機構. CLINICAL CALCIUM, 28 (1): 23-29, 2018
- 6) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィー. 神経・筋幹細胞による研究. CLINICAL NEUROSCIENCE, 36 (3): 351-355, 2018
- 7) 松村剛, 武田伸一: 巻頭言. 特集 筋ジストロフィーに対する治療開発の現状. 難病と在宅ケア, 23 (12): 5-5, 2018
- 8) 青木吉嗣, 武田伸一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療法. 難病と在宅ケア, 23 (12): 6-9, 2018
- 9) 青木吉嗣: 私のメンター Matthew J.A. Wood. 難病を制す核酸医薬研究の雄. 実験医学. 羊土社, 東京, 2017年6月号, pp1518-1521, 2017.
- 10) 青木吉嗣: 別冊・医学のあゆみ. 筋ジストロフィー・筋疾患. 最近の進歩2017. 医歯薬出版株式会社, 東京, pp5-10, 2017.
- 11) 滝澤歩武, 青木吉嗣: 筋ジストロフィー. 神経疾患最新の治療2018-2020. 南江堂, 東京, pp289-292, 2017.
- 12) Miyagoe-Suzuki Y, Asakura A, Suzuki M. Skeletal Muscle Cells Generated from Pluripotent Stem Cells. Stem Cells Int. 2017:7824614.

(4) 特許・出願

- 1) 武田伸一, 倉岡睦季, 足立隆弘: 加速度を用いた筋ジストロフィー診断. 特願 2 0 1 7 - 1 7 3 9 7 1 号. 20170911.
- 2) 青木吉嗣, 武田伸一: ANTISENSE NUCLEIC ACID. PCT/JP2016077305 (38ヶ国で特許 取得)

(5) その他

B. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) 武田伸一: 特別講演 筋ジストロフィーに対する治療研究を中心とした筋研究の最前線. 第52回日本理学療法学会大会. 千葉市美浜区: 20170513
- 2) 武田伸一: 最近の筋研究の進歩. 第35回日本骨代謝学会学術集会. 福岡市: 20170728
- 3) 青木吉嗣: 神経・筋疾患を対象にした核酸医薬研究の現状と課題. 日本核酸医薬学会第3回年会. 札幌市: 20170713
- 4) 内田貴之, 真板綾子, 中尾玲子, 小林剛, 東谷篤志, 石原直忠, 武田伸一, 曾我部正博, 二川健: 無重力ストレスによる筋萎縮における酸化ストレスの重要性. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療. 日本人類遺伝学会第62回大会. 兵庫県神戸市 (神戸国際会議場): 20171118

- 6) 武田伸一: 筋ジストロフィーの遺伝子治療. 第35回日本神経治療学会総会. 埼玉県さいたま市 (ソニックシティ大宮): 20171117
- 7) 武田伸一: 難治性筋疾患に対する幹細胞移植再生治療法の開発. 第17回日本再生医療学会総会. 神奈川県横浜市 (パシフィコ横浜): 20180321
- 8) Aoki Y: Development of oligonucleotides-based therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Japan (International Conference Center): 20170919
- 9) 青木吉嗣: 筋ジストロフィーの治療薬開発. 第37回 ヒューマンサイエンス基礎研究講習会「国立精神・神経医療研究センターにおける研究活動」—神経, 精神, 筋肉等の難治性疾患の克服に向けて—. 東京都小平市: 20170912
- 10) 青木吉嗣: アンチセンス核酸の自発的ナノ粒子形成とスカベンジャー受容体クラスA1に着目したアクティブターゲティングDDS開発に向けて. 遺伝子・デリバリー研究会第17回夏期セミナー. 静岡県熱海市: 20170903
- 11) 青木吉嗣: 遺伝性神経・筋疾患の核酸医薬品開発. 第3回革新的バイオ研究開発シンポジウム基調講演. 大阪府豊中市 (千里ライフサイエンスセンター): 20180220
- 12) 中田智史, 町田修一, 鈴木友子, 平澤 (有川) 恵理: nNOS 局在変化を介した骨格筋萎縮における基底膜分子パールカンの役割. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市, 国立精神・神経医療研究センター: 20170804
- 13) 鈴木友子: 「多能性幹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」シンポジウム 15「骨格筋維持・再生メカニズムの解明と筋疾患に対する再生医療への応用」第17回日本再生医療学会総会. 神奈川県横浜市: 20180321

(2) 国際学会

- 1) Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Hayashita-Kinoh H, Imagawa K, Hirato T, Takeda S, Okada T: Safe and effective cell therapy using dental pulp stromal cells for Duchenne muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 20th Annual meeting. Washington DC, USA: 20170511
- 2) Aoki Y, Rocha C, Miyatake S, Takeda S, Wood M, Andaloussi S: Nucleolin negatively regulates cellular uptake of phosphorothioate-modified splice-switching oligonucleotides and splicing efficiency in a variety of cells. American society of gene & cell therapy 21th Annual meeting. Washington DC, USA: 20170510
- 3) Maruyama R, Echigoya Y, Nakamura A, Lim KRQ, Kuraoka M, Moulton HM, Aoki Y, Iversen P, Partridge T, Takeda S, Yokota T: Systemic injections of peptide-conjugated morpholinos improve cardiac symptoms of a dog model of duchenne muscular dystrophy. American society of gene & cell therapy 21th Annual meeting. Washington DC, USA: 20170510
- 4) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Okada H, Imagawa K, Hirato T, Takeda S, Okada T: rAAV-microdystrophin transduction with MSCs pre-treatment of canine x-linked muscular dystrophy improved transgene expression and their DMD phenotype. American society of gene & cell therapy 21th Annual meeting. Washington DC, USA: 20170510

- 5) Miyagoe-Suzuki Y, Masuda S, Narita A, Sakai-Takemura F, Suzuki M, Takeda S: Robust derivation of transplantable skeletal muscle progenitor cells from human induced pluripotent stem (iPS) cells using a stirring bioreactor. International Society for Stem Cell Research Annual meeting (ISSCR2017). Boston, MA, USA: 20170616
 - 6) Miyatake S, Takeda S, Aoki Y: Scavenger receptor class A1 mediates physiological uptake of morpholino oligomer with negative zeta potential into dystrophic skeletal muscles. 13th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society. Bordeaux, France: 20170924
 - 7) Sato M, Miyazaki D, Shiba Y, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S, Nakamura A: The exon 45 skipping therapy of induced pluripotent stem cells derived cardiomyocyte from the DMD patient with exon 46-55 deletion. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Japan: 20170920
 - 8) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Tanihata J, Mizobe Y, Saito T, Takeda S, Aoki Y: Functional analysis of MYOD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual and patients with Duchenne muscular dystrophy. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Japan: 20170919
 - 9) Miyazaki D, Sato M, Shiba Y, Echigoya Y, Yokota T, Aoki Y, Takeda S, Nakamura A: Dystrophin-deficient cardiomyocyte derived from Duchenne muscular dystrophy specific induced pluripotent stem cells carrying the deletion of exon 46-55 in DMD gene. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Japan: 20170919
 - 10) Kimura E, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, Ishiyama A, Nakamura H, Wu S, Komaki H, Matsumura T, Aoki M, Nishino I, Takeda S: Current status of national neuromuscular patient registries in Japan: Remudy. The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Japan: 20170918
 - 11) Imamura M, Inoue Y.U, Inoue T, Takeda S: Generation of mouse models for muscular dystrophic chicken by CRISPR/Cas9-mediated genome editing. ASCB | EMBO 2017 Meeting. Philadelphia, PA, USA (Pennsylvania Convention Center): 20171204
- (3) 一般学会
- 1) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Okada H, Imagawa K, Hirato T, Takeda S, Okada T: Systemic rAAV-microdystrophin transduction with MSCs pre-treatment of canine X-linked muscular dystrophy improved transgene expression and their DMD phenotype. The 23rd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. Okayama: 20170720
 - 2) Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Kinoh H, Imagawa K, Hirato T, Takeda S, Okada T: Dental pulp-derived cell therapy for Duchenne muscular dystrophy facilitates functional recovery. The 23rd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. Okayama: 20170720
 - 3) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin JH, Okada T, Takeda S: rAAV8/9-Mediated gene therapy for muscular dystrophy; tacrolimus ameliorates immunoresponce in normal

- primates. The 23rd Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy. Okayama: 20170720
- 4) 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3回Neo Vitamin D Workshop 学術集会. 東京都千代田区: 20170825
 - 5) 溝部吉高, 原裕子, 滝澤歩武, 宮武正太, 越後谷裕介, 横田俊文, 武田伸一, 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するマルチ・エクソン・スキップ治療法の意義と展望. 第3回Neo Vitamin D Workshop 学術集会. 東京都千代田区, 海運クラブ: 20170825
 - 6) 柴崎浩之, 倉岡睦季, 松坂恭成, 谷端淳, 内海文彰, 田沼靖一, 今村道博, 武田伸一: 筋ジストロフィーイヌモデルを用いた血清microRNAの解析. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 7) 平田悠, 野村和弘, 千賀陽子, 今村道博, 武田伸一, 岡田裕子, 細岡哲也, 小川渉: 高血糖はWWP1/KLF15経路を介して筋萎縮を促進する. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804 - 20170805 発表日8.4ポスター, 8.5口頭発表, 日本筋学会第3回学術集会 Student's Award最優秀賞受賞
 - 8) 松坂恭成, 谷端淳, 大島淑子, 山田大輔, 関口正幸, 宮武正太, 青木吉嗣, 井上一上野由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: DMDモデルマウスにおけるSmpd3遺伝子機能欠損による骨格筋再生効果および情動行動への影響. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 9) 宮崎大吾, 佐藤充人, 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細胞由来心筋細胞の作成と網羅的遺伝子発現解析. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 10) 今村道博, 井上一上野由紀子, 井上高良, 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と病態の解析. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 11) 竹村英子, 増田智, 渡辺喜晴, 成田麻子, 鈴木友子, 武田伸一: 沿軸中胚葉誘導を行うことでEZ sphere法によるヒトIPS細胞からの骨格筋分化誘導が安定化する. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 12) 滝澤歩武, 原裕子, 宮武正太, 谷端淳, 溝部吉高, 渡邊健太, 富成司, 齊藤崇, 稲田全規, 西野一三, 武田伸一, 青木吉嗣: Establishment of MYOD-transduced fibroblasts and urine-derived cells from healthy individual. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 13) 北澤萌恵, 林晋一郎, 今村道博, 大石由美子, 武田伸一, 金児一石野知子, 石野史敏: Peg11/Rtl1は真獣類の胎児期の筋発生に重要である. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 14) 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. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 15) 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発現解析から見出された筋分化誘導性miRNAに関する研究. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
 - 16) 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. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804

- 17) 大塚喜久, 金川基, 千代智子, 小林千浩, 岡田尚巳, 武田伸一, 戸田達史: ジストログリカノパチーに対するLARGE遺伝子治療. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 18) 宮武正太, 原裕子, 溝部吉高, 滝澤歩武, 武田伸一, 青木吉嗣: 負のゼータ電位をもつモルフォリノ核酸はスカベンジャー受容体クラスA1を通して骨格筋細胞に取り込まれる. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 19) 渡邊健太, 平田美智子, 宮武正太, 滝澤歩武, 青木吉嗣, 武田伸一, 宮浦千里, 稲田全規: モルフォリノ人工核酸の筋管内動態とその高感度検出. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 20) 原裕子, 永田哲也, 井上—上野由紀子, 宮武正太, 滝澤歩武, 溝部吉高, 倉岡睦季, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬の網羅的スクリーニングを可能にするEGFP- レポーターアッセイ系の開発. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 21) 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 加藤直広, 木村円, 青木吉嗣, 柴崎浩之, 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. 日本筋学会第3回学術集会. 東京都小平市: 20170804
- 22) 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 加藤直広, 木村円, 青木吉嗣, 柴崎浩之, 邢明彦, 武田伸一: 加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. 第160回日本獣医学会学術集会. 鹿児島県鹿児島市: 20170914
- 23) 越後谷裕介, 中村昭則, 永田哲也, 浦澤延幸, R. Lim Kenji, Triu Nhu, 倉岡睦季, M. Moulton Hong, 佐藤雪太, 青木吉嗣, Kole Ryszard, 武田伸一, 横田俊文: 筋ジストロフィーモデル犬の心機能に対するペプチド抱合型モルフォリノ介在性マルチエクソン・スキッピングの治療効果. 第160回日本獣医学会学術集会. 鹿児島県鹿児島市: 20170914
- 24) 内田貴之, 坂下禎宏, 真板綾子, 中尾玲子, 平坂勝也, 東谷篤志, 東端晃, 小林剛, 曾我部正博, 武田伸一, 二川健: 無重力による酸化ストレスを介した筋細胞内シグナルトランスダクション. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171208
- 25) 笠原 (仁田原) 優子, 島津苑子, 増田千明, 積田奈々, 水本秀二, 井上 (上野) 由紀子, 井上高良, 吉沢隆浩, 高橋有希, 池上良, 中山淳, 武田伸一, 渡邊淳, 古庄知己, 岡田尚巳: CRISPR/Cas9を用いたMusculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome-CHST14 ノックアウトマウスの作製と病態解析. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171208
- 26) 北澤萌恵, 林晋一郎, 今村道博, 武田伸一, 大石由美子, 金児—石野知子, 石野史敏: 真獣類特異的遺伝子 Peg11/Rtl1 は胎盤および胎仔の発生に重要である. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171207
- 27) 竹村英子, 増田智, 渡辺喜晴, 成田麻子, 鈴木正寿, 武田伸一, 鈴木友子: ヒトiPS細胞由来骨格筋系譜細胞はTGF- β 阻害により筋分化が促進する. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171207
- 28) 柴崎浩之, 倉岡睦季, 松坂恭成, 谷端淳, 内海文彰, 田沼靖一, 今村道博, 武田伸一: ジストロフィン欠損における血清microRNAの解析. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171207
- 29) 二川健, 内田貴之, 真板綾子, 中尾玲子, 小林剛, 武田伸一, 曾我部正博: 無重力ストレスに対する初期応答酵素 (アコニターゼ) の筋萎縮における役割. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171207

- 30) 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: 若齢マウス高発現 miRNA がマウス筋芽細胞に与える筋分化誘導効果. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171206
- 31) 原裕子, 永田哲也, 井上-上野由紀子, 宮武正太, 滝澤歩武, 溝部吉高, 瀬戸美也子, 倉岡睦季, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: 核酸医薬の網羅的スクリーニングを可能にするEGFP- レポーターアッセイ系の開発. 2017年度生命科学系学会合同年次大会. 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171206
- 32) 喜納裕美, 倉岡睦季, 小田ゆき, 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の有効性. 第17回日本再生医療学会総会. 神奈川県横浜市 (パシフィコ横浜): 20180322
- 33) 宮武正太, 青木吉嗣: 負のゼータ冠位をもつモルフォリノ核酸はスカベンジャー受容体クラスA1を介して骨格筋細胞に取り込まれる. 第17回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム. 大阪吹田市, 大阪研修センター江坂: 20170527
- 34) 原裕子, 永田哲也, 井上-上野由紀子, 宮武正太, 滝澤歩武, 溝部吉高, 瀬戸美也子, 倉岡睦季, 井上高良, 武田伸一, 青木吉嗣: Development of EGFP-reporter assay system to enable exhaustive screening of nucleic acids medicine. 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017). 兵庫県神戸市 (神戸ポートアイランド): 20171206

(4) その他

- 1) 武田伸一: 研究紹介. 医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN), 国立精神・神経医療研究センター(NCNP) 意見交換会. 東京: 20170427
- 2) 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2017レクチャー&ラボツアー「脳の科学の最前線」. 東京都小平市: 20170715
- 3) 青木吉嗣, 岡田尚巳, 武田伸一: 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. 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業サイトビジット. 東京都文京区: 20170824
- 4) 鈴木友子, 武田伸一: 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発. 平成29年度日本医療研究開発機構 再生医療・研究交流会. 東京都千代田区: 20170905
- 5) 竹村英子, 増田智, 渡辺喜晴, 成田麻子, 野上健一郎, 鈴木友子, 武田伸一: ヒトiPS 細胞からの骨格筋前駆細胞の誘導. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 6) 今村道博, 井上-上野 由紀子, 井上高良, 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. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 7) 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患者iPS 細胞由来の心筋細胞に対する網羅的遺伝子発現解析を用いた心筋障害の発症機序に関する研究. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 8) 溝部吉高, 宮武正太, 瀬戸美也子, 原裕子, 滝澤歩武, 武田伸一, 青木吉嗣: 新規作出したスカベンジャー受容体クラスA1 / ジストロフィン二重欠損マウスの表現型解析. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111

- 9) 滝澤歩武, 原裕子, 宮武正太, 溝部吉高, 瀬戸美也子, 武田伸一, 青木吉嗣: 随時尿由来細胞を用いたエクソン・スキップの非侵襲的検定法の確立. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 10) 和田英治, 谷端淳, 岩村憲, 武田伸一, 林由起子, 松田良一: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する抗IL-6受容体抗体投与による効果. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 11) 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 加藤直広, 柴崎浩之, 邢明彦, 青木吉嗣, 木村円, 武田伸一: 加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臨床評価との関連性研究. 第12回筋ジストロフィー治療研究会. 静岡県熱海市 (熱海大観荘): 20171111
- 12) 滝澤歩武, 倉岡睦季, 青木吉嗣: デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規エクソンスキップ薬の開発. 第13回国立精神・神経医療研究センター 神経内科短期臨床研修セミナー. 東京都小平市, 国立精神・神経医療研究センター: 20170718
- 13) 青木吉嗣: 難病, 希少疾患の臨床開発における昨今の動向と, 革新的治療法開発. 第4回NCNPメディア塾. 東京都小平市, 国立精神・神経医療研究センター: 20170825
- 14) 青木吉嗣: 神経・筋難病に対する革新的遺伝子治療法開発. 第一回NCNP 病院-研究所若手WGセミナー. 東京都小平市: 20170908
- 15) 溝部吉高: 抄読論文: Myoblasts and macrophages are required for therapeutic morpholino antisense oligonucleotide delivery to dystrophic muscle therapeutic morpholino antisense oligonucleotide delivery to dystrophic muscle. 第2回遺伝子疾患治療研究部-疾病研究第一部 合同抄読会. 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター): 20180221

C. 班会議発表

- 1) 今村道博, 武田伸一: 筋線維メンテナンスに果たすWWP1ユビキチンリガーゼの機能の解析. 平成29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. 新潟県新潟市 (新潟大学脳研究所): 20171216
- 2) 武田伸一, 倉岡睦季, 笠原優子, 立森久照, 加藤直広, 柴崎浩之, 邢明彦, 青木吉嗣, 木村円: 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. 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29年度班会議. 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター): 20171206
- 3) 湯浅慎介, 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 をもちいたDMD 治療の有効性の検討 -. 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29年度班会議. 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター): 20171206
- 4) 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 遺伝子治療と情動評価 -. 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29年度班会議. 東京都小平市 (国立精神・神経医療研究センター): 20171206
- 5) 清尾康志, 正木慶昭, 入山友輔, 中嶋宏之, 金木達朗, 黒田雄介, 古川賢, 谷端淳, 永田哲也, 武田

- 伸一: 化学修飾人工核酸を用いる新しい筋ジストロフィー治療薬の開発ー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ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171206
- 6) 青木吉嗣, Tirsa LE van Westering, Henrik J Johansson, 瀬戸美也子, 谷端淳, Janne Lehtiö, 横田俊文, Matthew JA Wood, Thomas C Roberts, 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ー超高感度定量プロテオミクスによる筋ジスマウス骨格筋の老化機構解明と治療法開発ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171206
- 7) 上住聡芳, 上住円, 深田宗一郎, 笠井健広, 大野欽司, 武田伸一, 山田治基, 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ー筋の病的変性を抑制する手法の開発ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171205
- 8) 深田宗一郎, 張礫丹, 野口裕太郎, 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ー骨格筋幹細胞の維持機構ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171205
- 9) 二川健, 内田貴之, 真板綾子, 中尾玲子, 平坂勝也, 小林剛, 曾我部正博, 武田伸一: 無重力(Unloading)ストレスによる筋細胞のシグナルトランスダクション. 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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171205
- 10) 橋戸和夫, 松坂恭成, 大島淑子, 谷端淳, 山本大輔, 関口正幸, 井上高良, 井上ー上野由紀子, 宮武正太, 青木吉嗣, 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ーSmpd3遺伝子ノックアウトによるmdxマウスにおける骨格筋再生効果及び不安行動への影響ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171205
- 11) 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の解析ー若齢マウス高発現miRNAのマウス筋芽細胞等と与える筋分化・再生効果ー. 国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費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29年度班会議. 東京都小平市(国立精神・神経医療研究センター): 20171205
- 12) 鈴木友子, 武田伸一: 病態解析研究成果報告. 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細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」平成29年度拠点運営会議.

京都市（京都大学iPS細胞研究所）：20180216

- 13) 倉岡陸季, 笠原優子, 立森久照, 加藤直広, 柴崎浩之, 邢明彦, 青木吉嗣, 木村円, 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. 第39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. 東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20180228
- 14) 松坂恭成, 大島淑子, 山田大輔, 谷端淳, 宮武正太, 青木吉嗣, 井上-上野由紀子, 井上高良, 武田伸一, 関口正幸, 橋戸和夫: Duchenne 型筋ジストロフィー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. 第39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. 東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20180228
- 15) 福岡聖之, 伊藤尚基, 武田伸一, 北條浩彦: 筋分化を促進させる機能性RNA の解析 - 若齢マウス高発現miRNA の筋分化・筋再生効果-. 第39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. 東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20180227
- 16) 竹村英子, 成田麻子, 増田智, 渡辺喜晴, 野上健一郎, 鈴木正寿, 武田伸一, 鈴木友子: 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39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. 東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20180227
- 17) Takizawa H, Hara Y, Miyatake S, Tsoumpra M, Mizobe Y, Seto M, Ohno T, Suzuki S, Inoue K, Takeda S, Aoki Y: Establishment of a non-invasive and efficient in vitro assay system for exon skipping therapy. 第39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. 東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20180227 第39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 最優秀ポスター受賞
- 18) 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）. 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, 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）平成29年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」. 神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）：20180209 口頭発表
- 19) 青木吉嗣, 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）. 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, 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）平成29年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」. 神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）：20180209 ポスター発表
- 20) 福田光則, 青木吉嗣: ALS/FTD の原因遺伝子産物C9ORF72 のRab 結合特異性の解析. 新学術研究領域（研究領域提案型）脳タンパク質老化と認知症制御, 第6回班員会議・第3回リトリート. 千葉県浦安市, サンルートプラザ東京：20170603
- 21) Aoki Y, Matthew Wood, Kevin Talbot: Updates on collaborative DMD projects between NCNP and Oxford. The 1st Oxford-NCNP meeting 2017. Oxford, UK: 20170620
- 22) 青木吉嗣: Duchenne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展望. 国立精神・神経医療研究センター 平成29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. 東京都千代田区（JA 共済ビル）：20180112
- 23) 青木吉嗣: 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. 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, 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）平成30年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」．神奈川県横浜市（パシフィコ横浜）：20180209

- 24) 今村道博：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．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29-4「筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明と それに基づく診断法・治療法開発」（主任研究者：西野一三）平成29年度班会議．東京都小平市（国立精神・神経医療研究センター）：20171203
- 25) 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」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」，東京，20171212
- 26) 鈴木友子「病態解析研究計画紹介：DMD」平成29年度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細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」キックオフミーティング，京都,20171019日-1020

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, 佐賀洋介 (～ 29.12.31), 佐々木千香 (30.1.1 ～)
(科研費研究員)	戸松彩花, Joachim Confais (～ 29.6.28), 野上尚武, 佐々木千香 (～ 29.12.31), 工藤もゑこ, 中谷輝実 (29.12.1 ～), Amit Yaron (29.7.10 ～)
(科研費研究補助員)	中谷輝実 (～ 29.11.30), 小島潮子 (29.12.12 ～)
(センター研究助手)	田村成実 (～ 29.12.31), 吉田佳代 (30.2.13 ～)
(科研費事務助手)	三村京子, 大谷暢子
(外来研究員)	窪田慎治
(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, 高田昌彦, 井上謙一, 青木朋子, 富岡郁夫, 太田 淳, 高原大輔, 徳田 崇, 野田俊彦, 太田 順, 吉村奈津江, 東 隆, 高木 周, 山村直人, 丸山一雄, 鈴木 亮
(研究生)	日比野秀崇, Joachim Confais (29.6.29 ～), Becky Su, 白藤翔平, 松崎玄伸, 小林洋平, Amit Yaron (29.5.22 ～ 29.7.9)

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 (担当: 梅田)

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、感覚運動野と筋活動の信号解析を行っている。本年度は、脳梗塞前に検出されていた皮質一筋活動間のオシレーションが、脳梗塞後に徐々に減少していることを見つけた。これらの皮質一筋活動間の関係性の変化は、脳梗塞によって引き起こされた大脳皮質と筋を含む大規模ネットワークの変化を表しており、脳梗塞のバイオマーカーになる可能性がある。

2) ポリグルタミン病モデルマーマーモセットの作出・解析・バイオマーカー検索 (担当: 野上)

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及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）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29年度は、昨年度から引き続き、受動型赤外線運動検出センサーによる活動量モニターや、体重・筋力測定による身体能力評価、梯子登り・梁歩行課題による四肢活動のコーディネーション評価を通し、疾患霊長類モデルの示す行動表現型の検討を進めた。CMV-PQ120ラインでは、発症群で最終的な行動表現型は一致するが、個体によって症状の進行速度や動作パターンに違いがある事が確認された。今後、観察された表現型の変化が導入遺伝子に起因するものなのか検証すると共に、疾患特異的なバイオマーカーに成りえるか検証を行う。またTET-PQ120ラインでは、Doxycycline (Dox) 非存在下で遺伝子発現が抑制され、野生型マーマーモセットと同様の行動表現型を示す事が確認された。今後、Dox 存在下で行動表現型に変化が見られるか検証を行う。本年度は、上記に加え新たに、ハンチントン病のバイオマーカーとして近年注目されるNeurofilament Light Chain (NFL) が、当該疾患でもバイオマーカーとして機能するか検討するため、CMV-PQ120ラインの血清中NFL濃度の経時的な測定を開始した。既に一部個体の血液サンプルが凍結保存されており、今後University College London (UCL) の神経学研究所と共同で研究を進める予定である。

TET-PQ120ラインの結果をまとめた論文が、科学雑誌「Biology of Reproduction」に掲載された。タイトルは「Generation of transgenic marmosets using a tetracyclin-inducible transgene expression system as a neurodegenerative disease model」

3) 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（担当：小泉）

超音波はパラメータを適切に選択することで、頭蓋のような硬組織でも、ある程度通過させることが可能である。超音波の照射制御技術が向上し、MRIなど非侵襲的画像計測法によるガイドを用いて、頭蓋上より脳内のターゲットとなる小部位に局限させて照射する経頭蓋焦点化超音波（tFUS）法が開発されており、侵襲度の低い脳に対する操作法として期待されている。また、超音波が照射された脳部位では血液脳関門（BBB）が一過性に機能低下することが知られていて、BBBを通り抜けられない治療薬などを脳のターゲット部位に送達させる手法（BBB解放によるDDS）として有望視されている。これらの技術は、患者の負担、副作用の少ない中枢神経疾患の治療法に寄与すると考えられる。モデル動物開発研究部では、マカクを使った実験のノウハウを生かし、霊長類でのtFUS法評価系の開発に取り組んでいる。これまで、工学系、薬学系の研究者と共同で、マカクで用いることのできる照射技術を開発し、今年度は、照射された超音波がマカクの厚い頭蓋を超えて脳のターゲット部位に到達しているか確認する実験を行った。検証は超音波によるBBB解放効果を利用し、静注したBBBを通らない色素エバンスブルーが脳実質に送達されるかを確認するもので、エバンスブルーによる蛍光が照射直下の脳部位で観察できたことから、マカクにおいてtFUS照射に成功したと考えている。

今後は、MRIなど非侵襲的な計測法と造影剤の組み合わせによるin vivo評価法を開発することにより、照射制御パラメータの精緻化を行い、効率、安全性、精度の高いDDS法の開発を進める一方、脳深部まで届くこの局所照射技術を応用したtFUSによる非侵襲神経活動操作法の開発も同時に進めていくことを計画している。

4) 随意運動の制御における脊髄反射系の役割（担当：戸松）

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し、その活動が脊髄運動ニューロンに伝えることで、反射回路を合目的に機能させることが示された（投稿準備中）。また、サルの筋神経由来固有受容信号が、随意運動中に限って、中枢神経系に伝達しやすくなることを、随意運動中の脊髄への微小電気刺激に対する逆行性応答を記録することによって示した。これは皮膚由来信号とは逆の運動依存変化であり、随意運動中の末梢感覚信号はその役割に応じて異なる修飾を受けることを意味する（投稿準備中）。これらの結果より、脊髄における末梢感覚信号は、上位からの修飾を受けつつ反射回路を利用して、随意運動を効率的に成立させると言える。さらにこの性質が延髄での感覚情報伝達においても同様かについて今後検討していくために、光遺伝学的手法を導入することを目標として、現時点では延髄楔状束核と大脳皮質・脊髄・末梢神経の結合を明らかにするためのトレーサー注入実験を行い、現在解析中である。

5) 随意運動時に下行路入力は脊髄神経回路をどのように制御するか（担当：大屋）

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、マカクサルをモデル動物として、覚醒行動下の動物から筋活動を生み出す運動ニューロンに投射する運動駆動細胞群の活動を記録し、各下行路が複数の関節、筋を協調的に動かすための機構を明らかにすることを目指している。

本年度は精密把持課題を遂行中のマカクサルから記録した脊髄の運動駆動細胞群の筋への投射パターンと、筋の協調構造として抽出される筋シナジーが一致し、さらに同時に活動することで協調した筋活動を生み出すことを示した論文を出版した（Takei et al. 2017）。同様の課題遂行中の動物の脊髄と大脳皮質一次運動野から記録した局所細胞外電位（Local Field Potential: LFP）と筋活動とのコヒーレンス解析を行い、把握の動的な局面と保持する局面とで脊髄を介した再帰性回路と大脳皮質を介した再帰性回路が明瞭に別れて活動する大域的構造を明らかにし、その結果を出版するための準備を行っている。

また、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運動駆動細胞の活動を記録し、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、赤核の活動パターンは、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、筋からの求心性信号を介した再帰性回路に組み込まれていることを明らかにした。現在は上記の結果を確認する実験を継続して行っている。

6) 末梢感覚情報的人為的制御技術の開発（担当：窪田）

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、体性感覚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。これまでの結果から、AAV9がDRG 細胞へ最も高い割合で遺伝子発現することに加え、遺伝子発現した細胞サイズも他のAAV セロタイプに比べて大きいことが確認できている。さらに、ChR2を導入したDRG 細胞を光刺激し、その活動を脊髄後根で記録したところ、光刺激でDRG 細胞を活性させることが可能であること、光刺激の強度に依存して脊髄後根で記録される活動電位の振幅が変化し、その最大振幅は末梢神経を電気刺激して得られる反応と同程度であることが確認された。今後は、抑制性の光活性化タンパク分子であるハロロドプシンの導入を行うとともに、感覚シグナルの操作に伴う運動の変容について明らかにしていく予定である。

7) 随意運動の制御における皮質一次感覚領域の機能（担当：大屋）

適切な運動を実現するには感覚入力を適切に峻別し、時には再び利用する機構が運動の基盤を成している。そのような感覚情報処理機構についての理解は感覚の失調に関わる病態理解だけでなく、運動失調の理解にも不可欠である。脊髄の反射回路において運動の動作時に皮膚感覚の入力は抑制し、固有受容感覚は促通する機構を明らかにしてきたが、随意運動時に大脳皮質一次感覚野において感覚モダリティの峻別が行われているかは明らかになっていない。また、自己の運動と他者の運動観察どちらに際しても活動する「ミラーニューロン」機構は、感覚—運動統合過程において体性感覚野をも包含することが推察されるものの、実証の試みはなされていない。こうした問題に取り組むために、把握遂行、把握観察課題を遂行中のマカクサルの大脳皮質第一次体性感覚野（Broadman の 3a, 3b, 1, 2 野）から電気生理学的記録をおこない、皮膚感覚、固有受容感覚の末梢神経の電気刺激により惹起された局所細胞外電位、細胞の反応を検討した。結果、把握運動時には脊髄と同様固有受容感覚の入力先である 3a 野の局所電位は促通、皮膚感覚が入力する 3b 野、1 野の局所電位が抑制されることを示した。運動観察時には 3a 野における局所細胞外電位や細胞の応答が促通されることが明らかになった。現在同様の実験を他の動物において行い、確認をおこなっている。

8) サル身体改変に伴う中枢神経系の適応機構（担当：大屋）

神経系の可塑的な適応能を明らかにすることは自己の身体を含む環境に対する神経系の可塑性の限界や、運動機能の再獲得にかかわる神経基盤についての基本的な理解へとつながる。その身体の変容とそれに伴う神経系の適応過程に関して、どの程度の筋骨格の変化や、その適応の局在についての実証な試みはいまだ途上にある。これに取り組むため、マカクサルに対して 1) 上腕の筋を前腕の筋に付け替える筋骨格系の変化、2) 前腕の拮抗筋同士を付け替える外科的処置を施し、把握運動課題や手首の伸展屈曲課題を行わせ、筋腱付け替え前後での運動の回復過程を、筋電図を記録することにより評価した。結果、上腕—前腕、拮抗筋同士の付け替えであっても把持機能や手首の伸展屈曲機能は術前の動作と同程度まで、数週間で回復することが明らかになった。また付け替えた筋の時空間的な活動様式は回復の過程にともなって骨格によって要請される筋の機能に近づいて行くことが明らかになった。現在はこうした身体の変容に伴う可塑的適応機構の神経基盤について、

定性的な評価をまとめた論文を準備する一方、筋間のコヒーレンス解析による定量的な知見をまとめている。さらに適応機構の局在を調べるために皮質脳波(Electro Cortico Graphy: ECoG)を記録し、大脳皮質の運動野、感覚野の変容過程を実験的に明らかにしようと試みている。

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、専門教育面における貢献は以下のとおり。

- ・早稲田大学理工学術院で講義を行った（関，梅田，大屋）。
- ・東京工業大学で講義を行った（梅田）
- ・横浜市立大学で講義・実習を行った（梅田）。
- ・千葉大学で講義を行った（大屋）。

Ⅳ. 研究業績

1. 刊行物

(1) 原 著

- 1) Takei T, Confais J, Tomatsu S, Oya T, Seki K: Neural basis for hand muscle synergies in the primate spinal cord. Proc Natl Acad Sci, 114 (32): 8643-8648, 2017
- 2) Tomioka I, Nogami N, Nakatani T, Owari K, Fujita N, Motohashi H, Takayama O, Takae K, Nagai Y, Seki K: Generation of transgenic marmosets using a tetracyclin-inducible transgene expression system as a neurodegenerative disease model. Biology of Reproduction, 97(5) :772 -780, 2017
- 3) Kosugi A, Takemi M, Tia B, Castagnola E, Ansaldi A, Sato K, Awiszus F, Seki K, Ricci D, Fadiga L, Iriki A, Ushiba J: Accurate motor mapping in awake common marmosets using micro-electrocorticographical stimulation and stochastic threshold estimation. Journal of Neural Engineering 15(3):036019, 2018

(2) 著書

- 1) 関和彦: 第Ⅱ編 機能編 3章 筋骨格制御系. バイオメカニズム学会編 手の百科事典, 朝倉書店, 107-111, 2017

(3) 総説

- 1) Saga Y, Hoshi E, Tremblay L: Roles of Multiple Globus Pallidus : Territories of Monkeys and Humans in Motivation, Cognition and Action: An Anatomical, Physiological and Pathophysiological Review. Frontiers in Neuroanatomy, 2017
- 2) 大屋知徹: 筋シナジーによる運動構築の神経基盤. 日本ロボット学会誌, 35 (7): 506-511, 2017

(4) 特許・出願

なし

(5) その他

- 1) 宮崎 真, 阿部 匡樹, 山田 祐樹, 井俣 経子, 小野 史典, 門田 宏, 高橋 康介, 羽倉 信宏, 平島雅也, 荒牧 勇, 有賀 敦紀, 池上 剛, 大泉 匡史, 狩野 芳伸, 黒田 剛士, 鈴木迪諒, 田中章浩, 西村 幸男, 宮脇 陽一, 吉江 路子, 渡邊 克巳, 門田 浩二, 河内山 隆紀, 戸松 彩花, 吉田 真一: 日常と非日常からみる ところと脳の科学, コロナ社, 2017

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Seki K: Non-invasive manipulation of brain's function using a transcranial ultrasound stimulation: an animal model. High Intensity Focused Ultrasound: Mathematical Modeling and Clinical Applications. Toronto (Fields Institute, Stewart Library), 3.9, 2018
- 2) 関和彦: 脊髄小脳変性症のマーモセットモデル. 第11回 In vivo 実験医学シンポジウム. 東京 (学士会館), 11.22, 2017
- 3) 関和彦: 遺伝子改変技術を用いた神経疾患モデルマーモセットの作出と利用. 第37回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会. 東京(NCNP), 9.12, 2017
- 4) Seki K: Sensory gating during volitional movements: neuronal correlates at the cortical and subcortical levels. JSPS 2 国間セミナー- New Directions in Somatosensation. London (UCL Institute of Cognitive Neuroscience), 9.5, 2017
- 5) 関和彦: 協調運動の神経表現: 基礎から臨床まで Neural basis for spatiotemporal coordination of muscle activity. 第40回日本神経科学大会. 千葉 (幕張メッセ), 7.20, 2017 (7.20-7.23, 2017)
- 6) 関和彦: 霊長類モデルを用いた運動系機能評価と神経疾患研究. 第54回薬剤学懇談会研究討論会. 熱海, 6.9, 2017
- 7) 関和彦: 遺伝子改変技術を用いた精神・神経疾患モデル霊長類の作出と評価. 第58回日本神経病理学会総会 会長シンポジウム. 東京 (一橋講堂), 6.2, 2017
- 8) 梅田達也: Somatosensory cortex sequentially receives efference copy and sensory feedback signals. JSPS 2 国間セミナー- New Directions in Somatosensation. London (UCL Institute of Cognitive Neuroscience), 9.5, 2017
- 9) 佐賀洋介: マカクザル腹側淡蒼球の異なる動機付け行動への関与. 生理研研究会2017「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 (生理学研究所), 12.8, 2017
- 10) 佐賀洋介: 皮質-基底核回路の解剖と機能. 第24回脳機能とりハビリテーション研究会学術集会. 千葉 (千葉県立保健医療大学), 8.20, 2017

(2) 国際学会

- 1) Tomatsu S, Kim G, Kubota S, Seki K: Presynaptic inhibition of muscle afferent input to spinal cord in awake, behaving monkeys. SfN's 47th annual meeting (Neuroscience 2017). Washington, 11.11 – 11.15, 2017
- 2) Azuma T, Seki K: Non-invasive therapeutic method for brain disease using tFUS system assisted by numerical simulation. ISTU 2017. 南京, 5.31 – 6.2, 2017
- 3) Seki K: Sensory gating and presynaptic inhibition during voluntary movement. Neural Control of Movement 2017. Dublin, 5.3, 2017

(3) 一般学会

- 1) 梅田達也, 小泉昌司, 片貝祐子, 齋藤亮一, 関和彦: 自由行動下における皮質脳波・筋活動の同時記録. 第7回マーモセット研究会. 京都, 1.17, 2018 (1.16-1.18, 2018)
- 2) 小泉昌司, 野上尚武, 中谷輝実, 川野邊哲代, 佐賀洋介, 関和彦: ホームケージでの自発活動量の計測. 第7回日本マーモセット研究会大会. 京都, 1.17, 2018 (1.16-1.18, 2018)
- 3) 野上尚武, 尾張健介, 中谷輝実, 小泉昌司, 佐賀洋介, 川野邊哲代, 齊藤祐子, 富岡郁夫, 関和彦: ポリグルタミン病マーモセットの病態解析. 第7回日本マーモセット研究会大会. 京都, 1.17, 2018 (1.16-1.18, 2018)
- 4) 東隆, 小林洋平, 梅田達也, 大屋知徹, 小泉昌司, 鈴木亮, 丸山一雄, 関和彦, 高木周: シミュレーションを援用したサル頭蓋内超音波照射システムの開発. 第16回日本超音波治療研究会. 札幌, 10.28-10.29, 2017
- 5) 小林洋平, 東隆, 清水和弥, 小泉昌司, 大屋知徹, 鈴木亮, 丸山一雄, 関和彦, 高木周: 非侵襲脳疾患治療に向けたシミュレーション援用による集束超音波焦点制御手法の開発. 第38回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム. 仙台, 10.25-27, 2017
- 6) 野上尚武, 尾張健介, 中谷輝実, 小泉昌司, 佐賀洋介, 川野邊哲代, 齊藤祐子, 富岡郁夫, 関和彦: ポリグルタミン病モデルマーモセットの作出と病態解析. 日本畜産学会第123回大会. 長野 (信州大学), 9.4 – 9.8, 2017
- 7) 関和彦, 武井智彦, Joachim Confais, 大屋知徹, 戸松彩花: 筋シナジーの神経表現. 第11回 Motor Control 研究会. 名古屋, 8.24 – 8.26, 2017
- 8) 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦: Contrasted coherent oscillations to muscular activity in the monkey spinal cord and motor cortex during a precision grip task. 第11回 Motor Control 研究会. 名古屋, 8.24 – 8.26, 2017
- 9) 野上尚武, 尾張健介, 中谷輝実, 小泉昌司, 佐賀洋介, 川野邊哲代, 永井義隆, 富岡郁夫, 関和彦: 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40回日本神経科学大会. 千葉 (幕張メッセ), 7.22, 2017 (7.20-7.23, 2017)
- 10) 梅田達也: 脳梗塞モデルマーモセットの皮質脳波記録. 第43回日本脳卒中学会学術集会. 福岡, 3.15-3.17, 2018
- 11) 佐賀洋介: マーモセットを用いた運動皮質梗塞モデル. 第43回日本脳卒中学会学術集会. 福岡, 3.15-3.17, 2018

(4) その他

- 1) 関和彦: Sensory gating during voluntary movement: neural correlates in the cortical and subcortical network. 7th CiNet Monthly Seminar. 大阪 (脳情報通信融合研究センター), 5.15, 2017
- 2) 大屋知徹: モデル動物を用いた神経科学研究の基礎と応用. 千葉大学講義「脳工学概論」. 千葉, 12.22, 2017
- 3) 梅田達也: 中枢・抹消神経系同時記録による感覚運動シグナルの解析. 新学術領域「適応回路シフト」神経活動解析に関する実践数理モデルワークショップ. 東京 (東京工業大学), 11.20, 2017
- 4) 戸松彩花: Presynaptic inhibition of muscle afferent input to spinal cord in awake, behaving monkeys. 平成29年度生理研研究会 第7回社会神経科学研究会「サル脳に学ぶ社会神経科学

の基盤」. 愛知 (生理学研究所), 11.30 – 12.1, 2017

- 5) 戸松彩花: 随意運動制御の神経回路解析から社会性を形成する神経回路解析へ. 生理学研究所所内セミナー. 愛知 (生理学研究所), 10.17, 2017

3. 班会議発表

- 1) 関和彦: 筋再配置手術が生み出す3つのSlow Dynamics. 第6回身体性システム領域全体会議. 鹿児島, 3.1 – 3.3, 2018
- 2) 関和彦: 超音波が開く霊長類システム研究の未来. 平成29年度京都大学霊長類研究所 共同利用研究会. 京都, 2.24, 2018
- 3) 関和彦: 霊長類遺伝子改変モデルを用いた運動失調症の病態解明と治療法開発. 平成29年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」. 横浜, 2.9, 2018
- 4) 関和彦: マカ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 平成29年度 第2回分科会. 東京, 11.9, 2017
- 5) 関和彦: 血管障害モデルマーマセットの作出と評価. 革新脳 脳血管・PD チームミーティング. 京都, 10.19, 2017
- 6) 関和彦, 梅田達也: マーマセットの脳梗塞モデルの研究. 革新脳臨床研究グループ H29年度第1回分科会. 東京, 6.18, 2017
- 7) 関和彦: 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. 脳科学委員会 (第38回). 東京 (金融庁), 5.12, 2017
- 8) 梅田達也: 血管障害モデルでの行動評価課題. 革新脳 臨床研究グループ・中核拠点連携 ワーキンググループ. 東京, 5.14, 2017
- 9) Philipp R : Neural adaptation in response to change in the musculoskeletal system: A new primate model. 第6回身体性システム領域全体会議. 鹿児島, 3.1 – 3.3, 2018

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マセットの個体管理と行動評価) 研究代表者 関和彦
- 3) 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) 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, マーマセットの行動解析) 研究代表者 関和彦
- 5) 新学術領域研究(研究領域提案型)計画研究 身体変化への脳適応機構の解明 研究代表者 関和彦
- 6) 日本医療研究開発機構(AMED) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト 脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発(脳梗塞マ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

- 7) 学術研究助成基金助成金(国際共同研究加速基金(国際活動支援班)) 脳内身体表現の変容機構の理解と制御 研究分担者 関和彦
- 8) 学術研究助成基金助成金(基盤研究(C)) 霊長類における皮質脊髓路の並列的情報処理機構の解明 研究代表者 梅田達也
- 9) 科学研究費補助金(特別研究員奨励費) 随意運動制御のための体性感覚情報処理を行なう神経基盤の解明 研究代表者 窪田慎治
- 10) 科学研究費補助金(研究活動スタート支援) 運動スキル学習の神経基盤の解明と脳損傷障害・回復に与える影響 研究代表者 佐賀洋介
- 11) 笹川科学研究助成 霊長類マーモセット脳梗塞モデルにおける運動障害回復メカニズムの解明 研究代表者 佐賀洋介

1 4. 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29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（～29.4.14）

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た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、感染エリアの消毒作業を実施した。

平成29年度より実施された総合実験動物棟老朽配管改修工事に関して、飼育動物への影響を最小とする為の措置を行った。また平成32年度の本工事に向けて、霊長類研究施設・中型実験動物研究施設と連携して準備を進めた。

- 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を取得した。
- 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29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 29 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開催した。

6 月 8 日 ハンドリング講習 保定, 捕獲 齋藤亮一, 総合動物実験棟 2F 霊長類管理室

3 月 27 日 ハンドリング講習 保定, 捕獲 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 26 回サル類の疾病と病理研究会，神奈川，01.07.2017

(2) 国際学会

1) 片貝祐子：第 10 回アジア保全医学学会，マレーシア，23.10.2016

(3) 一般学会

1) 片貝祐子：第 26 回サル類の疾病と病理研究会，神奈川，01.07.2017

(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、松坂恭成が科研費研究員として在籍し筋疾患における 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たが 5 月 1 日より国立国際医療研究センター遺伝子診断治療開発研究部へ転出した。9 月 1 日より照光実加が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。科研費研究補助員として大島淑子が採用され、研究補助業務にあたっている。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西村悦子が担当し、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事務助手の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が西村桂子は 3 月 31 日をもって定年退職した。

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、研究所本館分として難燃物ドラム缶 4 本、不燃物ドラム缶 1 本を、動物画像解析施設分として不燃物ドラム缶 1 本、通常型 HEPA フィルター 4 枚を平成 30 年 1 月 19 日に日本アイソトープ協会へ引き渡しを行った。法令で定められた 3 年ごとの定期検査・定期確認を 9 月 21 日に受検し、特段の指摘事項なく検査に合格した。原子力安全委員会放射線規制室による立ち入り検査は行われなかった。

研究の面では、microRNA の解析を行うための基礎技術を確立し、リアルタイム PCR 等による発現解析、放出されたエクソソームの生理的な役割の解明、新たなバイオマーカーの同定等を目指して基礎研究を行っている。

IV. 研究業績

2. 学会発表

(1) 特別講演・シンポジウム

- 1) Hashido K: Characterization and functional analysis of extracellular vesicles and muscle-abundant miRNAs in myocytes and mdx mice, effects on cell survival and behavior., Bilateral NCNP-MPI-LMU Symposium “Biomarkers in Neuropsychiatric Disorders”. Munich, Germany, 10.16-18, 2017

(3) 一般学会

- 1) 松坂恭成, 谷端淳, 大島淑子, 山田大輔, 関口正幸, 宮武正太, 青木吉嗣, 井上-上野由紀子, 井上高良, 武田伸一, 橋戸和夫: DMD モデルマウスにおける Smpd3 遺伝子機能欠損による骨格筋再生効果および情動行動への影響, 第 3 回日本筋学会, 東京, 8.4, 2017

3. 班会議発表

- 1) 橋戸和夫, 松坂恭成, 太島淑子, 山田大輔, 谷端 淳, 井上-上野由紀子, 井上高良, 関口正幸, 宮武正太, 青木吉嗣, 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 遺伝子ノックアウトによるmdx マウスにおける骨格筋再生効果及び不安行動への影響－, 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 29 年度研究班会議. 東京, 12.5, 2017

(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理事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29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30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、甲田亨、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29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30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3題を詳細に審議し、委員会において指摘のあった修正を確認した後すべて適切として研究機関の長である理事長へ具申し承認を受けた。なお、平成29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30年3月現在、委員は武田伸一、山村 隆、小林正典(外部委員)、荒木敏之、関 和彦、甲田 亨、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30年3月22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29年度中に実施された研究課題は6題であり、3年を経過した3題については実験終了報告書が提出された。併せて平成30年度の申請状況についても報告された。平成30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、三島 晶、山下真梨子、林晋一郎、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: 使用頭数の削除、Refinement: 苦痛の軽減、Replacement: 代替法の検討）に十分配慮し計画されているかどうかを中心に検討した。本年度は年に2回の新規・継続申請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（甲田）、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、11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、故障した大型機器の修理可否、外部施設からの個体の導入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、惣谷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)

R I 委員会

登 録 人 数：99 人（昨年度：100 人）

使 用 R I 量：各核種を合わせた年間総使用量は、昨年度に比べ約 66% 増加している。これは主として本館 RI 管理区域内での ^{32}P や ^3H の使用量およびサイクロトロンによる ^{18}F の製造・使用量が減少したが、 ^{11}C 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 3 年ごとの施設の定期検査・定期確認が行われ、合格した。

変 更 申 請 等：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。

年度毎使用量推移表

神経研究所 RI 年間使用量

（単位 MBq）

核種	平成 28 年度 (2016)	平成 29 年度 (2017)	増減
^{32}P	118.2	68.0	-50.2
^3H	79.2	65.6	-13.6
^{35}S	0.0	0.0	0.0
^{14}C	1.7	2.5	0.8
^{51}Cr	0.0	0.0	0.0
^{125}I	0.3	0.1	-0.2
^{45}Ca	0.0	0.0	0.0
^{33}P	0.0	0.0	0.0
^{11}C	510040.0	929050.0	419010.0
^{18}F	87012.0	59722.0	-27290.0
年間総使用量	597251.3	988908.2	391656.9

放射線業務従事者数

平成 28 年度 (2016)	100 人	(年度末人数)
平成 29 年度 (2017)	99 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。29年度も、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、境は電顕のメインテナンスの担当も行った。病態生化学研究部等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。研究所発表会では、疾病研究第二部との共同研究で、電顕のデータの提示が行われた。

(電顕委員会委員長 一戸紀孝)

感染実験安全委員会

平成29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30年度の申請された課題は(ともに継続)5件であり、承認された。

(感染実験安全委員会委員長 星野幹雄)

組換えDNA実験安全委員会

「遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」, 神経研究所組換えDNA実験安全規定および組換えDNA実験内部規則を根拠に運営を行っている。平成29年度については、平成29年9月6日に「組換えDNA実験安全講習会」を開催した。平成30年度申請され承認を受けた課題は37(うち継続36, 新規1)件である。平成30年3月時点での委員は、星野幹雄、井上高良、大木伸司、株田智弘、若月修二、梅田達也、水谷哲也(東京農工大学農学部付属国際家畜感染症防疫研究教育センター)である。

(組換えDNA実験安全委員会委員長 星野幹雄)

図書委員会

年々高騰する雑誌購読料に対応するべく契約雑誌の絞り込みを行った。センター内多施設と協議の上、論文ダウンロード実績の高い雑誌を優先的に購読するようにした。オンラインでの購読ができない雑誌に関しては、昨年度に引き続いてReprints Deskの併用を行った。神経研究所としては将来的な全面的オンライン化を目指す方向性を打ち出しており、全施設での会議の際には、神経研としての基本線は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、覚せい剤およ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伴い、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。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度環境測定及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か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、年に一度教育訓練を実施することによって法令の順守を徹底している。

(特殊化学物質管理委員会委員長 荒木敏之)

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の多目的利用、各部局では取扱い困難なサイクロトン生成短寿命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カメラおよびX線CT装置の定期点検、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てPETカメラ取り扱い講習などを行った。今年度は、サイクロトロンの保守契約が満期を迎えるため、翌平成30年度から5年間（平成34年度まで）の保守契約更新手続きを行い、承認された。

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）。動物用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。前年度に引き続きサイクロトンオペレーターとして舟坂誠、PETカメラおよびX線CT装置オペレーターとして小倉淳が担当した。年度途中で太田深秀が退職したため、委員会窓口および事務手続き等が小倉淳に引き継がれた。

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。PET撮像を行った動物はラットおよびマウスであり、使用核種は ^{18}F および ^{11}C であった。

最近3年間のPET撮像実績（合成実験のみおよびCT撮像件数は含まず）

年度（年号）	撮像件数
27	44
28	34
29	67

(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 月 日から適用する。

2－A. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 併任研究員運営要領

1 目 的

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

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

2 受け入れ手続き

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

3 任命及び併任期間

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

4 責任と義務

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

附 則

この運営要領は、平成22年4月1日から適用する。

附 則

この運営要領は、平成27年4月1日から適用する。

２－Ｂ． 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
客員研究員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成２２年４月１日から適用する。

附 則

この内規は、平成２７年４月１日から適用する。

２－Ｃ．国立精神・神経医療研究センター神経研究所
外来研究員・外来研究補助員に関する内規

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

附 則

この内規は、平成２２年４月１日から施行する。

附 則

この内規は、平成２７年４月１日から施行する。

2-D. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究生・研究見習生内規

1 目 的

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

2 資 格

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

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

3 選 考

（１）神経研究所部長会議で選考を行い，理事長にその結果を報告する。

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

4 定数，承認及び承認期間

（１）研究生及び研究見習生の定数は各部若干名とし，理事長が承認する。

（２）承認期間は１年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

5 身 分

推薦する機関長の所属とする。

6 給 与

研究生及び研究見習生には，センターから一切の給与を支給しない。

7 責任と義務

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

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

8 辞 退

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

9 承認の取消

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

10 弁 済

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

附 則

この内規は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この内規は、平成27年4月1日から施行する。

２－Ｅ． 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究員に関する内規

- １ 神経研究所に特任研究員を置くことが出来る。
- 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。

附 則

この内規は、平成２２年４月１日より施行する。

附 則

この内規は、平成２７年４月１日より施行する。

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

- １ 神経研究所に科研費研究員を置くことが出来る。
- 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

(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。

(研究班)

第4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5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6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7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8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9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9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10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11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11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、競争的研究資金取扱規程中「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12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 29 年度 精神・神経疾患研究開発費評価委員一覧

専門／ 行政	委員名	所属及び役職	専門分野	対象分野
専門 委員	戸田 達史	東京大学教授（大学院医学系研究科神経内科学）	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）
専門 委員	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
専門 委員	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
専門 委員	加藤 進昌	公益財団法人神経研究所理事長 / 昭和大学 発達障害医療研究所長	臨床精神学	精神分野（生物学的研究分野）
専門 委員	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）
専門 委員	橋本 俊顕	徳島赤十字ひのみね総合療育センター 顧問（27.4.1～）（元心理・指導部長）	発達支援医学	発達障害
専門 委員	高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部医学部長補佐（教授）	内科系専攻	発達障害
行政 委員		厚生労働省医政局医療経営支援課長	—	行政
行政 委員		厚生労働省健康局難病対策課長	—	行政
行政 委員		厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部 精神・障害保健課長	—	行政

平成29年度 精神・神経疾患研究開発費課題表

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)
27-1	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	20,000	〃	12
27-6-2	NCNPブレインバンクの運営および生前登録システムの推進	病院 臨床検査部 医長 齊藤 祐子	20,000	〃	8
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	30,100	〃	14
27-8	精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化に関する研究	IBIC センター長 松田 博史	18,900	〃	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	21,100	〃	13
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	5,900	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	5,900	〃	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	病上級専門職 大塚 俊弘	43,900	〃	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	39,200	〃	21
29-1	社会機能/QOL改善と出口戦略を見据えた睡眠障害のクリニカルパスの開発	精神保健研究所 精神生理研究部 部長 三島 和夫	13,000	平成31年 3月	9
29-2	心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証	精神保健研究所 心身医学研究部 室長 安藤 哲也	8,900	〃	7

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)
29-3	筋ジストロフィーの臨床開発促進 を目指した臨床研究	病院 臨床研究推進部 部長 小牧 宏文	50,000	〃	24
29-4	筋ジストロフィー関連疾患の分子 病態解明とそれに基づく診断法・ 治療法開発	神経研究所 疾病研究第一部 部長 西野 一三	40,000	〃	19
29-5	ポリグルタミン病モデルマーマ セット系統を用いた病態理解と治 療法開発	神経研究所 モデル動物開発研究部 部長 関 和彦	17,500	〃	7
29-6	発達障害の治療法の確立をめざす トランスレーショナルリサーチ	神経研究所 微細構造研究部 部長 一戸 紀孝	36,000	〃	13
(2 2) 研究課題			502,500		230

(国研)国立^{精神}_{神経}医療研究センター神経研究所年報
第32号 (通号40号) 平成29年度

発 行 平成30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
